

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 644 818**

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 31/18 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **16.11.2010 PCT/US2010/056857**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **26.05.2011 WO11062906**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.11.2010 E 10832058 (1)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.07.2017 EP 2501381**

54 Título: **Tratamiento de fibrilación auricular**

30 Prioridad:

17.11.2009 US 261925 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
30.11.2017

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:

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

74 Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

ES 2 644 818 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

Tratamiento de fibrilación auricular

5 **Referencia cruzada a solicitudes de patente relacionadas**

La presente solicitud reivindica prioridad a la solicitud provisional de Estados Unidos número 61/261.925, presentada el 17 de noviembre de 2009.

10 **Campo de la invención**

La presente divulgación se refiere a tratar fibrilación auricular (AF) con N-(3,5-bis(1-pirrolidinilmetil)-4-hidroxibencil)-4-metoxibencenosulfonamida (sulcardina) o una sal farmacéuticamente aceptable de sulcardina.

15 **Antecedentes de la invención**

En toda la presente divulgación, se hace referencia a diversas publicaciones, patentes y memorias descriptivas de patente publicadas por una cita identificadora. Las divulgaciones de estas publicaciones, patentes y memorias descriptivas de patente publicadas describen el estado de la técnica a la que se refiere la presente invención.

20 La arritmia cardíaca, también conocida como "disritmia", es una categoría de un grupo de afecciones caracterizadas por actividad eléctrica anormal en el corazón. Ejemplos de arritmias incluyen contracciones ventriculares prematuras, taquicardia ventricular, fibrilación ventricular y taquiarritmia supraventricular tal como fibrilación auricular. Por ejemplo, la fibrilación auricular (FA) es una taquiarritmia supraventricular caracterizada por activación auricular no coordinada con deterioro consecuente de la función mecánica auricular. La FA persistente y/o crónica está asociada a riesgo elevado de eventos tromboembólicos que incluyen IM y accidente cerebrovascular e insuficiencia cardíaca. Teorías del mecanismo de FA implican dos procesos principales: automaticidad potenciada en uno o varios focos rápidamente despolarizantes y reentrada que implica a uno o más circuitos.

30 La FA es la arritmia más común que requiere cuidado médico, con una prevalencia de casi el 1 % en la población estadounidense adulta (proyección de 6 millones en EE.UU. en 2006 y 9 millones en 2020). Su prevalencia aumenta con la edad, tal que el 8 % de las personas de >80 años de edad tienen FA. Como las características demográficas de EE.UU. y europeas se desplazan hacia una población más anciana, la FA llegará a ser una enfermedad cardiovascular incluso más prevalente. Episodios recurrentes de FA se producen en los pacientes en promedio del 50 %/año. Por consiguiente, la FA es una carga importante en el sistema sanitario, con un coste promedio en los Estados Unidos de 3600\$ por caso por año.

40 La FA está asociada a síntomas que afectan adversamente la calidad de vida que incluyen, por ejemplo, disnea, molestia torácica o dolor e intolerancia al ejercicio. Cuanto más tiempo permanezca el paciente con FA, mayor será el riesgo de formación de trombos en las aurículas y de ahí el riesgo de accidente cerebrovascular tromboembólico, y de ahí la necesidad de terapia anticoagulante crónica. Se siente que un gran porcentaje de todos los casos de accidente cerebrovascular en los EE.UU. son secundarios a la FA persistente o crónica. Otros eventos cardíacos graves que se producen a incidencia significativamente más alta en pacientes con FA incluyen insuficiencia cardíaca e infarto de miocardio (IM).

45 El tratamiento de 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 (AAD) o cardioversión eléctrica para restaurar el ritmo sinusal (SR). Alternativamente, el médico puede elegir simplemente controlar la frecuencia usando fármacos que ralentiza la conducción del nódulo AV y de ahí controlar la frecuencia de respuesta ventricular en pacientes con FA.

50 Actualmente existe una gran controversia en cuanto a si el control del ritmo es superior o no al control de la frecuencia en pacientes, aunque la mayoría de los líderes de opinión preferirían que sus pacientes estuvieran en SR y no tuvieran que necesitar anticoagulación. Estudios que evalúan la incidencia de secuelas cardiovasculares (CV) graves o muerte con cualquier enfoque están en este momento inconclusos. La cardioversión por desfibrilación no es una tarea trivial, que requiere que los pacientes sean sedados bajo la inspección de un anestesiólogo primero y está asociado a incidencia significativa de dolor muscular y quemaduras de la piel. Los fármacos antiarrítmicos se clasifican en varias clases farmacológicas basándose en el mecanismo de las acciones. Hay cinco clases de AAD reconocidas:

- 60
- Clase I: Bloqueantes de los canales de Na
 - Clase II: Beta-bloqueantes
 - Clase III: Bloqueantes de los canales de K
 - Clase IV: Bloqueantes de los canales de Ca
 - 65 Clase V: Diversos (adenosina, digoxina, etc.)

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

La mayoría de los agentes comercializados, por ejemplo, propofenona, flecanida e ibutalida, corren el riesgo de inducir TdeP; por lo tanto, la mayoría de estos agentes no son recomendados para su uso en pacientes que padecen cualquiera y que tienen antecedentes de cualquier enfermedad cardíaca isquémica, IM previo y síndrome de QT prolongado. Varios de estos agentes, tales como sotalol, flecanida, propafenona y dronadrona, también muestran efectos negativos sobre la contractilidad del corazón, que los hace contraindicados en insuficiencia cardíaca. El acontecimiento adverso grave más común es un efecto pro-aritmico, que está normalmente asociado al bloqueo del canal de potasio codificado por el gen relacionado con Ether-à-go-go humano (hERG) I_{Kr} , que produce la prolongación del intervalo QT y TdeP de arritmia ventricular potencialmente mortal. En particular, los bloqueantes de los canales de Na que carecen de actividad inhibitoria en I_{Kr} también pueden ser altamente pro-aritmicos (flecanida) en asociación con su capacidad para aumentar la duración del potencial de acción, conduciendo a sobrecarga de Ca de un modo pronunciado e induciendo ritmos de reentrada.

Aunque los agentes antiaritmicos tales como los bloqueantes de los canales de Na (Clase I), los bloqueantes de los canales de Ca (Clase IV) y los beta-bloqueantes (Clase II), y digoxina y adenosina (Clase V), tienen todas algunas propiedades anti-AF, los agentes antiaritmicos de Clase III, que son todos inhibidores de los canales de K, y por reciente consenso de expertos médicos bloqueantes de canales mixtos, se prefieren para la indicación anti-AF debido a su ventaja de seguridad percibida y potencia en arritmia auricular. La FA aguda recurrente, FA persistente y FA paroxística conducen con el tiempo al desarrollo de FA crónica, hay remodelación eléctrica en tejido auricular, una respuesta adaptativa en la que cambian las contribuciones relativas de diferentes canales de iones expresados auriculares. Esta alteración en el tráfico de canales se manifiesta por el acortamiento de la duración del potencial de acción (AP), con una contribución relativamente mayor de la corriente de potasio ultra-rápida I_{Kur} , la corriente de potasio saliente transitoria I_{to} y la corriente de potasio de acetilcolina muscarínica I_{KAch} , además de una reducción de la influencia de la corriente de potasio de rectificación retardada, que tiene dos componentes: rápida [I_{Kr}] y lenta [I_{Ks}] y la corriente de calcio. La FA crónica es incurable por intervención médica y mantener el SR en estos pacientes es muy difícil; conduciendo a la afirmación de que la FA genera FA.

Los AAD actualmente disponibles que se dirigen a los canales de potasio tienden a bloquear las corrientes de repolarización de fase 3 tardía, I_{Kr} e I_{Ks} , que pueden hacerlos menos eficaces durante la FA debido a que la fase 3 es acortada por la FA crónica, aunque esta hipótesis no ha sido demostrada con certeza. Los AAD actualmente disponibles también se dirigen a los mismos canales de iones en el ventrículo, que pueden prolongar el intervalo QT, produciendo riesgo potenciado de TdeP. Los AAD con selectividad por los canales específicos auriculares (I_{Kur} , I_{to} , I_{KAch}), que son más activos después de la remodelación eléctrica de FA, podrían proporcionar control del ritmo eficaz con riesgo pro-aritmico ventricular mínimo, aunque la regulación por disminución de al menos uno de estos canales selectivos auriculares, I_{KAch} , se ha informado con FA persistente/crónica.

La sulcardina, N-(3,5-bis(1-pirrolidinilmetil)-4-hidroxi-bencil)-4-metoxibencenosulfonamida, y sus sales, tales como el sulfato de sulcardina, constituyen un grupo de nuevas sustancias químicas con potente actividad antiaritmica. La sulcardina es un bloqueante de canales multi-iónicos (Na rápido y lento, L-Ca y K_{to}) y representa lo que puede ser el único ejemplo de una clase de sulfonamida sustituida de antiaritmicos. Las sales de sulcardina pueden usarse como una dosis inyectable intravenosa u oral para el tratamiento de arritmias, que incluyen taquiarritmia supraventricular, contracciones ventriculares prematuras, taquicardia ventricular y fibrilación ventricular. Por ejemplo, el documento US 6.605.635 B1 describe compuestos de sulfonamidas aromáticas de N-(3,5-bis-aminometil disustituido-4-hidroxi)bencilo y sulfonamidas aromáticas de N-(3,5-bis-aminometil disustituido-4-hidroxi)fenilo para la prevención y el tratamiento de arritmia cardíaca. Similarmente, en "Huya completes pre-IND consultation meeting with the FDA for sulcardine sulfate; Sulcardine sulfate (430340)", Thomson Reuters Drug News - Biomedical, Literature List (URL: http://integrity.thomson-pharma.com/integrity/xmlsl/pk_ref-list.xml_show_ficha_ref?p_ref_id=1222-9-27) se describe que el sulfato de sulcardina (430340) puede usarse en el tratamiento de arritmias auriculares y ventriculares. El documento CN 1 939 298 A también describe sulfato de sulcardina para prevenir y tratar arritmia.

Además, la evidencia hasta la fecha sugiere que una ventaja de la sulcardina y sales es que carecen de actividad pro-aritmica significativa, como se demuestra en modelos de seguridad preclínica rigurosos, que incluyen un modelo canino deliberado de muerte súbita después de IM y el modelo de cuñas ventriculares de conejo validado. Adicionalmente, se ha mostrado que no aumentan el umbral de desfibrilación, ni aumentan el riesgo de fallo por desfibrilación en un modelo canino después de IM como se observó con flecanida. Basándose en estos datos, la sulcardina y sales, con su potencial pro-aritmico evidente muy bajo, podrían ser posiblemente usados para tratar fibrilación auricular aguda y recurrente en presencia de enfermedad cardíaca orgánica, síndrome QR prolongado y arritmias ventriculares, que incluye contracciones ventriculares prematuras (PVC), taquicardia ventricular (VT) y fibrilación ventricular (VF), en o bien ámbitos de administración aguda o crónica debido a su capacidad para formularse en formulaciones de dosificación intravenosa y oral.

