

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 646 603**

51 Int. Cl.:

A61K 31/343 (2006.01)

A61K 31/495 (2006.01)

A61P 9/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.12.2010** **E 14161300 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.08.2017** **EP 2749282**

54 Título: **Método para tratar la fibrilación auricular**

30 Prioridad:

21.12.2009 US 288739 P

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

14.12.2017

73 Titular/es:

GILEAD SCIENCES, INC. (100.0%)
333 Lakeside Drive
Foster City, California 94404, US

72 Inventor/es:

ANTZELEVITCH, CHARLES;
BELARDINELLI, LUIZ;
BURASHNIKOV, ALEXANDER;
SHRYOCK, JOHN y
ZENG, DEWAN

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 646 603 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

Método para tratar la fibrilación auricular

5 Referencia cruzada a solicitudes relacionadas

Esta solicitud reivindica el beneficio según el punto 119(e) del artículo 35 del Código de Comercio de los Estados Unidos respecto de la solicitud provisional de patente estadounidense con nº 61/288.739, presentada el 21 de diciembre de 2009.

10 Campo de la invención

La presente invención se refiere a formulaciones farmacéuticas que son adecuadas para la administración simultánea.

15 Antecedente

La fibrilación auricular (AF) es la arritmia más frecuente, cuya incidencia aumenta con la edad. Se estima que un 8 % de todas las personas con una edad superior a 80 años experimentan este tipo de ritmo cardíaco anómalo y la AF representa un tercio de las admisiones hospitalarias debidas a perturbaciones del ritmo cardíaco. Se cree que alrededor de 2,2 millones de personas tienen AF solamente en los Estados Unidos. Fuster et al. Circulation 2006 114 (7): e257-354. Aunque la fibrilación auricular es a menudo asintomática, puede producir palpitaciones o dolor de pecho. La fibrilación auricular prolongada da como resultado a menudo el desarrollo de insuficiencia cardíaca congestiva y/o ictus. La insuficiencia cardíaca se desarrolla cuando el corazón intenta compensar la reducida eficacia cardíaca a la vez que se puede producir el ictus cuando se forman trombos en la aurícula, que pasan al torrente sanguíneo y se alojan en el cerebro. Puede desarrollarse también de esta manera la embolia pulmonar.

Los métodos actuales para tratar la AF incluyen la cardioversión eléctrica y/o química y la ablación mediante láser. Se prescriben normalmente anticoagulantes, tales como warfarina, dabigatran, y heparina para evitar el ictus. Aunque existe actualmente algo de debate con respecto a la elección entre el control de la frecuencia y el ritmo, véase Roy et al. N Engl J Med 2008 358:25; 2667-2677, el control de la frecuencia se consigue normalmente mediante el uso de beta bloqueantes, glicósidos cardíacos, y bloqueantes del canal de calcio.

Uno de los agentes antiarrítmicos más comunes es amiodarona, que se administra habitualmente para arritmias agudas y crónicas, incluyendo AF aguda y/o crónica. Desafortunadamente, amiodarona es un fármaco muy tóxico y tiene una amplia gama de efectos indeseables. El más peligroso de estos efectos es el desarrollo de enfermedad pulmonar intersticial. Frecuentemente se observa toxicidad en el tiroides, tanto hipotiroidismo como hipertiroidismo, así como efectos en el ojo y el hígado. De manera adicional, muchos pacientes (8-18 %) suspenden el uso de amiodarona después de un año debido a efectos secundarios no tolerables.

Dronedarona, un derivado no yodado de amiodarona, reduce la hospitalización y la mortalidad cardiovascular en pacientes con fibrilación auricular y/o aleteo auricular (AFL), pero su eficacia anti-AF en el campo clínico es inferior a la de la amiodarona.^{2,3} Tras varios ensayos clínicos grandes⁴⁻⁸, la oficina federal estadounidense encargada de autorizar fármacos y medicamentos (FDA, por sus siglas en inglés) homologó dronedarona (400 mg 2 veces al día) en julio de 2009 para la reducción del riesgo de hospitalización cardiovascular en pacientes con AF o AFL paroxísmica o persistente. En los estudios clínicos, se estudiaron dosis de 400, 600, u 800 mg de dronedarona dos veces al día (BID) en pacientes con AF/AFL. Dronedarona 400 mg dos veces al día se ha asociado con una reducción significativa en el riesgo de fibrilación auricular recurrente, pero dosis de dronedarona de 600 mg dos veces al día y 800 mg dos veces al día no fueron eficaces y se toleraron mal. De esta manera, son muy deseables los métodos para aumentar la eficacia antiarrítmica de dronedarona.

Se ha descubierto ahora que la combinación de dronedarona y ranolazina tiene efectos sinérgicos que dan como resultado potentes acciones electrofisiológicas que conducen a una marcada supresión de las arritmias auriculares entre otras dolencias cardíacas. Por ejemplo, la combinación de dronedarona y ranolazina tiene efectos sinérgicos sobre la reducción la conducción del nódulo AV y taquiarritmia ventricular.

Sumario de la invención

La invención se basa en el sorprendente e inesperado descubrimiento de que la administración simultánea de dronedarona y ranolazina a pacientes proporciona un control de la frecuencia y/o el ritmo ventricular y/o auricular. La capacidad para controlar la frecuencia y el ritmo es útil para tratar y prevenir la fibrilación auricular y/o el aleteo auricular en pacientes, así como otras varias dolencias cardíacas, que se describen en este documento. Se contempla además que la administración simultánea sea útil cuando se administra dronedarona en una dosis terapéuticamente eficaz y se administra ranolazina en una dosis terapéuticamente eficaz. Se contempla además que tanto una como ambas de dronedarona y ranolazina pueden ser eficaces si se administran en una cantidad menor que sus respectivas dosis terapéuticas, tal como una cantidad sinérgicamente eficaz, debido a su efecto sinérgico.

La invención se refiere a una formulación farmacéutica que comprende una sal farmacéuticamente aceptable de dronedarona, ranolazina o una sal o sales farmacéuticamente aceptables de la misma y un vehículo farmacéuticamente aceptable, en la que la sal farmacéuticamente aceptable de dronedarona es una sal de adición de ácido fosfórico.

5

Breve descripción de los dibujos

Tal como se usa en las Figuras, el término "Ran 5" se refiere a ranolazina 5 μM (micromolar) y el término "Dron 10" se refiere a dronedarona 10 μM .

10

Figura 1. Efectos de ranolazina y dronedarona, estando estos agentes solos o combinados, sobre la duración potencial de la acción (APD) de diferentes regiones auriculares y ventriculares. Se muestran potenciales de acción y resúmenes de datos representativos del efecto sobre la APD₅₀ y la APD₉₀ en preparaciones auriculares y ventriculares con perfusión de coronarias estimuladas en un ciclo de longitud (CL) 500 ms (milisegundos o ms). n=7-8. CT = cresta terminal, PM = músculo pectinado, M cell = región de células M, Epi = epicardio. Ran 5 = ranolazina 5 μM , Dron 10 = dronedarona 10 μM . * p < 0,05 frente al control respectivo (C). † p < 0,05 frente a Dron 10, ‡ p < 0,05 frente a descanso.

15

20

Figura 2. Ranolazina y dronedarona inducen la prolongación del periodo refractario eficaz (ERP) y el desarrollo de refractoriedad en la repolarización posterior en la aurícula (PRR, la diferencia entre ERP y APD₇₀ en la aurícula y entre ERP y APD₉₀ en ventrículos; ERP corresponde a APD₇₀₋₇₅ en aurículas y a APD₉₀ en ventrículos). CL = 500 ms. Se obtuvieron datos ventriculares del epicardio, y datos auriculares del músculo pectinado del endocardio (PM). n=7-8. * p < 0,05 frente al control respectivo (C). † p < 0,05 frente a descanso. ‡ p < 0,05 frente a Dron 10. * p < 0,05 frente al ERP respectivo.

25

Figura 3. Ranolazina y dronedarona solas o combinadas producen una potente inhibición de V_{max} dependiente de la velocidad selectiva de la aurícula. A: V_{max} de preparaciones auriculares y ventriculares estimuladas a una longitud de ciclo (CL) de 500 ms (panel izquierdo) como un % del control. B: V_{max} de potenciales de acción auriculares y ventriculares tras la aceleración desde un CL de 500 a 300 ms como un % del valor de V_{max} registrado a una CL de 500 ms en los Controles. "Aurículas" representa los datos combinados de PM y CT. "Ventrículos" representa los datos de células Epi y células M combinados procedentes de preparaciones de cuñas ventriculares. n=7-8. * p < 0,05 frente al control respectivo (C). † p < 0,05 frente a descanso. ‡ p < 0,05 frente a Dron 10. # - p < 0,05 frente a valores auriculares respectivos.