Sumario de la invención

Se ha informado que, con respecto a los cardiomiocitos auriculares humanos *in vitro*, la sulcardina y sus sales muestran valores de CI_{50} en el intervalo de 26-100 μM . Estos hallazgos indicaron que un bloqueo farmacológico eficaz de los canales de iones *in vivo* requirió alcanzar concentraciones superiores a estos valores de CI_{50} , probablemente varios múltiplos de los mismos, para provocar un efecto antiarrítmico. Además, se determinó que concentraciones plasmáticas de sulfato de sulcardina que son próximas o superiores a este intervalo de CI_{50} se asociaban a hipotensión, prolongación de QT y efectos no deseables sobre la contractilidad ventricular, entre otros. Por consiguiente, hubo una esperanza de que fuera factible lograr concentraciones de sulcardina en sangre que fueran eficaces contra FA sin engendrar efectos secundarios inapropiados.

Al contrario de esta expectativa, la invención permite el tratamiento de FA, usando sulcardina o sal farmacéuticamente aceptable de sulcardina, sin la incidencia de estos efectos secundarios. Según un aspecto de la invención, por tanto, una composición que comprende una cantidad de un agente activo, que es N-(3,5-bis(1-pirrolidinilmetil)-4-hidroxibencil)-4-metoxibencenosulfonamida (sulcardina) o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, para su uso en el tratamiento de fibrilación auricular (FA), tratamiento que comprende administrar a un sujeto que padece o está en riesgo de padecer FA esta composición de forma que la máxima concentración plasmática en estado estacionario ($C_{m\acute{a}x}$) del agente activo en el sujeto oscile entre aproximadamente 1 μM y aproximadamente 20 μM y en el que la cantidad de dicho agente activo está en el intervalo de aproximadamente 3 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg. La invención también contempla un tratamiento tal donde la $C_{m\acute{a}x}$ del agente activo está en el intervalo de aproximadamente 0,1 μM , 0,5 μM , 1 μM , 2 μM , 3 μM , 4 μM o 5 μM a aproximadamente 20 μM , 18 μM , 15 μM , 12 μM , 10 μM , 9 μM , 8 μM , 7 μM o 6 μM .

Breve descripción de los dibujos

La **Figura 1** presenta la curva farmacocinética (PK) de sulfato de sulcardina después de la infusión IV rápida. La cantidad total de sulfato de sulcardina inyectada fue 8 mg/kg.

La **Figura 2** muestra efectos hemodinámicos de una infusión intravenosa de sulfato de sulcardina de 45 minutos administrada a perros anestesiados en el modelo de muerte repentina. El tiempo en el eje X representa el tiempo después de completarse la infusión de fármaco de 45 minutos.

Descripción detallada de la invención

En toda la presente solicitud, el texto se refiere a diversas realizaciones de las composiciones inventivas para su uso. Las diversas realizaciones descritas son ejemplos representativos y no deben interpretarse como descripciones de especies alternativas. Más bien, las descripciones proporcionadas aquí pueden ser de alcance solapante. Las realizaciones tratadas son ilustrativas solo.

I. Definiciones

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

"Tratar", "tratamiento" y "tratando" se emplean en esta descripción para referirse a administrar una composición farmacéutica o formulación para fines profilácticos y/o terapéuticos. El término "tratamiento terapéutico" se refiere a administrar tratamiento a un paciente que ya padece una afección tal como arritmia. Así, 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 de tejido, un tejido o un animal, por ejemplo, un mamífero, que incluye un ser humano. Animales no humanos sometidos a tratamiento incluyen, por ejemplo, un simio, un murino, un canino, un lepórido, tal como un conejo, ganado, animales para deportes y mascotas.

Un "agente antiarrítmico", como se usa en el presente documento, se refiere a una molécula que tiene un efecto terapéutico para tratar arritmia o aliviar síntomas asociados en un sujeto. Ejemplos no limitantes de arritmias incluyen taquiarritmia supraventricular tal como fibrilación auricular, contracciones ventriculares prematuras, taquicardia ventricular y fibrilación ventricular. El agente antiarrítmico es N-(3,5-bis(1-pirrolidinilmetil)-4-hidroxibencil)-4-metoxibencenosulfonamida (sulcardina) o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma. En otro aspecto, un agente antiarrítmico es sulfato de sulcardina.

Según la presente invención, una sal farmacéuticamente aceptable de sulcardina, N-(3,5-bis(1-pirrolidinilmetil)-4-hidroxibencil)-4-metoxibencenosulfonamida, puede ser el agente activo en una formulación útil para tratar arritmia. Ilustrativas de tales sales de sulcardina son: (A) sales de ácido inorgánico tales como las sales de acetato, borato, bicarbonato, sulfato, clorhidrato, bromuros, cloruros, yoduro, bromhidrato, yodhidrato, nitrato, fosfato, difosfato y

fluorofosfato; (B) sales de ácido orgánico tales como las sales de amonato (4,4-diaminoestilbena-2,2-disulfonato), bitartrato, butirato, citrato, edetato de calcio, camsilato, edisilato, estolato, esilato, glutamato, gluconato, gluceptato, lactato, lactobionato, laurato, malato, maleato, mandelato, metilbromuro, metilnitrito, metilsulfato, mucato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato (1,1-meteno-bis-2-hidroxi-3-naftoato, einbonato), pamoato, pantotenato, salicilato, 5 estearato, subacetato, succinato, sulfato, sulfosalicilato, suramato, propionato, valerato, fiunarato, fumarato y tartrato; y (C) sales de metales alcalinos y sales alcalinotérreas, tales como las sales de sodio, potasio, litio y calcio de sulcardina. En este contexto, una sal farmacéuticamente aceptable puede tener más de un átomo cargado en su estructura y, por lo tanto, uno o más contraiones.

10 Las expresiones "cantidad eficaz", "cantidad terapéuticamente eficaz" y "cantidad farmacéuticamente eficaz" indican una cantidad de un agente activo, tal como un agente antiarrítmico como se desvela ahora, que tiene un efecto terapéutico. Las dosis del agente activo que son útiles en el tratamiento son cantidades terapéuticamente eficaces. Así, una cantidad terapéuticamente eficaz es una cantidad del agente activo que produce el efecto terapéutico deseado, como se evalúa por resultados de ensayos clínicos y/o estudios en animales modelo. En realizaciones 15 particulares, el agente activo se administra en una dosis predeterminada; por lo tanto, una cantidad terapéuticamente eficaz sería una cantidad de la dosis administrada. Esta cantidad y la cantidad del agente antiarrítmico pueden ser determinadas rutinariamente, por metodología convencional, y variarán en función de diferentes factores, tales como el evento arrítmico particular implicado. Esta cantidad también puede depender de la altura del paciente, peso, sexo, edad y antecedentes médicos.

20 Un "vehículo" o "excipiente" es un compuesto o material usado para facilitar la administración del compuesto, por ejemplo, para controlar la liberación y/o biodisponibilidad del compuesto. Vehículos sólidos incluyen, por ejemplo, almidón, lactosa, fosfato de dicalcio, sacarosa y caolín. Vehículos líquidos incluyen, por ejemplo, agua estéril, solución salina, tampones, tensioactivos no iónicos y aceites comestibles tales como aceite, aceites de cacahuete y 25 de sésamo. Además, pueden incluirse diversos adyuvantes tal como se usan comúnmente en la materia. Estos y otros compuestos tales se describen en la bibliografía, por ejemplo, en the Merck Index, Merck & Company, Rahway, N.J. Consideraciones para la inclusión de diversos componentes en composiciones farmacéuticas se describen, por ejemplo, en Gilman et al. (Eds.) (1990); GOODMAN AND GILMAN'S: THE PHARMACOLOGICAL BASIS OF THERAPEUTICS, 8ª Ed., Pergamon Press.

30 Las expresiones "vehículo farmacéuticamente aceptable" y "excipiente farmacéuticamente aceptable" pueden indicar todos y cada uno de los disolventes, medios de dispersión, recubrimientos, agentes isotónicos y de retraso de la absorción, y similares. El uso de tales medios y agentes para sustancias farmacéuticamente activas es muy conocido en la técnica. Excepto en la medida de que cualquier medio o agente convencional sea incompatible con el principio activo, se contempla su uso en las composiciones terapéuticas. Principios activos suplementarios también 35 pueden incorporarse en las composiciones. Excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados incluyen, pero no se limitan a, tampones, diluyentes, agentes de tonicidad, estabilizadores, antioxidantes, conservantes y mezclas de los mismos.

40 El término "tampón" indica un excipiente farmacéuticamente aceptable, que estabiliza el pH de una preparación farmacéutica. Tampones adecuados son muy conocidos en la técnica y pueden encontrarse en la bibliografía. 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 aproximadamente 2 a aproximadamente 9, o alternativamente de aproximadamente 2,5 a 45 aproximadamente 7, o alternativamente de aproximadamente 3 a aproximadamente 5, o alternativamente 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 sódico e hidróxido potásico. 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 50 tampón es un tampón histidina. La concentración de tampón puede estar entre aproximadamente 1 mM y aproximadamente 100 mM, o alternativamente aproximadamente 2 mM a aproximadamente 40 mM, o alternativamente aproximadamente 5 mM a aproximadamente 20 mM.

55 Los términos "diluyente" y "carga" se refieren a componentes inactivos que se añaden a comprimidos o cápsulas, además del fármaco activo. Un diluyente puede usarse como aglutinantes, disgregantes (ayudan al comprimido a separarse en el aparato digestivo), o potenciadores del aroma. 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 solución de dextrosa (por ejemplo, al 5%).

60 La expresión "agente de tonicidad" indica la categoría de agentes farmacéuticamente aceptables usados para modular la tonicidad de la formulación. Isotonicidad se refiere generalmente a la presión osmótica con respecto a una solución, normalmente con respecto a la del suero sanguíneo humano. Una formulación puede ser hipotónica, isotónica o hipertónica. En un aspecto, la formulación es isotónica. Una formulación isotónica es líquido o líquido 65 reconstituido de una forma sólida, por ejemplo, de una forma liofilizada e indica una solución que tiene la misma tonicidad que alguna otra solución con la que se compara, tal como solución salina fisiológica y suero sanguíneo. Agentes de isotonicidad adecuados incluyen, pero no se limitan a, cloruro sódico, cloruro de potasio, manitol,

sacarosa, glicerina y cualquier componente del grupo de los aminoácidos, azúcares, como se define en el presente documento, además de combinaciones de los mismos. En algunas realizaciones, el manitol está presente en una concentración de aproximadamente el 1 % a aproximadamente el 20 % (% en peso/volumen), o alternativamente de aproximadamente el 2 % a aproximadamente el 10 %, o alternativamente de aproximadamente el 2,5 % a aproximadamente el 5 %. En un aspecto, el manitol está presente a aproximadamente el 3 %.

El término "estabilizador" indica un excipiente aceptable farmacéutico, que protege al componente farmacéutico activo y/o la formulación de la degradación química y/o física durante la fabricación, almacenamiento y aplicación. 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 de suero humano (HSA), albúmina de suero bovino (BSA), sales, por ejemplo, cloruro sódico, cloruro de magnesio, cloruro de calcio, quelantes, por ejemplo, EDTA. En un aspecto, un estabilizador está seleccionado del grupo que consiste en sulfito de sodio, bisulfato de sodio, metabisulfato de sodio, ácido ascórbico, cloruro sódico, 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 compuesto por grupos de tendencias de solubilidad opuestas, normalmente una cadena de hidrocarburo soluble en aceite y un grupo iónico soluble en agua. Los tensioactivos pueden clasificarse, dependiendo de la carga del resto activo en la superficie, en tensioactivos aniónicos, catiónicos y no iónicos. Los tensioactivos se usan frecuentemente 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 describe un porcentaje expresado en porcentaje en peso/volumen (% en peso/volumen). Tensioactivos farmacéuticamente aceptables adecuados incluyen, pero no se limitan a, el grupo de ésteres de ácidos grasos de polioxietilensorbitano (Tween), alquil éteres de polioxietileno (Brij), éteres de alquilfenilpolioxietileno (Triton-X), copolímero de polioxietileno-polioxipropileno (Poloxamer, Pluronic), o dodecilsulfato de sodio (SDS). Ésteres de ácidos grasos de polioxietilensorbitano incluyen polisorbato 20 (comercializado con la marca registrada Tween 20™) y polisorbato 80 (comercializado con la marca registrada Tween 80™). Copolímeros de polietileno-polipropileno incluyen aquellos comercializados con los nombres Pluronic® F68 o Poloxamer 188™. Alquil éteres de polioxietileno incluyen aquellos comercializados con la marca registrada Brij™. Éteres de alquilfenolpolioxietileno incluyen aquellos comercializados con el nombre comercial Triton-X. Cuando polisorbato 20 (Tween 20™) y polisorbato 80 (Tween 80™).

Un "antioxidante" se refiere a una molécula capaz de ralentizar o prevenir la oxidación de otras moléculas. La oxidación es una reacción química que transfiere electrones de una sustancia a un agente de oxidación. Las reacciones de oxidación pueden producir radicales libres, que empiezan reacciones de cadena que desestabilizan los productos terapéuticos y por último lugar afectan la actividad del producto. Los antioxidantes terminan estas reacciones de cadena eliminando productos intermedios de radicales libres, e inhiben otras reacciones de oxidación siendo oxidados ellos mismos. Como resultado, los antioxidantes son frecuentemente agentes reductores, agente quelante y eliminadores de oxígeno tales como tioles, ácido ascórbico o polifenoles. Ejemplos no limitantes 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 una sustancia química natural o sintética que se añade a productos tales como alimentos, productos farmacéuticos, pinturas, muestras biológicas, madera, etc., para prevenir la descomposición por crecimiento microbiano o por cambios químicos no deseables. Pueden usarse aditivos conservantes solos o conjuntamente con otros métodos de preservación. Los conservantes pueden ser conservantes antimicrobianos, que inhiben el crecimiento de bacterias y hongos, o antioxidantes tales como absorbentes de oxígeno, que inhiben la oxidación de los constituyentes. Conservantes antimicrobianos comunes incluyen cloruro de benzalconio, ácido benzoico, clorhexidina, glicerina, fenol, sorbato de potasio, timerosal, sulfitos (dióxido de azufre, bisulfito de sodio, hidrogenosulfito de potasio, etc.) y EDTA disódico.

II. Modos de llevar a cabo la invención

Se ha informado que, en cardiomiocitos auriculares humanos, la sulcardina y las sales presentaron Cl_{50} en el intervalo de 26-100 μ M. Basándose en estos hallazgos, se cree que el bloqueo eficazmente farmacológico de los canales de iones *in vivo* requiere alcanzar concentraciones superiores a estos valores de Cl_{50} , quizás 2 a 3 veces por encima de estos valores, para provocar un efecto antiarrítmico.

Se ha descubierto ahora que concentraciones plasmáticas de sulfato de sulcardina próximas o superiores al intervalo de Cl_{50} están asociadas a efectos secundarios que incluyen hipotensión, prolongación de QT y efectos sobre la contractilidad ventricular. Por ejemplos, una $C_{máx}$ de 13,6 μ M en minicerdos, una $C_{máx}$ de 21 μ M en primates y una $C_{máx}$ de 25 μ M en perros condujeron a los efectos secundarios observados, tales como hipotensión. Por tanto, se aprecia por un experto en la materia que no es posible lograr concentraciones en sangre de sulfato de sulcardina que sean eficaces en FA sin causar efectos secundarios no deseados. La presente invención, sin

embargo, proporciona composiciones para su uso en el tratamiento de FA con sulcardina o sales farmacéuticamente aceptables sin causar estos efectos secundarios.

Un aspecto de la invención proporciona una composición que comprende una cantidad de un agente activo que es N-(3,5-bis(1-pirrolidinilmetil)-4-hidroxibencil)-4-metoxibencenosulfonamida (sulcardina) o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, para su uso en el tratamiento de fibrilación auricular (FA), que comprende administrar a un sujeto que padece o está en riesgo de padecer FA dicha composición de forma que la máxima concentración plasmática en estado estacionario ($C_{m\acute{a}x}$) de dicho agente activo en dicho sujeto esté en el intervalo de aproximadamente 1 μM a aproximadamente 20 μM y en el que la cantidad de dicho agente activo está en el intervalo de aproximadamente 3 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg. Alternativamente, la $C_{m\acute{a}x}$ del agente activo en el sujeto está en el intervalo de aproximadamente 0,1 μM , 0,5 μM , 1 μM , 2 μM , 3 μM , 4 μM o 5 μM a aproximadamente 20 μM , 18 μM , 15 μM , 12 μM , 10 μM , 9 μM , 8 μM , 7 μM o 6 μM .

El objetivo de la terapia farmacológica para el tratamiento de FA depende de si se está tratando o no FA aguda o paroxística, para inducir la rápida cardioversión a un ritmo sinusal normal, o si se busca o no prevenir la reaparición de FA con la administración prolongada del fármaco. En la FA aguda o paroxística en pacientes que no tienen antecedentes de reaparición frecuente, el objetivo es inducir de forma aguda la cardioversión farmacológica de un paciente que actualmente está padeciendo 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 tratamiento profiláctico crónico.

Se ha descubierto que, en el contexto de tratar FA aguda o paroxística para inducir cardioversión inmediata, la eficacia de la sulcardina y sus sales farmacéuticamente aceptables es una función de la concentración plasmática pico, que requiere el mantenimiento de un alto nivel en plasma durante un periodo mínimo, por ejemplo, de minutos a menos de una hora de duración, para dar a tiempo a la cardioversión a un ritmo sinusal normal; después de ese tiempo, el paciente debe seguir en ritmo sinusal normal sin la necesidad de niveles de fármaco en plasma terapéuticos continuados, a menos que algunos otro evento precipitante produzca una futura reaparición de la arritmia. Estos tipos de pacientes que no tienen o solo tienen antecedentes previos limitados de episodios de FA tienen menor riesgo de reaparición; por lo tanto, la farmacoterapia continuada tras la cardioversión no está indicada. Para la indicación de FA aguda o paroxística, es innecesario mantener niveles estacionarios en sangre del fármaco (área de la concentración de fármaco estacionaria bajo la curva plasma-tiempo) durante periodos de tiempo prolongados, para prevenir la reaparición de FA durante días a meses a años cada vez. El uso de fármaco en esta situación clínica es similar al uso de cardioversión eléctrica para conducir de forma aguda el corazón de nuevo a un ritmo sinusal normal.

También se ha descubierto que la eficacia de la 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 plasma-tiempo, en vez de una concentración plasmática pico. Estos pacientes, con antecedentes significativos de FA previa y reaparición frecuente, están en un riesgo mucho más alto de reaparición que la cohorte aguda descrita anteriormente. Las aurículas parecen remodelarse tras episodios de FA frecuentes o prolongados (crónicos), que predisponen al paciente a un riesgo más alto de futuros eventos. Como dicen los profesionales clínicos, la FA genera FA.

La prevención de FA recurrente en tales pacientes con FA crónica requiere mantener el pico de concentración de fármaco y mediante concentraciones durante el periodo de dosificación dentro de un intervalo que minimiza el riesgo de acontecimientos adversos, asociado a altas concentraciones plasmáticas, e incluso que mantiene los niveles en sangre por encima de alguna concentración mínimamente farmacológicamente activa. Por consiguiente, en el tratamiento de tanto FA aguda/paroxística como recurrente, la administración de agente activo durante un periodo más largo, por ejemplo, por medio de una formulación de liberación controlada o por infusión intravenosa lenta, desempeña una función. En el ámbito médico de la FA aguda/paroxística, el objetivo es lograr niveles bastantes altos en sangre durante un periodo de minutos a una hora o dos, permitiendo al corazón tiempo suficiente para responder a la farmacoterapia y regresar a un ritmo sinusal normal. Cargando el fármaco por una infusión a corto plazo continua durante este periodo, en lugar de administrar el fármaco por una inyección en bolo rápida, se mitigan las concentraciones plasmáticas pico, minimizando el riesgo de hipotensión, mientras que se permite el logro de altos niveles en sangre durante un periodo de tiempo suficiente para producir la cardioversión.

Existen técnicas convencionales para medir $C_{m\acute{a}x}$ de un agente, como ilustran los ejemplos adjuntos. Además, la $C_{m\acute{a}x}$ de un agente activo puede determinarse por la cantidad de agente activo administrada a un sujeto, las características del sujeto, la vía de administración, y otra información pertinente. Por consiguiente, en un aspecto de las realizaciones anteriores de la invención, la cantidad de agente activo administrada es inferior a 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 aproximadamente 0,1 mg/kg. En otro aspecto, la cantidad de agente activo administrada es de aproximadamente 3 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg, o de aproximadamente 5 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg.

La cantidad de agente activo administrada dependerá en parte de las características del sujeto, que incluyen, sin limitación, las especies, sexo y la edad del sujeto. Existen diversos algoritmos matemáticos para efectuar una conversión de cantidades administradas, por ejemplo, entre diferentes especies, 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, U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (Julio de 2005), accesible en www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm065014.htm. Así, 1 mg/kg de agente activo en el perro es equivalente a aproximadamente 0,54 mg/kg en el ser humano, y 0,3 mg/kg de agente activo en el perro es equivalente a aproximadamente 0,16 mg/kg en el ser humano.

Adicionalmente, las velocidades de conversión entre la cantidad del agente activo y $C_{m\acute{a}x}$ y ABC pueden ser determinadas experimentalmente para una vía dada y modo de administración. Tales determinaciones son convencionales en el campo.