30

35

Figura 4. Depresión sinérgica selectiva de la aurícula de la velocidad de elevación máxima del potencial de acción (V_{max}) por la combinación de dronedarona y ranolazina a velocidades de activación rápidas. Se muestran las trazadas de los potenciales de acción (AP) y los valores V_{max} correspondientes registrados durante la aceleración de la frecuencia de estimulación desde un CL de 500 a 300 ms. Mecanismo que contribuye a la selectividad auricular dependiente de la velocidad de ranolazina: la desaparición del intervalo diastólico en la aurícula, pero no en los ventrículos en la frecuencia de activación rápida (debido a la prolongada fase 3 última del potencial de acción en la aurícula) reduce la velocidad de recuperación del canal de sodio del bloqueo inducido por fármacos, contribuyendo de esta manera a los efectos de los fármacos sobre V_{max} que son selectivos en la aurícula.

40

45

Figura 5. Efectos de ranolazina y dronedarona, tanto solos como combinados, en el tiempo de conducción en las preparaciones auriculares y ventriculares con perfusión de coronarias. Se estudió el tiempo de conducción midiendo la duración de los complejos "onda P" y "QRS" de los registros de ECG de las preparaciones auriculares y ventriculares con perfusión de coronarias. * p < 0,05 frente al control respectivo (C). † p < 0,05 frente a descanso. ‡ p < 0,05 frente a Dron 10. n=6-7.

50

Figura 6. Efectos de ranolazina (5 μM) y dronedarona (10 μM), solas o combinadas para deprimir la excitabilidad (es decir, el umbral de excitación diastólica, DTE). Se obtuvieron medidas del DTE procedentes del músculo pectinado del endocardio (aurícula) y del epicardio (ventrículos). * p < 0,05 frente al control (C); † p < 0,05 frente a descanso; ‡ p < 0,05 frente al control, Ran5, Descanso, y Dron 10. n=5-9.

55

Figura 7. Efecto selectivo de ranolazina (5 μM) y dronedarona (10 μM) solas o combinadas para prolongar la longitud del ciclo más corto (CL) permitiendo la activación 1:1. * < 0,05 frente al control respectivo; † p < 0,05 frente a descanso y Dron. ‡ p < 0,05 frente a Ran. # - p < 0,001 frente a valores auriculares respectivos.

60

Figura 8. La combinación de dronedarona (10 μM) y ranolazina (5 μM) es eficaz para terminar con la AF persistente y/o evitar su inducción en la aurícula coronaria perfundida. A: La AF mediada por acetilcolina (ACh) (0,5 μM) finalizó por la combinación del fármaco. AF se convirtió inicialmente en un aleteo y a continuación a un ritmo sinusoide. B: La combinación de dronedarona y ranolazina evita una inducción por estimulación rápida del pretratamiento con ACh tras AF (1 μM) debido a la depresión del canal de sodio (véase la reducción de la V_{max}). La aceleración de la frecuencia de estimulación procedente de un ciclo de longitud (CL) de 500 a 130 ms conduce a la insuficiencia de una respuesta 1:1.

65

Figura 9: Efecto sinérgico de la combinación de ranolazina y dronedarona en $V_{\max}$ tras un cambio abrupto en la velocidad de las preparaciones del epitelio de revestimiento de la vena pulmonar (PV). A: trazadas de $V_{\max}$ registradas tras un cambio en la longitud del ciclo (CL) de 5000 a 300 ms. B: Gráfica que presenta los datos compuestos de los cambios de $V_{\max}$. Un cambio o frecuencia desde CL 5000 a 300 ms induce una reducción del 13 % en la $V_{\max}$ en las condiciones de control y una reducción del 19, 20 y 50 % tras la administración de ranolazina (5 μM) o dronedarona (10 μM) sola o combinada, respectivamente. * $p < 0,05$ frente al Control. # $p < 0,05$ frente a Ranolazina o Dronedarona solas.

Figura 10. Velocidad de recuperación del canal de sodio del bloqueo mediante la administración de ranolazina (5 μM), dronedarona (10 μM) y su combinación en preparaciones del epitelio de revestimiento de PV. $n=4$. Se muestran los valores de $V_{\max}$ en función de S1-S2 a un S1-S1 de 300 ms. La recuperación a partir del bloqueo se retrasó marcadamente tras el bloqueo con la combinación de fármacos, en comparación con ranolazina o dronedarona solos.* $p < 0,05$ frente al control, Ranolazina sola y Dronedarona sola.

Figura 11: La combinación de ranolazina (5 μM) y dronedarona (10 μM) elimina el retraso en la actividad estimulada por la inducción de (DAD) tras la despolarización en una preparación de epitelio de revestimiento PV. A: Isoproterenol (1 μM) y una concentración elevada de calcio (5,4 mM) indujeron una respuesta estimulada seguida por DAD. B: Ranolazina (5 μM) elimina el latido estimulado pero persiste una DAD prominente. C: El descanso de la ranolazina recupera la respuesta estimulada después de DAD. D: Dronedarona (10 μM) elimina la respuesta estimulada, pero persiste DAD. E: La combinación de ranolazina y dronedarona elimina todas las DAD y la actividad estimulada, e induce el fallo de la activación 2:1. F: En la presencia continuada de la combinación de fármacos, un aumento en la intensidad del estímulo restaura la activación de 1:1, pero no la actividad de DAD. Longitud del ciclo básico (BCL) = 120 ms.

Figura 12: La combinación de ranolazina (5 μM) y dronedarona (5 μM) elimina la actividad estimulada por la inducción de DAD en una preparación de epitelio de revestimiento PV. A: Isoproterenol (1 μM) y una concentración elevada de calcio (5,4 mM) proporcionan un aumento de la actividad estimulada por la inducción de DAD. B: Ranolazina (5 μM) elimina los latidos estimulados, pero persiste DAD. C: El descanso de ranolazina restaura la actividad estimulada. D: Dronedarona (5 μM) reduce el número de respuestas estimuladas. Persiste un único latido estimulado seguido por de DAD. E: La combinación de dronedarona y ranolazina elimina todas las DAD y estimula la actividad, e induce el fallo de la activación 2:1. F: En la presencia continuada de la combinación de fármacos, un aumento en la intensidad del estímulo restaura la activación de 1:1, pero no la actividad de DAD. Longitud del ciclo básico (BCL) = 150 ms.

Figura 13. El efecto sinérgico de ranolazina y dronedarona solas y en combinación aumenta el intervalo S-H (conducción del nódulo AV) y la longitud del ciclo Wenckebach del nódulo AV en corazones de cobaya aislados. Los valores iniciales del intervalo S-H a 3, 4 y 5 (Hertzios) Hz fueron 35 ± 2 , 42 ± 2 y 51 ± 2 ms, respectivamente. Ran: ranolazina (3 μM , $n=14$); Dron: dronedarona (0,3 μM , $n=14$); significativamente diferentes de $\Sigma(R+D)$, una suma calculada de efectos individuales medidos experimentalmente de ranolazina y dronedarona; *, el valor medido experimentalmente para el efecto de la combinación de ranolazina y dronedarona es significativamente diferente del $\Sigma(R+D)$ calculado, $p < 0,01$.

Figura 14. Efecto de dronedarona (D), ranolazina (R), dronedarona más ranolazina (la combinación de R + D) y verapamilo (V) sobre la frecuencia auricular espontánea (intrínseca) (SAR) en corazones aislados de cobaya. Los valores del control (sin fármaco) SAR fueron 225 ± 7 ($n=5$), 231 ± 6 ($n=4$), 240 ± 9 ($n=5$) y 225 ± 3 ($n=3$) latidos/min (o lpm) para grupos de tratamiento R, D, R + D, y V, respectivamente, *, V es significativamente diferente de su propio control, $p < 0,01$.

Figura 15. Relaciones de concentración-respuesta para Dron (A, $n=8$), Ran (B, $n=4$) y cualesquiera Ran en presencia de Dron (0,3 y 10 μM , C) o Dron en presencia de Ran (6 y 10 μM , D). *, significativamente diferente de cualquier control (solamente Dron o Ran), o solamente Dron (C) o solamente Ran (D), $p < 0,05$.

Figura 16. Efectos de ranolazina y dronedarona, solas y en combinación, sobre la duración del potencial de acción ventricular (MAPD_{90}) en corazones aislados de conejos hembras (se muestran representaciones gráficas de los datos en la Figura 3). Panel A: ranolazina produjo un aumento relativo similar en la MAPD_{90} en la ausencia y presencia de dronedarona (0,3 y 10 μM). Panel B: dronedarona atenuó el aumento en la MAPD_{90} producido por ranolazina (6 y 10 μM). LV se refiere a ventrículo izquierdo.