Como se observa anteriormente, el agente activo de una formulación de la invención puede ser una sal farmacéuticamente aceptable de sulcardina, N-(3,5-bis(1-pirrolidinilmetil)-4-hidroxibencil)-4-metoxibencenosulfonamida. La preparación de tales sales se ilustra a modo de las químicas de reacción descritas a continuación.

1. Reacción de sulcardina con un ácido orgánico o inorgánico

Aminas, tales como la amina terciaria R_3N , reaccionan con ácidos inorgánicos fuertes tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico o ácido yodhídrico, dando la sal de amonio correspondiente $R_3NH^+X^-$, donde X es Cl, Br o I. Generalmente, esta reacción se lleva a cabo disolviendo la amina en un disolvente acuoso, seguido de la adición de un ligero exceso de ácido fuerte a la amina. En un protocolo típico, la sulcardina se disuelve en un disolvente acuoso o acuoso-alcohólico, que entonces se enfría poniendo el matraz en un baño de hielo. A la solución con agitación fría se añade gota a gota un ligero exceso del ácido fuerte. Después de la adición del ácido, la mezcla de reacción se lleva a temperatura ambiente y se concentra para precipitar la sal correspondiente, que puede separarse por filtración. La adición de aproximadamente 1,1 equivalentes de un ácido fuerte produce la formación de una mono-sal de sulcardina, mientras que la sal *bis* se obtiene fácilmente mediante la adición de aproximadamente 2,1 equivalentes de un ácido fuerte.

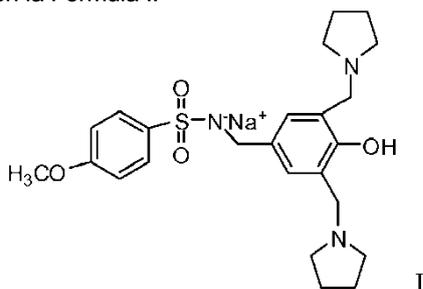
Sales de ácido orgánico de sulcardina, tales como una sal de acetato, pueden sintetizarse pasando el compuesto a través de una columna de cromatografía de líquidos de fase inversa, a alta presión, usando un sistema de disolvente acuoso-orgánico, tal como un sistema de disolventes agua-metanol o agua-acetonitrilo que contiene 1,0 a 2,0 equivalentes de ácido acético. Como resultado, se forman mono-sales y sales *bis* de sulcardina. Véase Streitwiesser et al, INTRODUCTION TO ORGANIC CHEMISTRY 4th 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 haluro de alquilo o aralquilo con una amina terciaria apropiada en un disolvente orgánico no reactivo. En la misma línea, la sulcardina podría hacerse reaccionar con un bromuro de alquilo o yoduro de alquilo en éter o tetrahidrofurano, a temperatura ambiente, para formar sales de metilo correspondientes mediante la formación de un catión de metilpirrolidinio. La estequiometría del haluro de alquilo en la reacción dictaría el tipo de sal formada. Así, el añadir 1,0 mol de un haluro de alquilo daría la mono-sal de pirrolidinil-metilo correspondiente, mientras que la adición de 2,0 moles de un haluro de alquilo permitiría la formación de la sal *bis*. Véase Streitwiesser et al., arriba, 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 captación del protón -NH de sulfonamida. Por consiguiente, la adición de hidruro de sodio a una solución rápidamente agitada fría de sulcardina en un disolvente anhidro aprótico, tal como tetrahidrofurano anhidro, debe producir la formación de una sal de sodio como se representó en la Fórmula I:



I

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

5 La reacción se llevaría a cabo por la adición gota a gota de una solución de tetrahidrofurano de hidruro de sodio a un matraz redondo frío, que contiene una solución de sucradina. Después de completarse la adición del hidruro de sodio, la reacción se calentaría hasta temperatura ambiente y se agitaría. La reacción estaría completa cuando no se desprendiera más gas hidrógeno.

10 En algunas realizaciones, la composición administrada al sujeto comprende además un excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable u otro agente. La cantidad de agente activo en la composición puede variar dentro del intervalo completo empleado por aquellos expertos en la materia. Normalmente, la composición contendrá, en una base de porcentaje en peso (% en peso), aproximadamente el 0,01-99,99 % en peso del agente activo basado en la formulación total, siendo el resto uno o más excipientes farmacéuticos adecuados. Preferentemente, el agente activo está presente a un nivel de aproximadamente el 1-80 % en peso.

15 Excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados para llevar a cabo la invención incluyen, sin limitación, tampones, diluyentes, agentes de tonicidad, estabilizadores, antioxidantes, conservantes y mezclas de los mismos. Ejemplos de excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados se desvelan en el presente documento.

20 En algunas realizaciones, el excipiente farmacéuticamente aceptable es un tampón. En un aspecto, el tampón es un tampón glicina. En otro aspecto, el tampón es un tampón histidina. La concentración del tampón, en un aspecto, está entre aproximadamente 1 mM y aproximadamente 100 mM, o alternativamente aproximadamente 2 mM y aproximadamente 40 mM, o alternativamente aproximadamente 5 mM y aproximadamente 20 mM. En otro aspecto, la concentración del tampón es aproximadamente 10 mM. El pH del tampón puede ajustarse independientemente. En un aspecto, el pH del tampón es de aproximadamente 2 a aproximadamente 9, o alternativamente de aproximadamente 2,5 a aproximadamente 7, o alternativamente de aproximadamente 3 a aproximadamente 5 o alternativamente aproximadamente 3.

25 En algunas realizaciones, el excipiente farmacéuticamente aceptable es un diluyente. En un aspecto, el diluyente es solución salina. En otro aspecto, el diluyente es dextrosa al 5 %.

30 En algunas realizaciones adicionales, el excipiente farmacéuticamente aceptable es un estabilizador. En un aspecto, el estabilizador está seleccionado del grupo que consiste en sorbitol, EDTA y glicerol. En otro aspecto, el estabilizador es sorbitol presente a aproximadamente el 3 % de concentración en la composición. En otro aspecto más, el estabilizador es EDTA presente a aproximadamente el 0,05 % de concentración en la composición. En otro aspecto adicional, el estabilizador es glicerol presente a aproximadamente el 2 % de concentración en la composición.

35 La cantidad eficaz de agente activo o la composición administrada puede ser experimentalmente determinada y puede variar dependiendo del agente específico, la enfermedad o síntoma que va a tratarse o aliviarse, la edad, sexo y peso del sujeto que va a tratarse, la pauta de dosificación de la formulación, la gravedad de la patología, el modo de administración y similares, todos los cuales pueden ser determinados fácilmente por un experto en la materia.

40 La administración del agente activo o la composición puede hacerse por métodos conocidos en la técnica. En un aspecto, la vía de administración es inyección intramuscular. En otro aspecto, la vía de administración es inyección intravenosa. En otro aspecto, la vía de administración es inyección subcutánea. En otro aspecto adicional, la vía de administración es administración oral, rectal, bucal, intravaginal, sublingual, transdérmica, inhalación o nasal. También se apreciará que la vía preferida variará con la afección y edad del receptor, y la enfermedad que está tratándose. La administración intravenosa representa un medio preferido para lograr los rápidos y coherentes niveles en sangre del fármaco, evitando las variables asociadas a la administración oral, nasal, bucal, sublingual, transdérmica o rectal u otros medios para ser una vía de administración preferida para FA aguda o paroxística con la intención de cardioversión. En el tratamiento de FA recurrente, donde son comunes administraciones diarias durante periodos prolongados, si no indefinidamente, los métodos de administración parenteral son menos deseables. Vías de administración oral o transdérmica son más preferidas, permitiendo la absorción controlada y sostenida de fármaco en la corriente sanguínea con el tiempo cuando están en uso formulaciones de liberación controlada específicas. Estas vías de administración también representan las más deseables desde una perspectiva de cumplimiento del paciente. Métodos de determinación de los medios más eficaces y dosificación de administración son conocidos para aquellos expertos en la materia y variarán con la composición usada para la terapia, el fin de la terapia, y el sujeto que está tratándose. Pueden llevarse a cabo administraciones individuales o múltiples siendo el nivel de dosis y el patrón seleccionados por el médico práctico. Formulaciones de dosificación adecuadas y métodos de administración de los agentes se conocen en la técnica.

45 La administración del agente activo o la composición puede estar compuesta de una dosis, o varias dosis consecutivas. Múltiples dosis pueden estar comprendidas de dosis similares o una dosis de carga más grande inicial, seguida de múltiples dosis de mantenimiento más pequeñas o de liberación/administración controlada. La cantidad y frecuencia de dosificación pueden determinarse con métodos conocidos en la técnica, y variarán

dependiendo de factores tales como el riesgo de riesgo continuado, semivida del principio activo y toxicidad del agente activo o la composición.

5 La administración de la formulación de la invención puede hacerse en un sitio del sujeto, o múltiples sitios del sujeto. La cantidad de dosificación y sitios pueden determinarse con métodos conocidos en la técnica. En un aspecto, la administración es una o más de inyección intravenosa en el muslo o el brazo del sujeto. En otro aspecto, la administración es una o más de inyección intramuscular en la parte trasera del muslo del sujeto.

10 El sujeto adecuadamente tratado por los métodos y formulación de la invención puede ser un mamífero que incluye un ser humano. Animales no humanos sometidos a tratamiento incluyen, por ejemplo, un simio, un murino, un canino, un leporido, tal como un conejo, ganado, animales para deportes y mascotas.

Ejemplos

15 La invención se entiende además por referencia a los siguientes ejemplos, que pretenden ser puramente a modo de ejemplo de la invención. Las realizaciones ejemplificadas están previstas como ilustraciones de aspectos individuales de la invención solo. Diversas modificaciones de la invención, además de aquellas descritas en el presente documento, serán evidentes para aquellos expertos en la materia a partir de la anterior descripción y figuras adjuntas.

20 **Ejemplo 1. Concentración inhibitoria a la mitad de la inhibición máxima (CI50) en cardiomiocitos auriculares aislados de diversas especies**

25 Los valores de CI50 obtenidos de aurículas de conejo y humanas (**Tabla 1**), además de las divulgaciones hechas previamente, sugieren que las concentraciones en sangre diana o las concentraciones en tejido cardíaco necesitan estar en el intervalo de 26 μM a 100 μM para lograr el significativo bloqueo de los canales de iones de Na rápido y lento, Ca de tipo L, canales Ikr e Ito en tejido auricular y, por lo tanto, provocan un efecto antiarrítmico auricular.