Figura 17. Dronedarona a una elevada concentración de 10 μM disminuyó las incidencias de taquicardias de tipo torsades de pointes (TdP) producidas por E-4031, un inhibidor I_{Kr} , en de 4/6 a 1/6 corazones. Ranolazina (10 μM) junto con dronedarona 0,3 μM disminuyó la incidencia de TdP en la presencia de 60 nM de E-4031. Ctrl se refiere a control y Des se refiere a descanso.

Figura 18. E-4031 (60 nanomolar (nM)), un inhibidor I_{Kr} , indujo episodios espontáneos y episodios estimulados por pausas de 3 s de TdP. Dronedarona (0.1-0.3 μM) no termina el TdP. A: Control; B: E-4031 (60 nM); C: E-4031 (60 nM) y dronedarona (0,1 μM); y D: E-4031 (60 nM) y dronedarona (0,3 μM).

Figura 19. Las TdP producidas por E-4031 en este corazón no finalizaron con la administración de dronedarona (6-10 μM). Sin embargo, TdP desapareció cuando se usó ranolazina (6-10 μM) junto con dronedarona (10 μM). E: E-4031 (60 nM) y dronedarona (6 μM); F: E-4031 (60 nM) y dronedarona (10 μM); G: E-4031 (60 nM), dronedarona (10 μM), y ranolazina (6-10 μM).

Figura 20. Las TdP producidas por E-4031 (60 nM) no finalizaron con la administración de dronedarona (0,3 μM), pero se eliminaron con una combinación de ranolazina (6 μM) y dronedarona (0,3 μM). A: Control; B: E-4031 (60 nM); C: E-4031 (60 nM) y dronedarona (0,3 μM); D: E-4031 (60 nM), dronedarona (0,3 μM), y ranolazina (6 μM).

Figura 21. Efectos de ranolazina y dronedarona solas y en combinación para reducir la incidencia de la fibrilación auricular inducida eléctricamente (AF) en presencia de acetilcolina (ACh). Una concentración elevada de ranolazina (10-30 μM) disminuyó la incidencia de AF en presencia de ACh (panel izquierdo). En presencia de dronedarona (0,3 μM), una concentración menor y terapéuticamente relevante de ranolazina (6-10 μM) disminuyó la incidencia de AF en presencia de ACh. Flec se refiere a flecainida.

Figura 22. Dronedarona y ranolazina eliminaron la AF inducida por el latido prematuro (es decir, que produjo la estimulación eléctrica de S1S2) en presencia de acetilcolina (ACh). Registros representativos de los potenciales de acción monofásicos de la aurícula izquierda (MAP) obtenidos en un corazón en la ausencia del fármaco (control, A) y en presencia de 0,6 μM de ACh (B), 0,6 μM de ACh más 0,3 μM de dronedarona (C) y 0,6 μM de ACh más la combinación de 0,6 μM de dronedarona y 3 o 6 μM de ranolazina (D y E, respectivamente).

Figura 23. Dronedarona disminuyó el Na^+ último inducido por la exposición de células HEK293 que expresaban $\text{hNa}_v 1.5$ hasta el potenciador de Na^+ último, teflutrina (10 μM). Se calculó que la concentración de dronedarona que produjo la mitad de la inhibición máxima del Na^+ era 4 μM .

Figura 24. Dronedarona (Dron, 30 y 100 nM) redujo la amplitud del retraso en la despolarización (DAD) inducida por isoproterenol (Iso, 50 nM) en miocitos individuales ($n=7$) aislados de ventrículos izquierdos de cobayas. Cada flecha indica una DAD; la amplitud de la DAD se calculó electrónicamente. La gráfica de la parte inferior representa el porcentaje de inhibición de las DAD debido a concentraciones variables de dronedarona (es decir, 10 nM, 30 nM, y 100 nM).

Figura 25. Ranolazina (Ran, 3 y 6 μM) redujo la amplitud del retraso en la despolarización (DAD) inducida por isoproterenol (Iso, 50 nM) en miocitos individuales ($n=7$) aislados de ventrículos izquierdos de cobayas. Cada flecha indica una DAD; la amplitud de la DAD se calculó electrónicamente. La gráfica de la parte inferior representa el porcentaje de inhibición de las DAD debido a concentraciones variables de ranolazina (es decir, 3 μM y 6 μM).

Figura 26. Una combinación de dronedarona (100 nM) y ranolazina (3 μM) redujo la amplitud del retraso en la despolarización (DAD) inducida por isoproterenol (Iso, 50 nM) en miocitos individuales ($n=5$) aislados de ventrículos izquierdos de cobayas. Los efectos de dronedarona y ranolazina fueron aditivos. Cada flecha indica una DAD; la amplitud de la DAD se calculó electrónicamente. La gráfica de la parte inferior representa el porcentaje de inhibición de las DAD debido a dronedarona (100 nM), ranolazina (3 μM), y dronedarona (100 nM) y ranolazina (3 μM).

Descripción detallada de la invención

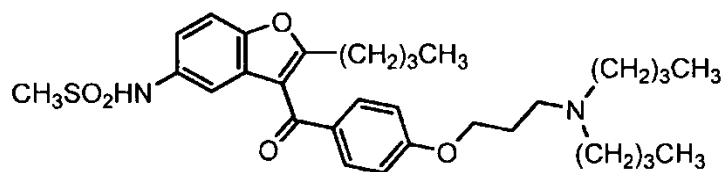
1. Definiciones y parámetros generales

Tal como se usa en la presente memoria descriptiva, se pretende que las siguientes palabras y frases tengan los significados que se definen a continuación, salvo en la medida que el contexto en el que se utilice indique otra cosa.

Se debe indicar que, tal como se utiliza en el presente documento y en las reivindicaciones, las formas del singular "un", "una" y "el" o "la" incluyen las referencias en plural a menos que el contexto dicte claramente lo contrario. De esta manera, por ejemplo, la referencia a "un transportador farmacéuticamente aceptable" en una composición incluye dos o más transportadores farmacéuticamente aceptables, y así sucesivamente.

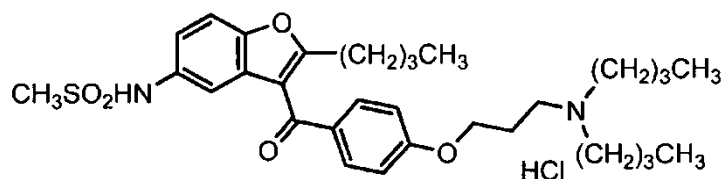
Está previsto que el término "que comprende" signifique que las composiciones y métodos incluyen los elementos citados, pero sin excluir otros. "Consiste esencialmente de" cuando se usa para definir composiciones y métodos, debe significar excluir otros elementos de cualquier significancia esencial a la combinación para el uso previsto. De esta manera, una composición que consiste esencialmente de los elementos que se definen en el presente documento no excluiría contaminantes traza procedentes del método de aislamiento y purificación y transportadores farmacéuticamente aceptables, tal como suero salino tamponado con fosfato, conservantes, y similares. "Que consiste de" significa excluir más que los elementos traza de otros ingredientes y etapas del procedimiento fundamentales para administrar las composiciones de la presente invención. Las realizaciones definidas en cada uno de estos términos de transición están comprendidas en el alcance de la presente invención.

"Dronedarona" o "Dron" se describe en la patente de los EE.UU. 5.223.510. Se refiere al compuesto químico N-[2-butil-3-[4-(3-dibutilaminopropoxi)benzoil]benzofuran-5-ilo] y tiene la siguiente fórmula química:



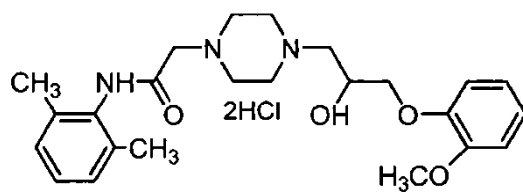
5

Dronedarona, tal como se usa en el presente documento, se refiere tanto a la base libre como a una de sus sales farmacéuticamente aceptables. Dronedarona en su forma de sal de clorhidrato tiene la siguiente fórmula química:



10

"Ranolazina" o "Ran" se describe en la Patente de los EE.UU. 4.567.264. Se refiere al compuesto químico (±)-N-(2,6-dimetilfenil)-4-[2-hidroxi-3-(2-metoxifenoxi)-propil]-1-piperazinaacetamida, y sus sales farmacéuticamente aceptables. En su forma de sal de clorhidrato, ranolazina se representa por la fórmula:



15

Tal como se usa en el presente documento, el término "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a una sal de un compuesto que se deriva de varios contraiones orgánicos e inorgánicos fisiológicamente aceptables. Dichos contraiones son bien conocidos en la materia e incluyen, solamente a modo de ejemplo, sodio, potasio, calcio, magnesio, aluminio, litio y amonio, por ejemplo, tetraalquilamonio, y similares cuando la molécula contiene una funcionalidad ácida; y cuando la molécula contiene una funcionalidad básica, las sales de ácidos orgánicos o inorgánicos, tales como clorhidrato, sulfato, fosfato, difosfato, nitrato, bromhidrato, tartrato, mesilato, acetato, malato, maleato, fumarato, tartrato, succinato, citrato, lactato, pamoato, salicilato, estearato, metanosulfonato, p-toluenosulfonato, y oxalato, y similares. Las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas incluyen también aquellas relacionadas en Remington's Pharmaceutical Sciences, 17ª Edición, pg. 1418 (1985) y P. Heinrich Stahl, Camille G. Wermuth (Eds.), Handbook of Pharmaceutical Salts Properties, Selection, and Use; 2002. Los ejemplos de sales de adición de ácido incluyen las formadas a partir de ácidos tales como ácidos yodhídrico, fosfórico, metafosfórico, ácidos nítrico y sulfúrico, y con ácidos orgánicos, tales como ácido algínico, ascórbico, antranílico, benzoico, alcanforsulfónico, cítrico, embónico (pamoico), etanosulfónico, fórmico, fumárico, furoico, galacturónico, gentísico, glucónico, glucurónico, glutámico, glicólico, isonicotínico, isotiónico, láctico, málico, mandélico, metanosulfónico, místico, pantoténico, fenilacético, propiónico, sacárico, salicílico, esteárico, succínico, sulfínico, trifluoroacético y arilsulfónico, por ejemplo, ácidos bencenosulfónico y p-toluensulfónico. Los ejemplos de sales de adición de bases formadas con metales alcalinos y metales alcalinotérreos y bases orgánicas incluyen cloroprocaina, colina, N,N-dibenciletilendiamina, dietanolamina, etilendiamina, lisina, meglumina (N-metilglucamina), y procaina, así como las sales formadas internamente. Las sales que tienen aniones o cationes no fisiológicamente aceptables están dentro del alcance de la invención como intermediarios útiles para la preparación de sales fisiológicamente aceptables y/o para su uso en situaciones no terapéuticas, por ejemplo, situaciones *in vitro*.

La invención contempla específicamente utilizar sales de ranolazina y dronedarona y contempla además mezclas de sales de dronedarona y/o ranolazina, en las que una sal de dronedarona es una sal de adición de ácido fosfórico.

En determinadas realizaciones, se contempla que la ranolazina y/o la dronedarona que se usan en el presente documento no se hayan ionizado suficientemente y puedan estar en la forma de un cocrystal. En una realización, la presente invención proporciona una composición de cocrystal que comprende un cocrystal de ranolazina y/o dronedarona, en el que dicho cocrystal comprende ranolazina y/o dronedarona y un primer cocrystal. El término "cocrystal" se refiere a un material cristalino que comprende ranolazina y/o dronedarona y uno o más formadores de cocrystal, tales como una sal farmacéuticamente aceptable. En determinadas realizaciones, el cocrystal puede tener una propiedad mejorada en comparación con la forma libre (es decir, la molécula libre, el ion híbrido, hidrato, solvato, etc.) o una sal (que incluye las sales de hidratos y solvatos). En realizaciones adicionales, la propiedad

mejorada se selecciona entre el grupo que consiste en. solubilidad aumentada, disolución aumentada, biodisponibilidad aumentada, dosis respuesta aumentada, higroscopicidad disminuida, una forma cristalina de un compuesto normalmente amorfo, una forma cristalina de un compuesto difícil de convertir en sal o que no se puede convertir en sal, una forma de diversidad disminuida, una morfología más deseada, y similares. Los expertos en la materia conocen bien los métodos de preparar y caracterizar cocrystalos.

El término "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a la cantidad de un compuesto, tal como ranolazina o dronedarona, que es suficiente para efectuar el tratamiento, tal como se define más adelante, cuando se administra a un mamífero necesitado de dicho tratamiento. La cantidad terapéuticamente eficaz variará dependiendo de la actividad específica del agente terapéutico que se usa, la gravedad de la patología del paciente, y la edad, la dolencia física, la existencia de otras patologías, y el estado de nutrición del paciente. De manera adicional, otra medicación que pueda recibir el paciente afectará a la determinación de la cantidad terapéuticamente eficaz del agente terapéutico a administrar. En algunas realizaciones, el término "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a una cantidad sinérgicamente eficaz o a una cantidad sinérgicamente terapéutica.

"Sinérgico" significa que el efecto terapéutico de dronedarona cuando se administra en combinación con ranolazina (o viceversa) es mayor que los efectos terapéuticos aditivos previstos de dronedarona y ranolazina cuando se administran solas. El término "cantidad sinérgicamente terapéutica" se refiere normalmente a menos de la cantidad terapéutica normalizada de uno o ambos fármacos, lo que significa que la cantidad requerida para los efectos deseados es menor que cuando el fármaco se usa solo. Una cantidad sinérgicamente terapéutica incluye también cuando un fármaco se administra a una dosis terapéutica y otro fármaco se administra en una dosis terapéutica menor que la dosis terapéutica normalizada. Por ejemplo, ranolazina podría administrarse en una dosis terapéutica y dronedarona podría administrarse en una dosis terapéutica menor que la normalizada para proporcionar un resultado sinérgico.

El término "tratamiento" o "que trata" significa cualquier tratamiento de una enfermedad o dolencia en un sujeto, tal como un mamífero, incluyendo: 1) prevenir o proteger contra la enfermedad o dolencia, esto es, dar lugar a que los síntomas clínicos no se desarrollen; 2) inhibir la enfermedad o dolencia, esto es, detener o suprimir el desarrollo de los síntomas clínicos; y/o 3) aliviar la enfermedad o dolencia, esto es, conseguir la regresión de los síntomas clínicos.

Tal como se usa en el presente documento, el término "prevenir" se refiere al tratamiento profiláctico de un paciente que lo necesita. El tratamiento profiláctico puede llevarse a cabo proporcionando una dosis adecuada de un agente terapéutico a un sujeto en riesgo de padecer una enfermedad, evitando de esta manera sustancialmente el inicio de la enfermedad.

Los expertos en la materia entenderán que, en medicina humana, no es siempre posible distinguir entre "prevenir" y "suprimir" debido a que el acontecimiento o los acontecimientos inductivos pueden ser en última instancia desconocidos, latentes, o bien el paciente no puede discernirlos bien hasta una vez pasado el acontecimiento o acontecimientos. Por tanto, tal como se usa en el presente documento, se pretende que el término "profilaxis" sea un elemento de "tratamiento" que abarque "prevenir" y "suprimir", tal como se define en el presente documento. Se entiende que el término "protección", tal como se usa en el presente documento, incluya la "profilaxis".

El término "susceptible" se refiere a un paciente que ha sufrido al menos una incidencia de la dolencia indicada.

El término "paciente" se refiere normalmente a un "mamífero" que incluye, sin limitación, ser humano, monos, conejos, ratones, animales domésticos, tales como perros y gatos, animales de granja, tales como vacas, caballos, o cerdos, y animales de laboratorio.

Tal como se usa en el presente documento, "vehículo farmacéuticamente aceptable" incluye cualquiera y todos los disolventes, medios de dispersión, recubrimientos, agentes antibacterianos y antifúngicos, agentes isotónicos y retardantes de la absorción y similares. El uso de dichos medios y agentes para sustancias farmacéuticamente activas es bien conocido en la técnica. Excepto en el caso de que cualquier agente o medio convencional sea incompatible con el compuesto activo, está contemplado su uso en las composiciones terapéuticas. Pueden incorporarse también principios activos suplementarios en las composiciones.

La "fibrilación auricular" o "AF" se produce cuando las dos cámaras superiores del corazón (las aurículas derecha e izquierda) tiemblan en vez de latir y contraerse rítmicamente. Electrocardiográficamente, la AF se caracteriza por una actividad eléctrica auricular muy desorganizada que da como resultado a menudo un latido rápido de las dos cámaras inferiores del corazón (los ventrículos derecho e izquierdo). Los síntomas experimentados por pacientes con AF incluyen palpitos, fatiga, y disnea (acortamiento de la respiración).

Existen tres tipos de AF basados en la presentación y duración de la arritmia: a) AF paroxísmica: AF recurrente (>2 episodios) que comienza y termina espontáneamente en 7 días (la AF paroxísmica comienza y se detiene espontáneamente); b) AF persistente: AF sostenida que perdura durante un lapso de tiempo mayor de 7 días o requiere la terminación mediante cardioversión farmacológica o eléctrica (choque eléctrico); y c) AF permanente: AF

de larga duración (para una duración > 1 año) en la que el ritmo sinusoide normal no se puede mantener siquiera después del tratamiento, o cuando el paciente y el médico han decidido dejar que continúe la AF sin esfuerzos adicionales para restaurar el ritmo sinusoide.