Tabla 1: CI50 en cardiomiocitos auriculares de conejo y humano

Especie/ cardíaco	origen	Perfilado de canales de iones (CI50, μM) en cardiomiocitos auriculares aislados						
		Na rápido	L-Ca	Ito	IKr	IKach	Na lento	IKur
Conejo/aurículas		34	54	26	61	130	-	-
Humano/aurículas		26	40	100	40	-	45	>190

30 **Ejemplo 2. Efectos de la seguridad cardiovascular de diversos niveles de dosis de sulfato de sulcardina en perros y niveles en sangre logrados**

35 Se administraron perros con morfina (2 mg/kg por vía subcutánea) aproximadamente 10-19 minutos antes de la administración de anestesia. Los perros se anestesiaron con 1 % de α -cloralosa (100 mg/kg intravenosa), seguido de una infusión constante de α -cloralosa (35-75 mg/kg/h, IV). Se administraron dos perros hembra sanos con dosis crecientes de sulfato de sulcardina por vía intravenosa durante 15 minutos en un sistema de tapón acetato a niveles de dosis de 10, 30 y 90 mg/kg con administraciones de dosis separadas 60 minutos. Tras la administración del fármaco, los perros se evaluaron para cambios hemodinámicos ventriculares, pulmonares y periféricos usando catéteres de Swan-Ganz y femorales, además de monitorizando la saturación del oxígeno en sangre, nivel en sangre del artículo de prueba, temperatura corporal, bioquímicas de la sangre, hematologías, ECG e histamina.

Resultados hemodinámicos

45 Se observaron efectos hemodinámicos con todas las dosis de sulfato de sulcardina. Durante la infusión inicial de sulfato de sulcardina en perros a 10 mg/kg, los cambios incluyeron un marcado aumento en la frecuencia cardíaca (HR) (+194 % al +271 %) y contractilidad (+96 % al +109 %). La tensión arterial diastólica final ventricular izquierda (LVEDP) presentó un aumento mínimo inmediatamente después de la dosis, seguido de una disminución pronunciada (-157 % al -710 %). La tensión arterial pulmonar media (MPAP) (+35 % al +76 %) y el gasto cardíaco (CO) (+80 al 131 %) también aumentaron después de la administración de 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 alcanzaron su máximo a los 10 minutos después del inicio de la dosificación. Sin embargo, los dos animales con el tiempo presentaron una reducción en la tensión arterial media (MAP) en el periodo post-dosis (-33 % al -41 %). Se observaron efectos máximos a aproximadamente 10 minutos en la infusión y volvieron gradualmente al nivel inicial al final del periodo de monitorización de 60 minutos con la excepción de HR, contractilidad y LVEDP, que siguieron siendo elevados durante todo el periodo de monitorización. Se observaron cambios hemodinámicos similares con el inicio de la segunda infusión (30 mg/kg), con la excepción de HR y la contractilidad, que disminuyeron ligeramente durante la dosificación hasta el final de la infusión, seguido de un aumento después de que se completara la dosificación. A 90 mg/kg, todos los animales sucumbieron al completarse la infusión de 15 minutos final donde estuvo presente la depresión cardíaca que condujo a hipotensión grave.

Perfilado de histamina

Los resultados de los análisis de histamina indican niveles de histamina normales durante el pretratamiento en todos los animales. Tras la administración del artículo de prueba, se observaron aumentos en los niveles de histamina en ambos grupos y a todos los niveles de dosis. Un aumento grave en la concentración plasmática de histamina a 10 mg/kg de sulfato de sulcardina que llegó a máximos de 1874 nM y 1919 nM 5 min y 10 min después de la reacción, respectivamente, frente a valores de pretratamiento de 9,48 y 14,341, respectivamente, y disminuyó gradualmente, aunque siguió siendo elevado durante el periodo de observación de 60 minutos en comparación con los valores de nivel inicial. Dosis de sulfato de sulcardina posteriores produjeron aumentos que fueron más leves en amplitud que la dosis aumentada con máximos que alcanzaron el pico durante la dosificación o 10 min después de la administración. Se observaron niveles de concentración plasmática máximos de 251 nM y 183 nM a 30 mg/kg mientras que se observaron máximos de solo 99 nM y 64 nM a 90 mg/kg. Esta reacción es posiblemente debida a un agotamiento de gránulos de mastocitos tras la exposición preliminar al artículo de prueba.

Cambios en la hemodinámica después de la dosificación con sulfato de sulcardina fueron en parte atribuibles a la liberación de histamina después de la dosificación, aunque solo en parte como pretratamiento con un antihistamínico (difenhidramina) solo se corrigieron parcialmente estos efectos hemodinámicos (datos no mostrados).

Electrocardiografía

Se observó un aumento dependiente de la dosis en QTc en todos los animales. Se observaron ligeras prolongaciones de QTc (hasta aproximadamente 20 ms) en el plazo de 5 minutos desde el inicio del tratamiento con sulfato de sulcardina a 10 mg/kg. Se observaron prolongaciones dependientes de la dosis acumulada de intervalos de QTc al inicio de la infusión de 30 mg/kg (aproximadamente 35 ms) que llegaron a ser más pronunciadas a 90 mg/kg (que oscilan de aumento de aproximadamente 50 a 120 ms desde valores de QTc del nivel inicial). También se observó ensanchamiento de QRS a todos los niveles de dosis, con evidencia de respuesta a dosis.

Resultados farmacocinéticos

Las concentraciones pico medias de sulfato de sulcardina que alcanzaron el pico generalmente a los 10 minutos después el momento de tiempo de inicio de cada infusión de 15 minutos de sulfato de sulcardina a 10, 30 y 90 mg/kg fueron 1,8, 11,2 y 100,1 µg/ml, respectivamente, que se tradujeron en aproximadamente 4, 24,6 y 218 µM.

Conclusiones

A una dosis de sulfato de sulcardina (30 mg/kg) que alcanzó concentraciones plasmáticas pico (25 µM) que se aproximaron al intervalo de extremo bajo de valores de pinzamiento zonal de CI50 en cardiomiocitos auriculares humanos para canales de Na, L-Ca y I_{Kr}, se observaron disminuciones significativas en la tensión arterial media, taquicardia, prolongación del intervalo QT y cambios en la contractilidad ventricular. El pinzamiento zonal auricular y la seguridad cardiovascular en perros y los hallazgos PK sugieren que no puede ser posible lograr los niveles en plasma sugeridos por el pinzamiento zonal como que están en el intervalo farmacológico para efectos antiaritmicos sobre la fibrilación auricular usando sulfato de sulcardina administrado durante periodos de infusión de fármaco relativamente de corto plazo (≤15 minutos) sin experimentar efectos no deseados significativos sobre la hemodinámica y ECG.

Ejemplo 3. Parámetros farmacocinéticos del sulfato de sulcardina

En perros, una dosis PO de 40 mg/kg (intervalo de dosis oral eficaz) da niveles pico de 2,1 µg/ml (4,6 µM). Datos IV a 8 mg/kg (intervalo eficaz) no proporcionaron una C_{máx} (**Tabla 2, Figura 1**), pero a partir de la curva debajo de la tabla puede observarse que la C_{máx} parece ser aproximadamente 10 µg/ml tras la administración IV de una dosis eficaz contra arritmia ventricular. Con una infusión de 60 minutos, como se concibió para la FA planeada, el estudio de eficacia en perro y como se contempla adicionalmente por ser una vía de administración clínica, este valor de C_{máx} se reducirá apreciablemente, quizás a por debajo de 5 µg/ml (11 µM). Estos datos PK y la conclusión extrapolada están de acuerdo con el estudio de seguridad del CV, donde se realizó la PK después de la infusión de 15 minutos. En general, las concentraciones medias alcanzaron el pico en el momento de tiempo de 10 minutos, después del inicio, para cada infusión de 15 minutos de sulfato de sulcardina a 10 y 30 mg/kg (dosis eficaz contra arritmia ventricular). Las concentraciones plasmáticas pico medias fueron 1,8 (4,2 µM) y 11,2 µg/ml (24,6 µM), respectivamente (datos no mostrados). Estos valores estuvieron muy por debajo en el caso de la dosis más baja hasta alcanzar escasamente algunas, pero no todas, las CI50 de pinzamiento zonal de células auriculares en diversos canales de iones, aunque todavía se observaron asociados a disminuciones significativas en la tensión arterial media, taquicardia, prolongación del intervalo QT y cambios en la contractilidad ventricular.

Tabla 2. Parámetros PK en plasma de sulfato de sulcardina en perro Beagle después de administración oral e IV

Parámetro PK	40 mg·kg ⁻¹ (po)	80 mg·kg ⁻¹ (po)	160 mg·kg ⁻¹ (po)	8 mg·kg ⁻¹ (inyección en bolo rápida)
	Media ± DE	Media ± DE	Media ± DE	Media ± DE
V/F (c)	12,08 ± 2,621	16,60 ± 18,60	6,528 ± 0,6551	2,815 ± 1,714
T _{1/2α} (h)	1,636 ± 0,6148	1,670 ± 1,068	1,758 ± 1,790	0,2898 ± 0,2041
T _{1/2β} (h)	12,21 ± 3,412	8,631 ± 2,294	9,640 ± 1,532	6,107 ± 1,537
T _{1/2Ka} (h)	0,5663 ± 0,1687	0,3681 ± 0,2443	0,8257 ± 0,5284	/
K ₂₁ (h ⁻¹)	0,1778 ± 0,1295	10,10 ± 19,85	1,474 ± 1,562	0,5196 ± 0,3149
K ₁₀ (h ⁻¹)	0,1748 ± 0,0306	0,1166 ± 0,0731	0,0856 ± 0,0155	0,7378 ± 0,2645
K ₁₂ (h ⁻¹)	0,1806 ± 0,0817	-8,226 ± 16,60	-0,0620 ± 0,1371	1,982 ± 1,157
ABC	19,57 ± 2,414	83,53 ± 21,27	291,6 ± 29,13	4,750 ± 1,778
CL _s	2,065 ± 0,2283	1,013 ± 0,2956	0,5527 ± 0,0533	1,850 ± 0,5911
T _{máx}	1,508 ± 0,4160	1,407 ± 0,6461	2,700 ± 1,001	/
C _{máx}	2,121 ± 0,4025	8,849 ± 1,789	19,10 ± 3,412	/

Ejemplo 4. Efectos de seguridad cardiovascular de diversos niveles de dosis de sulfato de sulcardina en primates y niveles en sangre logrados

Se administraron monos cinomolgos hembra con morfina (2 mg/kg por vía subcutánea) antes de la inducción de anestesia. Se anestesiaron monos con 1 % de α-cloralosa (100 mg/kg intravenosa), seguido de una infusión constante de α-cloralosa 40 mg/kg/h, IV, que se redujo a 30 mg/kg/h aproximadamente 92 a 98 min antes del tratamiento debido a la baja tensión arterial. Los monos se pusieron en una almohadilla calefactora establecida para mantener la temperatura corporal del animal a aproximadamente 37 °C. La temperatura corporal se monitorizó durante todo el experimento mediante un termómetro rectal o mediante Swan-Ganz (catéter de termodilución) una vez implantado. Los monos se intubaron y se colocaron en un respirador complementado con oxígeno para mantener la oxigenación dentro del intervalo fisiológico normal. Los animales se ventilaron mecánicamente a una tasa de 12 respiraciones/minuto y una presión de 17-18 cm de H₂O. Los siguientes parámetros se monitorizaron regularmente con el fin de garantizar la apropiada ventilación de los animales, pero no se informan: SpO₂, CO₂ inspiratorio y espiratorio, O₂ inspiratorio y frecuencia respiratoria.