- 5 "Aleteo auricular" es un ritmo cardíaco anómalo que se produce en las aurículas del corazón. Cuando este se produce en primer lugar, se asocia normalmente con una frecuencia cardíaca rápida o taquicardia (230-380 latidos por minuto (lpm)), y se encuentra comprendido en la categoría de taquicardias supraventriculares. Aunque este ritmo se produce más a menudo en individuos con enfermedades cardiovasculares (por ejemplo, hipertensión, enfermedad de las arterias coronarias, y cardiomiopatía), se puede producir espontáneamente en personas con
10 corazones por otra parte normales. Normalmente no es un ritmo estable, y frecuentemente degenera en fibrilación auricular (AF).

Las "remodelaciones eléctricas y estructurales" contribuyen a la patogénesis de la AF. Los estímulos eléctricos (tras los potenciales) y el sustrato arritmogénico (reentrada) son dos causas principales para el inicio y el mantenimiento de la AF. La "remodelación eléctrica" está producida por un funcionamiento incorrecto de los canales de iones (principalmente los canales de sodio, calcio, y potasio). La "remodelación estructural" está producida por la proliferación y diferenciación de los fibroblastos en miofibroblastos y la mejora en la deposición del tejido conectivo. La remodelación estructural da como resultado la disociación eléctrica entre los paquetes del músculo cardíaco y heterogeneidad en la conducción eléctrica en la aurícula. De esta manera, la inflamación y/o la fibrosis auricular crea
15 un medio conductor para la AF. La remodelación eléctrica y estructural de las aurículas conduce a la perpetuación de la AF. De este modo, "AF genera AF". Episodios prolongados de AF producen frecuentemente disfunción mecánica de la aurícula que da como resultado consecuencias hemodinámicas adversas y puede contribuir a insuficiencia cardíaca.

25 La "fibrilación ventricular" se produce cuando el corazón late con impulsos eléctricos erráticos rápidos, que producen el bombeo de las cámaras cardíacas (es decir, los ventrículos) que tiemblan inútilmente, en lugar de bombear la sangre. La fibrilación ventricular requiere una atención médica inmediata ya que la tensión arterial se desploma, cortando el suministro de sangre a órganos vitales. Una persona con fibrilación ventricular se desmayará en unos pocos segundos y en poco tiempo no respirará ni tendrá pulso. Los síntomas incluyen dolor torácico, latido cardíaco
30 rápido (taquicardia), mareos, náuseas, dificultades respiratorias, y pérdida de consciencia o desmayo. No siempre se conocen las causas de la fibrilación ventricular pero, en la mayoría de los casos de fibrilación ventricular, esta comienza como un rápido latido cardíaco denominado "taquicardia ventricular" o VT.

"Taquicardia ventricular de tipo torsades de pointes (o TdP)" se refiere a una variedad específica de taquicardia ventricular que presenta características distintas en el electrocardiograma (ECG). La lectura del ECG en torsades demuestra una rápida taquicardia ventricular polimórfica con un giro característico del complejo QRS alrededor del valor isoelectrónico inicial. También está asociado con una caída de la tensión arterial, que puede producir desmayos. Aunque "torsades de pointes" es una arritmia ventricular rara, puede degenerar en "fibrilación ventricular", que conducirá a una muerte repentina en ausencia de intervención médica. Torsades de pointes está asociada a un
40 síndrome QT prolongado, una dolencia en la que son visibles intervalos de QT prolongados en el ECG. Intervalos de QT prolongados predisponen al paciente a un fenómeno R en T, en el que la onda R que representa la despolarización ventricular se produce simultáneamente con el periodo refractario relativo al final de la repolarización (representada por la última mitad de la onda T). Un fenómeno R en T puede iniciar torsades. El síndrome QT prolongado puede ser tanto heredado como debido a mutaciones congénitas en los canales de iones que transportan el impulso cardíaco/potencial de acción o adquirido, como resultado de los fármacos que bloquean estas corrientes de iones cardíacos.

Las causas habituales de torsades de pointes incluyen diarrea, hipomagnesemia, e hipocalcemia. Se observa normalmente en individuos mal nutridos y alcohólicos crónicos. Pueden contribuir también interacciones de fármacos tales como eritromicina o moxiflaxina, tomados simultáneamente con inhibidores del tipo nitroimidazol, suplementos dietarios, y diversas medicaciones como metadona, litio, antidepresivos tricíclicos o fenotiazinas. Puede ser también el efecto secundario de alguna medicación antiarrítmica tal como solatol, procainamida, y quinidina. Los factores que se asocian con una tendencia aumentada hacia torsades de pointes incluyen: antiarrítmicos de clase IA, antiarrítmicos de clase III, hipomagnesemia, hipocalcemia, hipocalcemia, hipoxia, acidosis, insuficiencia cardíaca,
50 hipertrofia ventricular izquierda, ritmo cardíaco lento, sexo femenino, hipotermia, hemorragia subaracnoide.

"Conducción AV" o "conducción auriculoventricular" es la conducción directa del impulso cardíaco desde las aurículas a los ventrículos mediante el "nódulo auriculoventricular" o "nódulo AV", representado en un electrocardiograma por el intervalo P-R. El nódulo AV forma parte del sistema de control eléctrico del corazón que conecta eléctricamente
60 las cámaras auriculares y ventriculares y coordina el ritmo cardíaco. El nódulo AV es una zona área de tejido especializado entre las aurículas y los ventrículos del corazón, específicamente en la región posteroinferior del septo interauricular próxima a la apertura del seno coronario, que conduce el impulso eléctrico normal desde las aurículas a los ventrículos. Se produce una "conducción AV" durante el ritmo cardíaco normal a través de dos rutas diferentes, la primera tiene una velocidad de conducción lenta pero un periodo refractario más corto, mientras que la segunda tiene una velocidad de conducción más rápida pero un periodo refractario más largo.

El término "modula" significa un aumento o disminución o un control proporcionado de otra manera.

La "modulación ventricular y/o frecuencia auricular" han mostrado mejorar significativamente la AF. Normalmente, esto se ha conseguido con el uso de un marcapasos, en el que el marcapasos detecta el latido auricular y después de un retraso normal (0,1-0,2 segundos) estimula un latido ventricular, a no ser que esto haya sucedido ya -esto se puede conseguir con una única estimulación realizada con electrodos en la aurícula (para sensibilizar) y el ventrículo (para sensibilizar y estimular) del lado derecho. La "frecuencia auricular" es específica de la velocidad (medida en latidos por unidad de tiempo) de solamente el latido auricular. Los marcapasos pueden también controlar y modular el ritmo ventricular y/o auricular. El "ritmo ventricular y/o auricular" se refiere a un periodo de tiempo entre latidos tanto del latido ventricular como del latido auricular.

"Coadministrar" o "coadministración" se refiere a la administración de dos o más agentes terapéuticos juntos a una vez. Los dos o más agentes terapéuticos se pueden coformular en una forma farmacéutica individual o "dosis unitaria combinada", o formularse por separado y combinarse posteriormente en una dosis unitaria combinada, normalmente para su administración intravenosa o administración oral.

"Administración intravenosa" es la administración de sustancias directamente a una vena, o "intravenosamente". En comparación con otras rutas de administración, la ruta intravenosa (IV) es la vía más rápida para administrar fluidos y medicaciones a la totalidad del organismo. Una bomba de infusión puede permitir el control preciso sobre el caudal y la cantidad total administrada, pero en los casos en los que un cambio en el caudal no tenga consecuencias graves, o si las bombas no estuvieran disponibles, se deja fluir frecuentemente el goteo sencillamente colocando la bolsa por encima del nivel del paciente y utilizando la abrazadera para regular el caudal. Como alternativa, Se puede utilizar una infusión rápida si el paciente requiere un caudal elevado y el dispositivo de acceso IV es de un diámetro suficientemente grande para acomodar este. Este es tanto un manguito inflable colocado alrededor de la bolsa del fluido para forzar al fluido a introducirse en el paciente o un dispositivo eléctrico similar que puede calentar también el fluido que se está infundiendo. Cuando un paciente requiere medicaciones solo en determinados momentos, se utiliza una infusión intermitente, que no requiere fluido adicional. Puede usar las mismas técnicas que en el gota a gota intravenoso (bombeo o goteo por gravedad), pero después que se ha administrado la dosis completa de medicación, la tubería se desconecta del dispositivo de acceso IV. Algunas medicaciones se administran también mediante impulsión IV o bolo, lo que significa que una jeringuilla está conectada al dispositivo de acceso IV y la medicación se inyecta directamente (lentamente, si puede irritar la vena o producir un efecto demasiado rápido). Una vez que se ha inyectado una medicina en la corriente de fluido de la tubería IV debe existir algún medio para asegurar que este llega desde la tubería al paciente. Usualmente esto se lleva a cabo permitiendo que la corriente de fluido fluya normalmente y transportando así la medicina en el torrente sanguíneo; sin embargo, se usa algunas veces una segunda inyección de fluido, un "lavado", tras la inyección para impulsar la medicina al torrente sanguíneo más rápidamente.