Se insertó un Swan-Ganz (catéter de termodilución) en la vena femoral derecha mediante flebotomía y se avanzó en la arteria pulmonar para mediciones del gasto cardíaco. Se insertó un catéter en la arteria femoral izquierda mediante una arteriotomía para la determinación de gas en sangre. Se insertó otro catéter en la vena femoral izquierda para la extracción de sangre para la evaluación toxicocinética. Finalmente, también se realizó una incisión en el lado izquierdo del cuello para exponer la arteria carótida izquierda y se colocó un catéter sensor de tensión dual eléctrico (Millar) mediante arteriotomía y se avanzó en el ventrículo izquierdo. El catéter se posicionó para recoger simultáneamente las mediciones de tensión arterial del ventrículo izquierdo, además de la tensión aórtica. Además, se dispuso un catéter temporal en cualquiera de las venas cefálicas para la administración de Ringer con lactato a 10 ml/kg/h durante todo el transcurso del experimento.

Tras la preparación quirúrgica, se dejó que se estabilizaran los parámetros hemodinámicos y electrocardiográficos durante al menos 15 minutos. Entonces se administraron el control de vehículo y el artículo de prueba, y se monitorizaron los parámetros hemodinámicos, electrocardiográficos. Se obtuvieron datos de histamina y PK en plasma.

Resultados hemodinámicos

La administración de sulfato de sulcardina produjo cambios cardiovasculares relacionados con la dosis. A 10 mg/kg, los cambios observados incluyeron un aumento en la tensión arterial pulmonar media (+25 % al 69 %), combinada con una frecuencia cardíaca relativamente estable (HR) (dentro del 10 %) y disminuyó la contractilidad (-48 % al -55 %). La mayoría de estos efectos se observaron inmediatamente después del inicio de la administración del artículo de prueba y llegó al pico al completarse. Todos los parámetros volvieron a los valores normales antes de la siguiente dosis.

La segunda dosis de sulfato de sulcardina a 30 mg/kg indujo cambios similares a la primera dosis, con la adición de una caída en la tensión arterial media (hasta -69 %) y disminuciones en la tensión arterial pulmonar media (-31 % al -88 %). La contractilidad (-69 % al -77 %) y la frecuencia cardíaca (-24 % al -54 %) también disminuyeron durante el mismo periodo. Otra vez, al completarse la infusión, la frecuencia cardíaca volvió al nivel inicial, mientras que la contractilidad siguió siendo moderadamente reducida (-28 % al -25 %). Aumentó la tensión arterial media (+32 % al 43 %). La tensión arterial pulmonar media aumentó de un modo pronunciado (hasta +245 %) y siguió siendo considerablemente elevada en uno animal de dos.

La infusión de sulfato de sulcardina a 90 mg/kg se asoció a hipotensión grave e hipocontractilidad, que condujo a muerte en los dos animales antes de completarse la infusión de 15 minutos.

Electrocardiografía

Se observó un aumento dependiente de la dosis en QTcB en los dos animales. Se observó una ligera prolongación de QTcB (19 a 20 ms) en los dos animales que alcanzaron el pico 2 minutos después del tratamiento con sulfato de sulcardina a 10 mg/kg. Se observaron prolongaciones dependientes de la dosis acumulada de intervalos de QTcB en los dos animales al inicio de la infusión de 30 mg/kg (60 a 123 ms) alcanzando un máximo 5 minutos después de completarse la infusión. La prolongación de QTcB llegó a ser más pronunciada a 90 mg/kg (alcanzando aumentos de 78 y 112 ms a partir de valores de QTcB del nivel inicial).

También se observó ensanchamiento de QRS a todos los niveles de dosis, con evidencia de dosis-respuesta. A 10 mg/kg de sulfato de sulcardina se produjo un aumento de QRS del 11 % y 26 % desde el nivel inicial. Se observó prolongación adicional de QRS a 30 mg/kg, con un aumento máximo que osciló entre el 59 % y el 119 % desde el nivel inicial. El intervalo de QRS registrado durante la infusión a 90 mg/kg presentó los cambios más importantes observados, con aumento del 88 % y 133 % desde el nivel inicial. El ensanchamiento de QRS dependiente de la dosis es una observación farmacológica esperada para un bloqueante multicanal.

También se observó un aumento del intervalo PR dependiente de la dosis en los dos animales, con prolongación observada primero a 10 mg/kg en los dos animales (+18 % y +30 %). Se observaron aumentos adicionales a 30 y 90 mg/kg. Un animal (1602B) presentó un bloqueo sino-auricular con un ritmo de escape ventricular poco antes de la muerte. Todas estas observaciones son compatibles con la exagerada actividad farmacológica de un bloqueante de canales multi-iónicos.

Un animal (1501A) presentó bloqueo de la rama derecha (RBBB) durante la infusión a 30 mg/kg. El animal 1602B también presentó un RBBB durante la infusión de 90 mg/kg. El bloqueo de la rama derecha es una observación común en monos que es probable que produzca la reducción de la conducción. Se ha informado de cambios electrocardiográficos similares con otros fármacos antiarrítmicos (por ejemplo, disopiramida) y puede asociarse a propiedades farmacológicas exageradas del sulfato de sulcardina.

Perfilado de histamina

Se recogieron muestras de sangre para muestras de determinación de niveles de histamina sin ninguna desviación notable de los momentos de tiempo de recogida diana.

No hubo aumentos apreciables en los niveles de histamina tras la administración del artículo de prueba a 10 mg/kg. El animal N.º 1501A mostró aumentos transitorios después de 10 minutos de la infusión de 30 mg/kg y que luego aumentaban otra vez después del inicio de la infusión de 90 mg/kg y en el momento de la muerte. No se observaron aumentos apreciables en el Animal N.º 1602B a ningún nivel de dosis.

Resultados farmacocinéticos

Las concentraciones plasmáticas medias de sulfato de sulcardina que alcanzaron un pico generalmente 10 minutos después del inicio de cada infusión de 15 minutos a 10, 30 y 90 mg/kg fueron 9,8, 74,3 y 845,5 ug/ml, respectivamente, que fueron equivalentes a 21,6, 163,5 y 1.860,1 µM.

Conclusiones

El usar un protocolo de infusión de ≤ 15 minutos, una dosis de 10 mg/kg de sulfato de sulcardina, que generó concentraciones plasmáticas pico (21 µM) en el extremo bajo del intervalo sugerido diana como posible eficaz contra arritmias auriculares como se ilustra por CI50 de pinzamiento zonal auricular (26-100 µM), produjo algunas alteraciones en la hemodinámica, que incluyen una disminución en la tensión desarrollada ventricular y un aumento en la tensión arterial pulmonar. Un triple de esa dosis a 30 mg/kg produjo niveles plasmáticos pico de 163 µM, ahora ligeramente por encima de la concentración diana mínima requerida para inhibir todos los canales de iones auriculares en los que el fármaco es activo. A esta dosis, tasa de administración y concentración plasmática, una caída significativo en la tensión arterial media (67 %) y disminución adicional en la contractilidad ventricular. Se observó la modesta prolongación del intervalo QT, intervalos QRS y RP a un nivel plasmático de 21 µM, y llegó a ser bastante relevante a una concentración plasmática de 164 µM. Por consiguiente, se observa que los efectos del sulfato de sulcardina reducen la tensión arterial, contractilidad y extienden el intervalo QT a concentraciones plasmáticas predichas que están en el extremo bajo del intervalo terapéutico para tratar arritmias auriculares basándose en datos de pinzamiento zonal auricular humano. Los datos sugieren que no podía ser posible lograr concentraciones en sangre de sulfato de sulcardina que fueran eficaces en arritmias auriculares sin experimentar efectos inapropiados sobre la hemodinámica, intervalo QT. Efectos del fármaco sobre la hemodinámica parecen no estar completamente relacionados con la liberación de histamina en primates, en comparación con perros donde algún grado de los efectos hemodinámicos, especialmente efectos sobre la frecuencia cardíaca, puede ser un resultado de la liberación de histamina.

Ejemplo 5. Efectos de seguridad cardiovascular de diversos niveles de dosis de sulfato de sulcardina en minicerdos y niveles en sangre logrados

Se administraron animales con morfina (2 mg/kg por vía subcutánea) antes de la inducción de anestesia. Los animales se anestesiaron con 1 % de α -cloralosa (100 mg/kg de bolo intravenoso), seguido de una infusión constante de α -cloralosa que se aumentó gradualmente de 20 mg/kg/h para obtener una tasa definitiva entre 30 y 40 mg/kg/h, IV, antes de la administración del artículo de prueba. Los animales se pusieron en una almohadilla calefactora establecida para mantener la temperatura corporal del animal a aproximadamente 37 °C. La temperatura corporal se monitorizó durante todo el experimento mediante un termómetro rectal o mediante Swan-Ganz (catéter de termodilución) una vez implantado. Los animales se intubaron y se colocaron en un respirador complementado con oxígeno para mantener la oxigenación dentro del intervalo fisiológico normal. Los animales se ventilaron mecánicamente a una tasa de 11-13 respiraciones/minuto y una presión inspiratoria pico de 18 cm de H₂O. Los siguientes parámetros se monitorizaron regularmente con el fin de garantizar la apropiada ventilación de los animales, pero no se informan: SpO₂, CO₂ inspiratorio y espiratorio, O₂ inspiratorio y frecuencia respiratoria.

Se insertó un Swan-Ganz (catéter de termodilución) en la vena femoral derecha mediante flebotomía y se avanzó en la arteria pulmonar para mediciones del gasto cardíaco. Se insertó un catéter en la arteria femoral izquierda mediante una arteriotomía para la determinación de gas en sangre. Se insertó otro catéter en la vena femoral izquierda para la extracción de sangre para la evaluación toxicocinética. Finalmente, también se realizó una incisión en el lado izquierdo del cuello para exponer la arteria carótida izquierda y se colocó un catéter sensor de tensión dual eléctrico (Millar) mediante arteriotomía y se avanzó en el ventrículo izquierdo. El catéter se posicionó para recoger simultáneamente las mediciones de tensión arterial del ventrículo izquierdo. Además, se dispuso un catéter temporal en cualquiera de las venas cefálicas para administración de Ringer con lactato a 10 ml/kg/h durante todo el transcurso del experimento.

Tras la preparación quirúrgica, se dejó que se estabilizaran los parámetros hemodinámicos y electrocardiográficos durante al menos 15 minutos. Entonces se administraron el control de vehículo y el artículo de prueba, y se monitorizaron los parámetros hemodinámicos, electrocardiográficos, de histamina y PK.

Resultados hemodinámicos

La administración de sulfato de sulcardina produjo cambios relacionados con la dosis. A 10 mg/kg, los cambios observados incluyeron una disminución en la contractilidad (-51 % al -52 %), una disminución en la tensión diferencial (-26 % al -37 %) combinada con un ligero aumento en la frecuencia cardíaca (+19 % al 27 %). También se redujo el gasto cardíaco (-13 % al -16 %) durante el mismo periodo. La mayoría de estos efectos se observaron inmediatamente después del inicio de la administración del artículo de prueba y llegó al pico al completarse. Se observó recuperación parcial para todos los parámetros antes de la siguiente dosis.

La segunda dosis de sulfato de sulcardina (30 mg/kg) indujo cambios similares a la primera dosis, pero de una mayor magnitud. Se observaron disminución en la contractilidad (-76 % al -78 %), tensión diferencial (-56 al -59 %) y tensiones arteriales sistémicas (sistólica, media y diastólica) en los dos animales. Estos cambios se combinaron con una disminución en el gasto cardíaco (-45 % al -49 %) y aumento de la frecuencia cardíaca (+40 % al 41 %), que se consideró una respuesta compensatoria a la hipotensión sistémica. La tensión arterial y el gasto cardíaco volvieron a niveles normales al final del periodo de monitorización de 60 minutos tras la segunda dosis, pero la frecuencia cardíaca. Cambios en la tensión arterial pulmonar (PAP), resistencia vascular pulmonar (PVR) y resistencia vascular sistémica (SRV) se consideraron secundarios a la reducción de la contractilidad y el gasto cardíaco.

La infusión de sulfato de sulcardina a 90 mg/kg estuvo asociada a depresión cardíaca con hipotensión grave e hipocontractilidad, conduciendo a la muerte, ya que los dos animales sucumbieron durante o al completarse la infusión de 15 minutos.

Perfilado de histamina

Los resultados de los análisis de histamina indican niveles de histamina normales durante el pretratamiento para los dos animales. No hubo aumentos apreciables en los niveles de histamina tras la administración del artículo de prueba a todas las dosis.

Electrocardiografía

Se observó un efecto dependiente de la dosis sobre la conducción auriculoventricular, tal como elevada duración del complejo QRS, HR e intervalo QTcC en uno o los dos animales a partir de una dosis de 10 mg/kg. El animal 1601C presentó una prolongación del 15 % de QTcC a 10 mg/kg, seguido de efectos crecientes en los dos animales a 30 y 90 mg/kg (hasta el 30 %). También se observó un aumento del intervalo PR dependiente de la dosis en los dos animales con prolongación observada primero a 10 mg/kg en los dos animales (+38 % y +10 %). Se observaron otra vez aumentos adicionales a 30 y 90 mg/kg. No se observó un patrón dependiente de la dosis similar de duraciones de QRS crecientes en los dos animales a partir de 10 mg/kg. Todas estas observaciones son compatibles con la

exagerada actividad farmacológica de un bloqueante de canales multi-iónicos.

Resultados farmacocinéticos

- 5 Las concentraciones plasmáticas pico de sulfato de sulcardina aumentaron al aumentar la dosis. Las concentraciones medias que llegaron al pico generalmente a los 10 minutos después del momento de tiempo de inicio de cada infusión de 15 minutos de sulfato de sulcardina a 10, 30 y 90 mg/kg fueron 6,20, 19,9 y 25,6 ug/ml, respectivamente, que se tradujeron en una concentración plasmática de 13,6, 43,8 y 56,3 μ M.

Conclusiones

- 10 Una dosis de 10 mg/kg de sulfato de sulcardina, administrada durante 15 minutos, que generó concentraciones plasmáticas pico (13,6 μ M), una concentración por debajo del intervalo diana sugerida como posible eficaz contra arritmias auriculares como se ilustra por las CI50 de pinzamiento zonal (26-100 μ M), produjo disminuciones
15 apreciables en la tensión arterial, contractilidad y gasto cardíaco y una taquicardia compensatoria. Un triple de aquella dosis a 30 mg/kg produjo niveles plasmáticos pico de ~44 μ M, ahora dentro del intervalo diana mínimo de concentración requerida para inhibir algunos, pero no todos, los canales de iones auriculares en los que el fármaco es activo. A esta dosis y concentración plasmática, se produjo una disminución adicional en la tensión arterial, contractilidad ventricular y gasto cardíaco, y la taquicardia empeoró. Se observó una modesta prolongación del
20 intervalo QT, intervalos QRS y RP a un nivel plasmático de 13,6 μ M, y llegó a ser más pronunciada a mayores concentraciones plasmáticas. Por consiguiente, los efectos del sulfato de sulcardina para reducir la tensión arterial, contractilidad, gasto cardíaco y para prolongar el intervalo QT se observan a concentraciones plasmáticas predichas que están por debajo del intervalo terapéutico para tratar arritmias auriculares basándose en datos de pinzamiento zonal auricular humano. Los datos sugieren que no puede ser posible lograr concentraciones en sangre de sulfato
25 de sulcardina que sean eficaces en arritmias auriculares sin experimentar efectos no deseados sobre la hemodinámica e intervalo QT. Efectos del fármaco sobre la hemodinámica parecen estar completamente sin relacionar con la liberación de histamina en minicerdos, en comparación con perros donde cierto grado de los efectos hemodinámicos, especialmente efectos sobre la frecuencia cardíaca, puede ser un resultado de la liberación de histamina.

30

Ejemplo 6. Efectos hemodinámicos dependientes de la tasa de administración

- Se realizó el efecto del sulfato de sulcardina administrado por vía intravenosa durante una infusión de 10 minutos sobre la tensión arterial media, frecuencia cardíaca y concentración de histamina en plasma de perros Beagle
35 conscientes. Tres Beagles macho y hembra criados con esa finalidad, que pesaban 10,0-12,7 kg, se administraron por vía intravenosa con dosis crecientes repetidas de sulfato de sulcardina (dosis acumulada 1-44 mg/kg) a intervalos de 15 minutos tras una infusión de 10 minutos de la dosis previa. Las dosis administradas fueron del siguiente modo: 1 mg/kg, 3 mg/kg, 10 mg/kg y 30 mg/kg de sulfato de sulcardina. Se midieron la frecuencia cardíaca, tensión arterial media y concentraciones de histamina (**Tabla 3**) a intervalos de 10 minutos después de completarse
40 cada periodo de infusión de fármaco.

Tabla 3: Resumen de datos de sulfato de sulcardina sobre la hemodinámica tras la administración por infusión de 10 minutos

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

- 45 Durante el transcurso del estudio se observó que la administración intravenosa de sulfato de sulcardina durante 10 minutos se asoció a una disminución dependiente de la dosis en la tensión arterial, que fue acompañada por la aparición de una reacción eritematosa en la región de la cara y las orejas más la aparición de urticaria (ronchas). El efecto llegó a ser menos intenso con inyecciones sucesivas, lo más probablemente debido al agotamiento de las reservas de mastocitos de la histamina. Un aumento dependiente de la dosis en las concentraciones de histamina
50 en plasma se documentó por un ensayo de ELISA.

- Tres animales adicionales recibieron sulfato de sulcardina (14 mg/kg, i.v.) infundido durante 45 minutos. El fin de este estudio era investigar si una infusión lenta (45 min) de sulfato de sulcardina afectaría o no la frecuencia cardíaca y la tensión arterial. Los resultados se resumen en la **Tabla 4**. Los datos muestran un aumento progresivo
55 en la frecuencia cardíaca en reposo durante la infusión. El cambio en la tensión arterial fue modesto, lo más probablemente debido a un aumento compensatorio en la frecuencia cardíaca en reposo. Así, la administración intravenosa lenta de sulfato de sulcardina en una dosis intravenosa total de 14 mg/kg no produjo un marcado cambio en la tensión arterial en reposo y/o la frecuencia cardíaca como se observa con la inyección en bolo.

Tabla 4: Efectos del sulfato de sulcardina (14 mg/kg) sobre la frecuencia cardíaca y la tensión arterial durante 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 medidas repetidas

5 También se realizó un estudio de efectos hemodinámicos de sulfato de sulcardina en un estudio modelo de muerte
 10 cardíaca súbita después de IM. La población del estudio consistió en diez perros Beagle hembra criados para este
 fin, que pesaban 10,0-12,0 kg. 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 de reperfusión. Se
 trataron cinco animales con sulfato de sulcardina (15 mg/kg) infundido por vía intravenosa durante 10 minutos, y los
 cinco animales restantes fueron perros tratados con vehículo con solución al 0,9 % de cloruro sódico (placebo). La
 tensión arterial media más baja se midió cada 15 minutos durante un periodo total de 120 minutos después del
 tratamiento. Los resultados se resumen en la Figura 2.

15 Las tensiones arteriales medias a los quince, treinta y cuarenta y cinco minutos después de completarse una
 infusión de 10 minutos de sulfato de sulcardina (15 mg/kg) fueron significativamente más bajas en comparación con
 los valores del nivel inicial de sulfato de sulcardina ($P < 0,05$, ANOVA con medidas repetidas). La tensión arterial
 media en los animales con vehículo no cambió significativamente con el tiempo. $P < 0,05$ Placebo frente a sulfato de
 sulcardina usando ANOVA bilateral. Tras completarse la infusión de 10 min de sulfato de sulcardina, hubo un
 regreso gradual y progresivo de la tensión arterial que no fue diferente del nivel inicial pre-fármaco o los animales
 20 tratados con placebo 50 minutos tras completarse la infusión de fármaco.

Ejemplo 7. Efectos hemodinámicos de la infusión a corto plazo de sulfato de sulcardina cuando se combina con pretratamiento con difenhidramina en perros anestesiados

25 Se administraron perros con morfina (2 mg/kg por vía subcutánea) aproximadamente 10-19 minutos antes de la
 administración de anestesia. Los perros se anestesiaron con 1 % de α -cloralosa (100 mg/kg intravenosa), seguido
 de una infusión constante de α -cloralosa (35-75 mg/kg/h, IV). Se administraron dos perros hembra sanos con dosis
 crecientes de sulfato de sulcardina por vía intravenosa durante 15 minutos en un sistema de tampón acetato a
 niveles de dosis de 10, 30 y 90 mg/kg con administraciones de dosis separadas 60 minutos. Otro conjunto de dos
 30 perros recibió el artículo de prueba después del pretratamiento con difenhidramina (1 mg/kg administrada 30 minutos
 antes del inicio de la infusión del artículo de prueba). Tras la administración del fármaco, los perros se evaluaron
 para cambios hemodinámicos ventriculares, pulmonares y periféricos usando catéteres de Swan-Ganz y femorales,
 además de monitorizando la saturación de oxígeno en sangre, nivel en sangre del artículo de prueba, temperatura
 corporal, bioquímica de la sangre, hematología, ECG y niveles de histamina.