"Administración oral" es una ruta de administración en la que una sustancia se toma a través de la boca, e incluye también la administración bucal, sublabial y sublingual, así como la administración entérica a través del tracto respiratorio, a no ser que se realice a través, por ejemplo, de una tubería de tal manera que la medicación no esté en contacto directo con nada de la mucosa oral. La forma típica para la administración oral de los agentes terapéuticos incluye el uso de comprimidos o cápsulas.

Una "formulación de liberación sostenida" es una formulación diseñada para liberar lentamente un agente terapéutico en el organismo durante un periodo prolongado de tiempo, mientras que una "formulación de liberación inmediata" es una formulación diseñada para liberar rápidamente un agente terapéutico en el organismo durante un corto periodo de tiempo. En algunos casos, la formulación de liberación inmediata puede recubrirse de tal manera que el agente terapéutico se libera solamente cuando ha alcanzado la diana deseada en el cuerpo (por ejemplo, el estómago).

Algunos de los "efectos secundarios indeseables más habituales de dronedarona" incluyen diarrea, ausencia o pérdida de fuerza, dolor abdominal o de estómago, acidez de estómago, eructos, formación de ampollas, formación de costras, irritación, picor, o enrojecimiento de la piel, agrietamiento, piel seca o escamosa, acidez, indigestión, picores en la piel, náuseas, prurito, enrojecimiento o decoloración de la piel, erupciones en la piel, incrustaciones en la piel, escamamiento, y supuraciones, erupciones en la piel, urticaria, picor, o enrojecimiento, molestias en el estómago, trastornos, o dolor, hinchazón, y vómitos. Algunos de los efectos secundarios menos comunes o raros incluyen dolor o molestias en el pecho, ligeros dolores de cabeza, mareos, o desmayos, dificultades respiratorias, latido cardíaco lento o irregular, cansancio inusual, cambios en el sentido del gusto, sensibilidad aumentada de la piel a la luz solar, pérdida del gusto y quemaduras solares graves.

2. Usos

En general, la presente invención se refiere a un uso en métodos para tratar o prevenir la fibrilación auricular y/o el aleteo auricular. El método comprende la coadministración de una cantidad sinérgicamente terapéutica de dronedarona o una sal o sales farmacéuticamente aceptables de la misma y una cantidad sinérgicamente terapéutica de ranolazina o una sal o sales farmacéuticamente aceptables de la misma. En una realización, se

administran ya sea una o las dos entre ranolazina o dronedarona en una cantidad sinérgicamente eficaz. Los dos agentes se pueden administrar por separado o juntos en una dosis unitaria separada o combinada. Si se administran por separado, la ranolazina se puede administrar antes o después de la administración de la dronedarona pero normalmente la ranolazina se administrará antes de la dronedarona. La sal de dronedarona es una sal de adición de ácido fosfórico.

Como se describe adicionalmente en los Ejemplos, se presentan aquí evidencias de un potente efecto de la combinación de ranolazina y dronedarona para eliminar el estímulo y el sustrato asociados con el inicio y el mantenimiento de la AF. Como se muestra también en los Ejemplos, el tratamiento combinado descrito en el presente documento es útil para prevenir la fibrilación o el aleteo auricular en pacientes que son susceptibles a la dolencia.

Ranolazina es un agente antiisquémico y un agente antianginal del que se ha mostrado en estudios preclínicos y clínicos que inhibe la corriente de sodio (I_{Na}) última y mejora la relajación diastólica. En estudios preclínicos, también se ha demostrado que ranolazina evita la sobrecarga de calcio celular y reduce la disfunción eléctrica y la disfunción mecánica cardíaca durante la isquemia.

Los resultados de algunos estudios recientes han demostrado que ranolazina reduce la actividad arrítmica auricular. Véase Burashnikov et al. 2007;116: 1449-1457; Song et al. Am J Physiol 2008; 294: H2031-2039; Sicouri et al. Heart Rhythm 2008; 5: 1019-1026. Se ha notificado que ranolazina produce una inhibición de los canales de sodio mayor en el tejido auricular que en el ventricular (Burashnikov et al. 2007; 116: 1449-1457). Ranolazina a concentraciones clínicamente relevantes de 5 y 10 μ M prolongó la duración del potencial de acción (APD_{90} , duración del potencial de acción a un 90 % de repolarización) en las aurículas pero tuvo efectos mínimos o no tuvo efecto sobre la APD en el miocardio ventricular (Burashnikov et al. 2007;116: 1449-1457). Ranolazina (5 y 10 μ M) produjo una depresión significativa dependiente del uso (es decir, el efecto de ranolazina fue mayor a velocidades mayores de estimulación) de la velocidad máxima de aumento del potencial de acción antes del ictus (V_{max}) y de la velocidad de conducción en los epitelios de revestimiento del miocardio auricular y de la vena pulmonar, pero no en el miocardio ventricular (Antzelevitch et al. Circulation 2004;110: 904-910, Burashnikov et al. Circulation 2007; 116: 1449-1457, y Sicouri et al. Heart Rhythm 2008; 5:1019-1026). Ranolazina aumentó el periodo refractario eficaz, indujo la refractoriedad posterior a la repolarización, y produjo una pérdida de excitabilidad del tejido a mayores velocidades de estimulación en el tejido auricular (Antzelevitch et al. Circulation 2004;110: 904-910, Burashnikov et al. Circulation 2007;116:1449-1457, Sicouri et al. Heart Rhythm 2008; 5:1019-1026) y Kurriar et al. J Cardiovasc Electrophysiol 2009;20:796-802.

Estos datos sugieren que ranolazina sería eficaz para terminar y reducir el inicio y la continuación de la taquicardia y fibrilación auricular, y a su vez, ranolazina deprimió significativamente la excitabilidad auricular y evitó y terminó la fibrilación inducida por acetilcolina en el miocardio auricular y en el epitelio de revestimiento de la vena pulmonar en canes y en corazones de porcino. Burashnikov et al. 2007;116: 1449-1457, Sicouri et al. Heart Rhythm 2008; 5: 1019-1026, y Kumar et al. J Cardiovasc Electrophysiol 2009; 20:796-802. Ranolazina eliminó también el retraso tras la despolarización inducido por la I_{Na} última y estimuló la actividad de los miocitos auriculares aislados (Song et al. Am J Physiol 2008; 294: H2031-2039) y disminuyó la despolarización diastólica y el inicio de la actividad arrítmica. Song et al. Am J Physiol 2009.

Ranolazina parece reducir los estímulos (retrasados tras las despolarizaciones, la excitabilidad, y estimuló la actividad) y el sustrato eléctrico (el tejido auricular que puede soportar la conducción rápida y velocidad elevada de la actividad eléctrica) que inicia y soporta la taquicardia y la fibrilación auricular. La inhibición por ranolazina de las corrientes específicas del canal de iones (I_{Na} máxima, I_{Kr} , y la I_{Na} última) en el tejido auricular es responsable de estos efectos antiarrítmicos. En primer lugar, la reducción de la I_{Na} máxima por ranolazina selectiva de la aurícula reduce la conducción del impulso eléctrico (velocidad de conducción) y la excitabilidad. En segundo lugar, la inhibición de la corriente rectificadora retrasada I_{Kr} mediante ranolazina ralentiza adicionalmente la fase terminal de repolarización del potencial de acción auricular que ya era lenta y reduce por tanto la disponibilidad de los canales de Na^+ para la activación de una elevación posterior en el potencial de acción.

Estos efectos contribuyen a una prolongación del periodo refractario eficaz auricular y dan como resultado la inducción de la refractoriedad posterior a la repolarización del tejido. El tejido que es refractario a la estimulación eléctrica no puede soportar ni la reentrada de la actividad eléctrica o frecuencias de estimulación elevadas tales como las que se producen durante la taquicardia y la fibrilación auricular. De esta manera, el efecto de ranolazina que produce un aumento en la refractoriedad auricular dependiente de la frecuencia reduce el sustrato excitable capaz de soportar la fibrilación auricular.

Finalmente, la reducción de la I_{Na} última mediante ranolazina puede contribuir a la reducción de la carga de calcio celular y a la supresión de la actividad estimulada en las aurículas, particularmente en las condiciones de repolarización auricular prolongada, evitando de esta manera el inicio de la AF (Sicouri et al. Heart Rhythm 2008; 5:1019-1026; Song et al. 2008). Puede producirse la APD auricular prolongada en numerosas enfermedades asociadas con la incidencia de la AF, tales como la insuficiencia cardíaca congestiva (Li et al. Circulation 2000;101:2631-2638), dilatación auricular (Verheule et al. Circulation 2003; 107:2615-2622), hipertensión (Kistler et

al. Eur Heart J 2006; 27:3045-3056), y síndrome de QT prolongado (Kirchhof et al. J Cardiovasc. Electrophysiol 2003; 14:1027-1033).