Resultados hemodinámicos

35 Grupo 1 (sulfato de sulcardina a 10, 30 y 90 mg/kg). Se observaron efectos hemodinámicos con todas las dosis de
 sulfato de sulcardina. Durante la infusión inicial de sulfato de sulcardina en perros no previamente tratados con
 difenhidramina a 10 mg/kg, los cambios incluyeron marcados aumentos en la frecuencia cardíaca (HR) (+194 % al
 40 +271 %) y contractilidad (+96 % al +109 %). La tensión arterial diastólica final ventricular izquierda (LVEDP) presentó
 un aumento inicial inmediatamente después de la dosis, seguido de una disminución pronunciada (-157 % al -
 710 %). La tensión arterial pulmonar media (MPAP) (+35 % al +76 %) y el gasto cardíaco (CO) (+80 al 131 %) también
 aumentaron después de la administración de 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 obtuvieron su
 45 máximo a los 10 minutos después del inicio de la dosificación. Sin embargo, los dos animales con el tiempo
 presentaron una reducción en la tensión arterial media (MAP) en el periodo post-dosis (-33 % al -41 %). Se
 observaron efectos máximos a aproximadamente 10 minutos en la infusión y volvieron gradualmente al nivel inicial al
 final del periodo de monitorización de 60 minutos, con la excepción de HR, contractilidad y LVEDP, que siguieron
 siendo elevados durante todo el periodo de monitorización. Se observaron cambios hemodinámicos similares con el
 50 inicio de la segunda infusión (30 mg/kg), con la excepción de HR y la contractilidad, que disminuyeron ligeramente
 durante la dosificación hasta el final de la infusión, seguido de un aumento después de que se completara la
 dosificación. A 90 mg/kg, todos los animales sucumbieron al final de la infusión de 15 minutos, donde estuvo
 presente depresión cardíaca que condujo a hipotensión grave.

55 Animales del Grupo 2: Sulfato de sulcardina a 10, 30 y 90 mg/kg con difenhidramina (1 mg/kg) administrada
 aproximadamente 30 minutos antes del tratamiento con 10 mg/kg de sulfato de sulcardina. Los animales pre-
 tratados con difenhidramina (antagonista de H1) y dosificados con sulfato de sulcardina a 10 mg/kg presentaron
 cambios hemodinámicos que están mediados por receptores de H2. Los cambios se parecieron a aquellos indicados
 en los animales del Grupo 1, pero fueron de una magnitud reducida. Los cambios incluyeron marcados aumentos de
 60 la frecuencia cardíaca (HR) (+124 % al +157 %), sin embargo no sostenidos, y la contractilidad (+41 % al +58 %),
 tensión arterial pulmonar media (MPAP) (+30 % al +57 %) y gasto cardíaco (CO) (+108 al 184 %) con una tensión

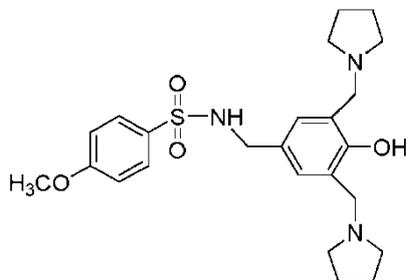
5 arterial media ligeramente reducida MAP (-12 % al -17 %). La tensión arterial diastólica final ventricular izquierda (LVEDP) que presentó un aumento inicial inmediatamente después de la dosificación, seguida de una disminución grave (-163 % al -435 %). Se observaron efectos máximos aproximadamente 10-15 minutos en la infusión y regresaron gradualmente al nivel inicial al final del periodo de monitorización de 60 minutos, con la excepción de MAP de un animal de los dos donde la disminución fue sostenida. Se observaron elevada contractilidad y disminución de LVEDP durante todo el periodo de monitorización. Se observaron cambios hemodinámicos similares con el inicio de la segunda infusión (30 mg/kg), con la excepción de HR y la contractilidad, que presentaron un segundo aumento (+158 al +174 % y +25 % al +33 %, respectivamente). Estos cambios cardiovasculares se correlacionan con los niveles de histamina en plasma. La gravedad de la taquicardia aumentó por encima del 200 % del nivel inicial después de completarse la dosificación a 30 mg/kg. A 90 mg/kg, como para los animales del Grupo 1, todos los animales sucumbieron al final de la infusión de 15 minutos a medida que se observó hipotensión progresiva y grave.

15 Aunque la invención se ha descrito conjuntamente con las realizaciones anteriores, la descripción y ejemplos anteriores pretenden ilustrar la invención. Otros aspectos, ventajas y modificaciones dentro del alcance de la invención serán evidentes para aquellos expertos en la materia a la que se refiere la invención.

REIVINDICACIONES

1. Una composición que comprende una cantidad de un agente activo que es N-(3,5-bis(1-pirrolidinilmetil)-4-hidroxibencil)-4-metoxibencenosulfonamida que tiene la siguiente fórmula:

5



o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, para su uso en el tratamiento de fibrilación auricular (FA), comprendiendo el tratamiento administrar a un sujeto que padece o está en riesgo de padecer FA dicha composición, de forma que la máxima concentración plasmática en estado estacionario ($C_{m\acute{a}x}$) de dicho agente activo en dicho sujeto esté en el intervalo de aproximadamente 1 μM a aproximadamente 20 μM y en donde la cantidad de dicho agente activo está en el intervalo de aproximadamente 3 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg.

10

2. La composición para su uso según la reivindicación 1, en donde dicha $C_{m\acute{a}x}$ está en el intervalo de aproximadamente 2 μM a aproximadamente 10 μM .

15

3. La composición para su uso según la reivindicación 1, en donde la cantidad de dicho agente activo está en el intervalo de aproximadamente 5 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg.

4. La composición para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde dicho agente activo es sulfato de N-(3,5-bis(1-pirrolidinilmetil)-4-hidroxibencil)-4-metoxibencenosulfonamida.

20

5. La composición para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde dicha composición comprende además un excipiente farmacéuticamente aceptable.

25

6. La composición para su uso según la reivindicación 5, en donde dicho excipiente farmacéuticamente aceptable está seleccionado del grupo que consiste en un tampón, un diluyente, un estabilizador, y combinaciones de los mismos.

7. La composición para su uso según la reivindicación 1, en donde dicha administración es por medio de inyección intramuscular, inyección intravenosa, inyección subcutánea, o administración oral, transdérmica, por inhalación, rectal, sublingual, bucal, intravaginal o nasal.

30

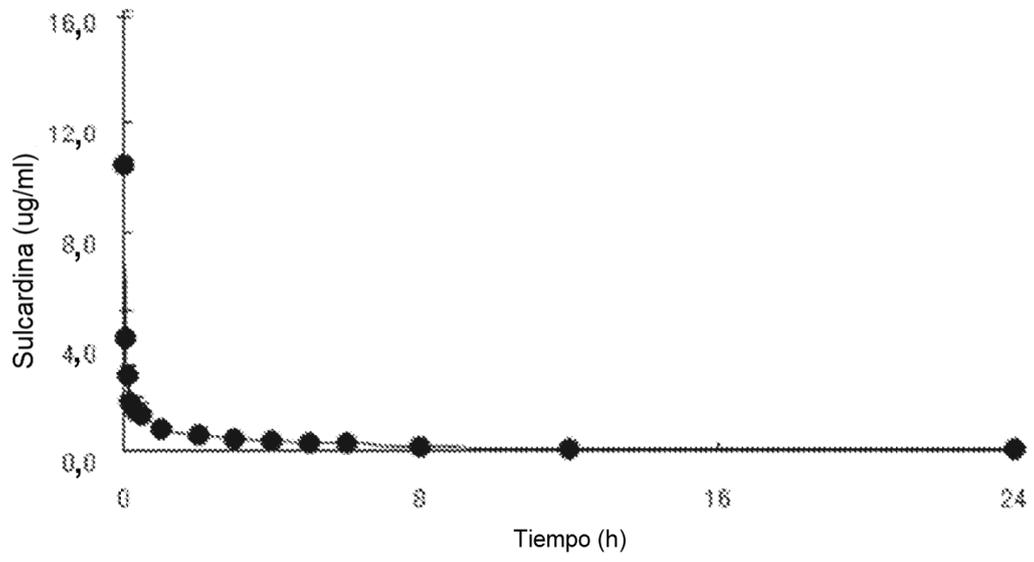


FIG. 1

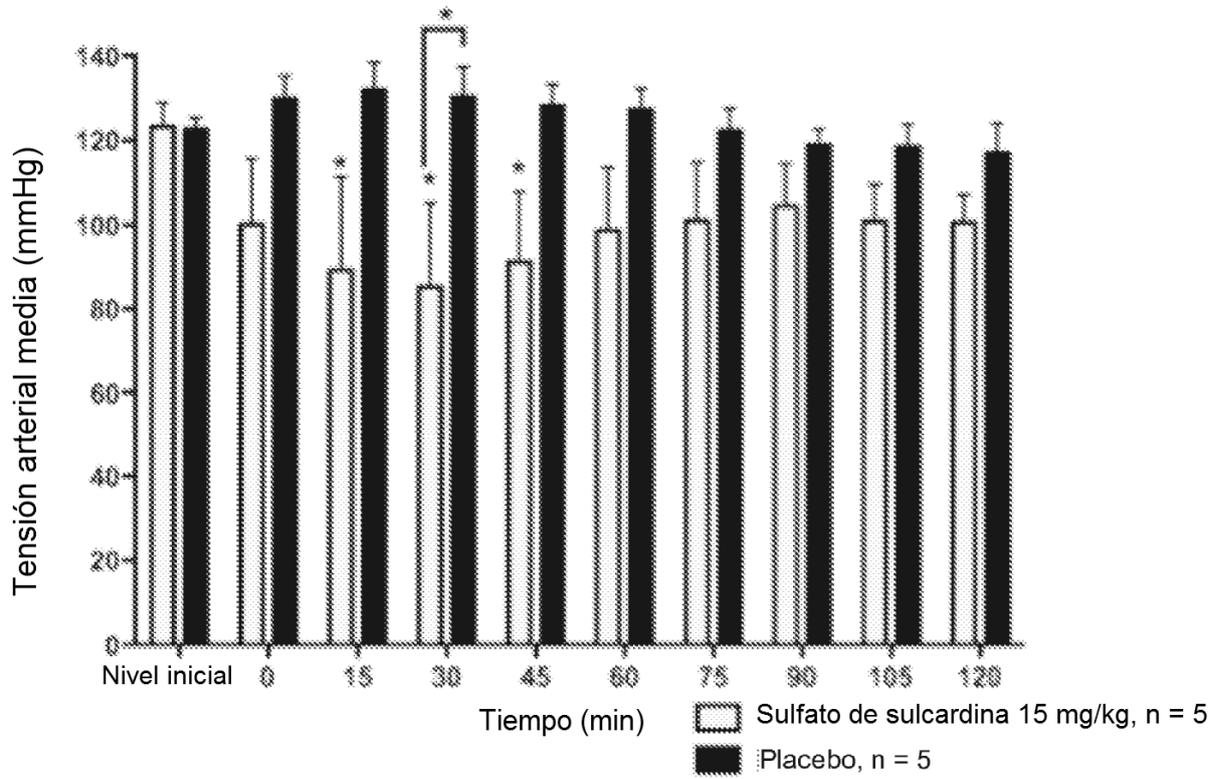


FIG. 2