Sin embargo, la AF se asocia habitualmente con el acortamiento de la repolarización auricular. La integral de la entrada de iones de sodio es mucho más pequeña en la I_{Na} última si se compara con la I_{Na} inicial en condiciones normales. Con el acortamiento de la APD, se espera que esta diferencia aumente. En consecuencia, la inhibición específica de la I_{Na} última puede no afectar significativamente la concentración de sodio intracelular (en comparación con la inhibición de la I_{Na} inicial). Aunque ranolazina es un potente bloqueante de la I_{Na} última en el ventrículo (Antzelevitch et al. Circulation 2004; 110: 904-910), sus acciones anti AF en preparaciones de aurícula derecha y vena pulmonar en canes se atribuyeron principalmente a su inhibición de la I_{Na} inicial (Burashnikov et al. Circulation 2007;116:1449-1457 y Sicouri et al. Heart Rhythm 2008; 5: 1019-1026). En resumen, fuertes evidencias procedentes de estudios preclínicos sugieren que ranolazina puede ser eficaz en la supresión de la fibrilación auricular en seres humanos.

Como se ha mencionado anteriormente, dronedarona es el primer fármaco antiarrítmico que muestra reducir la hospitalización y la muerte debidas a afecciones cardiovasculares. Dronedarona tiene una modesta eficacia en el mantenimiento del ritmo sinusoide. Tal como se ilustra en los ejemplos, existe una sinergia significativa entre los efectos antiarrítmicos de ranolazina y dronedarona -la combinación de ranolazina y dronedarona tiene efectos significativamente mayores que cualquiera de los fármacos en solitario. Por ejemplo, en preparaciones de aurícula derecha perfundida de origen canino, ranolazina sola o dronedarona sola redujeron la AF persistente en un 29 % o un 17 %, respectivamente, mientras que se encontró que la combinación de dos fármacos suprime la AF persistente en un 90 %. Estos y otros datos presentados aquí indican que la combinación de ranolazina y dronedarona tiene el potencial de ser más eficaz que cualquier fármaco en solitario para reducir la incidencia y duración de la AF. Este tratamiento combinado incorpora el control del ritmo y la frecuencia.

La conducción AV se ralentiza cuando la frecuencia auricular es elevada, tal como por ejemplo por encima de 400 latidos por minuto o 600 latidos por minuto. Se contempla que puede ser beneficioso proporcionar el control de la frecuencia ventricular durante la fibrilación auricular (véase el Ejemplo, Parte 2 y la Figura 13A). Esto confirma el efecto de la combinación de fármacos para proporcionar el control de la frecuencia ventricular cuando se aumenta la frecuencia auricular, como durante la AF (véase el Ejemplo, Parte 2 y la Figura 13B). La frecuencia cardiaca no disminuye significativamente durante el ritmo sinusoide.

Eliminado

Eliminado

Tal como se muestra en el ejemplo, la inducción de taquicardia ventricular de tipo torsades de pointes se redujo mediante el tratamiento combinado (véase el Ejemplo, Parte 2 y las Figuras 17-20).

Se contempla que al evitar la fibrilación auricular se modulan la remodelación eléctrica y estructural. Esto es debido a que la fibrilación auricular provoca además fibrilación auricular, y la fibrilación genera la remodelación estructural. El control proporcionado por ranolazina y dronedarona del ritmo auricular (es decir, el control del ritmo) evitará la progresión de taquiarritmias auriculares a partir de episodios autoterminados ocasionales de la AF permanente con remodelación eléctrica y estructural. Además, se espera que la reducción de la frecuencia auricular y la carga de Na/Ca reduzcan el estrés oxidativo y que disminuya la muerte celular reduzca la inflamación, y limite la fibrosis (Van Wagoner D., J Cardiovasc Pharm 52: 306-313, 2008).

Se contempla también que combinando ranolazina y dronedarona se pueda reducir cualquier efecto secundario indeseado. Por ejemplo, la administración simultánea de ranolazina a un paciente que recibe ya tratamiento con dronedarona reduce los efectos secundarios de la dronedarona. El efecto sinérgico de la administración combinada permitirá una reducción en la cantidad de dronedarona necesaria para conseguir un efecto terapéutico, dando como resultado por tanto una incidencia reducida de efectos secundarios indeseables.

De manera adicional, se contempla que la administración simultánea de dronedarona a un paciente al que se administra ranolazina reduzca la prolongación del intervalo QT, que se observa algunas veces en pacientes a los que se administra un tratamiento con ranolazina (véase el Ejemplo, Parte 2 y las Figuras 15D y 16B).

Como ya se ha discutido anteriormente, se contempla que, mediante la administración de ranolazina, se reduzca la cantidad terapéuticamente eficaz de dronedarona.

Aunque los datos en el modelo de perro (Figuras 1 a 12) se centran en el efecto sinérgico de la ranolazina y la dronedarona en la fibrilación auricular, la Figura 6 muestra que ranolazina y dronedarona aumentaron la DTE ventricular (tiempo de deceleración de la onda E). Esto sugiere que el tratamiento combinado descrito en el presente documento puede reducir la excitabilidad ventricular y de esta manera la taquiarritmia ventricular. Además, La Figura 13 muestra el efecto sinérgico de ranolazina y dronedarona sobre la conducción del nódulo AV y sugiere también la utilidad de la combinación en el control de la frecuencia ventricular. Además, Las Figuras 15 a 20 muestran que la

combinación no presenta riesgos proarrítmicos sugiriendo que la combinación es útil en el tratamiento de la taquiarritmia ventricular. Las Figuras 24 a 26 muestran el efecto de ranolazina y dronedarona sobre DAD en miocitos ventriculares sugiriendo la utilidad de la combinación en la taquiarritmia ventricular.

5 Eliminado

De manera adicional, se contempla que el tratamiento combinado reduzca la fibrilación ventricular además de la fibrilación auricular.

- 10 Como se ha mencionado anteriormente, la fibrilación auricular prolongada da como resultado a menudo el desarrollo de insuficiencia cardíaca congestiva y/o ictus. Además, los pacientes con fibrilación auricular tienen mayores riesgos aumentados de hospitalización y muerte. De esta manera, Como consecuencia de tratar y prevenir la fibrilación auricular y la arritmia ventricular, se espera que el tratamiento combinado reduzca la hospitalización y la muerte, el desarrollo de la insuficiencia cardíaca, y la incidencia de ictus. Se contempla además que reduciendo o evitando la
- 15 fibrilación auricular, se atenúa o reduce la formación de émbolos y coágulos sanguíneos.

2.1 Dosificación

- En la invención, se contempla que al menos uno de cualquiera de ranolazina o de una sal o de una de sus sales o una sal de dronedarona o de una de sus sales se administra en una dosis menor que la terapéutica normalizada que llega a ser terapéuticamente eficaz como consecuencia de su administración simultánea con el otro fármaco. Sin embargo, se contempla también que dronedarona y ranolazina puedan también administrarse en una cantidad terapéuticamente eficaz. En algunas realizaciones, la dronedarona se administra en una dosis sinérgicamente eficaz y ranolazina se administra en una dosis terapéuticamente eficaz normalizada. En otra realización, ranolazina se
- 25 administra en una dosis menor que la terapéutica normalizada y dronedarona se administra en una dosis terapéuticamente eficaz normalizada. En otras realizaciones adicionales, ranolazina y dronedarona se administran en dosis menores que las terapéuticas normalizadas. Se pretende que la expresión "cantidades sinérgicamente terapéuticas de dronedarona y ranolazina o de una sal o de una de sus sales" abarque todas las posibles combinaciones de dosis terapéuticas normalizadas y menores que las terapéuticas normalizadas de ranolazina y de sus sales farmacéuticamente aceptables y de dronedarona o de sus sales farmacéuticamente aceptables.
- 30

En algunas realizaciones, una sal de dronedarona o una de sus sales y ranolazina o la sal o una de sus sales se administran por separado.

- 35 Ranolazina y dronedarona pueden administrarse al paciente tanto en dosis individuales como múltiples mediante cualquiera de los modos de administración de agentes que tienen utilidades similares, incluyendo la administración bucal, mediante inyección intra-arterial, intravenosa, intraperitoneal, parenteral, intramuscular, subcutánea, por vía oral, o mediante un dispositivo impregnado o revestido tal como una prótesis endovascular, por ejemplo, o un polímero cilíndrico insertado en una arteria. En una realización, ranolazina o la sal o sus sales y dronedarona o la sal o sus sales se administran por vía intravenosa.
- 40

En una realización, ranolazina o la sal o sus sales y una sal de dronedarona o sus sales se administran por vía oral. Una sal de dronedarona o sus sales y ranolazina o la sal o sus sales se pueden administrar también como una dosis unitaria combinada, tal como, por ejemplo, en un comprimido.

- 45 Como se ha mencionado anteriormente, una sal de dronedarona o sus sales y ranolazina o la sal o sus sales se pueden administrar en una cantidad sinérgicamente terapéutica o en una cantidad sinérgicamente eficaz. Por tanto, en algunas realizaciones, la cantidad de ranolazina o la sal o sus sales se administran desde aproximadamente 50 mg a aproximadamente 3000 mg diariamente o desde aproximadamente 50 mg a aproximadamente 2500 mg o desde aproximadamente 50 mg a aproximadamente 2000 mg diariamente, o desde aproximadamente 50 mg a aproximadamente 1500 mg por día. Además, la cantidad de dronedarona o la sal o sus sales administrada es desde aproximadamente 50 mg a aproximadamente 800 mg por día o desde aproximadamente 50 mg a aproximadamente 700 mg por día, o desde aproximadamente 50 mg a aproximadamente 600 mg por día, o desde aproximadamente 50 mg a aproximadamente 500 mg por día, o desde aproximadamente 50 mg a aproximadamente 400 mg por día.
- 50
- 55 Estas dosis diarias agregadas se pueden administrar al paciente tanto una vez como dos veces al día.

De manera adicional, se contempla que ranolazina o la sal o sus sales se administre como una formulación de liberación sostenida y/o una sal de dronedarona o sus sales se administran como una formulación de liberación inmediata o una formulación de liberación sostenida. Esto se describe de forma más precisa en la siguiente sección.

- 60 En una realización, entonces, el paciente bajo tratamiento ya está tomando una dosis de mantenimiento de dronedarona que varía de 400 a 800 mg con una dosis normal de 400 mg dos veces al día. A este régimen de dosificación se añadió a continuación ranolazina a entre aproximadamente 300 mg a aproximadamente 1000 mg. Normalmente, la dosis se puede administrar como sigue: 1000 mg dos veces al día (2 x 500 mg), 750 mg dos veces al día (2 x 375 mg), 500 mg dos veces al día (1 x 500 mg), 375 mg dos veces al día (1 x 375 mg), o 600 mg dos veces al día (2 x 300 mg). Administrando dichas dosis terapéuticas de ranolazina, la cantidad de dronedarona puede
- 65

disminuirse después hasta de aproximadamente 50 a aproximadamente 300 mg o de aproximadamente 200 mg por día reduciendo por tanto mucho la incidencia de acontecimientos adversos.

3. Ingredientes y composiciones activas

3.1 Ranolazina

La patente de los Estados Unidos Nº 4.567.264 describe ranolazina, ($\pm$)-N-(2,6-dimetilfenil)-4-[2-hidroxi-3-(2-metoxifenoxi)-propil]-1-piperazinaacetamida, y sus sales farmacéuticamente aceptables, y su uso en el tratamiento de enfermedades cardiovasculares, incluyendo arritmias, variantes y angina inducida por ejercicio, e infarto de miocardio.

La presente patente describe también formulaciones intravenosas (IV) de clorhidrato de ranolazina que comprende propilenglicol, polietilenglicol 400, Tween 80 y solución salina al 0,9 %.

La patente de los EE.UU. nº 5.506.229 describe el uso de ranolazina y sus sales y ésteres farmacéuticamente aceptables para el tratamiento de tejidos que experimentan un ataque físico o químico, incluyendo cardioplegia, lesión hipóxica o por reperfusión del músculo cardíaco o esquelético o del tejido cerebral, y para su uso en trasplantes. Se describen formulaciones orales y parenterales, incluyendo formulaciones de liberación controlada. En particular, el Ejemplo 7D de la patente de los Estados Unidos Nº 5.506.229 describe una formulación de liberación controlada en forma de cápsula que comprende microesferas y celulosa microcristalina revestida con polímeros que controlan la liberación. La presente patente describe también formulaciones de ranolazina IV que en el extremo inferior comprenden 5 mg de ranolazina por mililitro de una solución IV que contiene aproximadamente un 5 % de dextrosa en peso. Y en el extremo superior, se describe una solución IV que contiene 200 mg de ranolazina por mililitro de una solución IV que contiene aproximadamente un 4 % de dextrosa en peso.

La vía de administración actualmente preferida para la ranolazina y sus sales y ésteres farmacéuticamente aceptables es la oral. Una forma farmacéutica oral usual es un comprimido preparado por compresión, una cápsula de gelatina dura rellena con una mezcla de polvo o un granulado, o una cápsula de gelatina blanda (softgel) rellena con una solución o suspensión. La patente de los EE.UU. nº 5.472.707 describe una formulación oral de dosis elevada que emplea ranolazina líquida superenfriada como una solución de relleno para una cápsula de gelatina dura o softgel.

La patente de los Estados Unidos Nº 6.503.911 describe formulaciones de liberación sostenida que superan el problema de dar como resultado un nivel en plasma satisfactorio de ranolazina mientras que la formulación viaja a través de un ambiente ácido en el estómago y un ambiente más básico a través del intestino, y ha demostrado ser muy eficaz en proporcionar los niveles de plasma que son necesarios para el tratamiento de la angina y otras enfermedades cardiovasculares.

La patente de los EE.UU. nº 6.852.724 describe métodos para tratar las enfermedades cardiovasculares, que incluyen variantes de arritmias y angina inducida por ejercicio e infarto de miocardio.

La publicación de solicitud de patente de los Estados Unidos número 2006/0177502 describe formas farmacéuticas de liberación sostenida en las que está presente la ranolazina en un 35-50 %, preferentemente 40-45 % de ranolazina. En una realización, las formulaciones de liberación sostenida de ranolazina de la invención incluyen un aglutinante dependiente de pH; un aglutinante independiente de pH; y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. Los aglutinantes dependientes de pH adecuados incluyen, pero no se limitan a, un copolímero de ácido metacrílico, por ejemplo Eudragit® (Eudragit® L100-55, pseudolátex de Eudragit® L100-55, y similares) parcialmente neutralizados con una base fuerte, por ejemplo, hidróxido sódico, hidróxido de potasio, o hidróxido de amonio, en una cantidad suficiente para neutralizar el copolímero de ácido metacrílico en una extensión de aproximadamente 1-20 %, por ejemplo, aproximadamente 3-6 %. Los aglutinantes independientes de pH adecuados incluyen, pero no se limitan a, hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), por ejemplo Methocel® E10M Premium CR calidad HPMC o Methocel® E4M Premium HPMC. Los excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados incluyen estearato de magnesio y celulosa microcristalina (Avicel® pH101).

3.2 Dronedarona

La patente de los EE.UU. nº 5.223.510 describe dronedarona, N-(2-butil-3-(p-(3-(dibutilamino)propoxi)benzoil)-5-benzofuranil)metanosulfonamida, sus sales farmacéuticamente aceptables, y su uso en el tratamiento de la angina de pecho, hipertensión, arritmias, e ineficacia circulatoria cerebral.

Clorhidrato de dronedarona es un ejemplo de sal de dronedarona usada habitualmente farmacéuticamente aceptable.

La patente de los EE.UU. nº 6.939.865 describe una composición farmacéutica que comprende dronedarona o sus sales farmacéuticamente aceptables como principio activo, una solución tampón fisiológicamente aceptable que

puede mantener el pH de la composición entre 3 y 5, y un derivado de betaciclodextrina soluble en agua fisiológicamente aceptable. La solución tampón es una solución acuosa que comprende un sistema tampón seleccionado entre los siguientes: ácido acético/acetato de metal alcalino, ácido fumárico/fumarato de metal alcalino, ácido succínico/succinato de metal alcalino, ácido cítrico/citrato de metal alcalino, ácido tartárico/tartrato de metal alcalino, ácido láctico/lactato de metal alcalino, ácido maleico/maleato de metal alcalino, ácido metanosulfónico/metanosulfonato de metal alcalino, o fosfato de metal monoalcalino. La composición es para la administración parenteral en la forma de una solución inyectable.

La patente de los EE.UU. nº 7.022.343 describe una composición farmacéutica líquida que comprende 1) dronedarona o sus sales farmacéuticamente aceptables como principio activo, 2) un disolvente acuoso que comprende al menos un 50 % en peso de agua, 3) dispersos o solubilizados en el disolvente, macrómeros polimerizables biocompatibles biodegradables sintéticos solubles en agua y covalentemente reactivos para formar un hidrogel adhesivo de tejido que se degrada en un periodo de menos de un mes tras la aplicación al tejido, comprendiendo dichos macrómeros al menos un dominio hidrófilo promedio por molécula, al menos una región biodegradable que comprende enlaces carbonato, y al menos dos grupos polimerizables, y 4) un iniciador de la polimerización. La composición se ha desarrollado para la aplicación fiable y la liberación controlada local de dronedarona a tejidos del corazón o de los vasos sanguíneos, especialmente junto con una derivación cardiaca u otra cirugía cardiaca. Dronedarona se incorpora en hidrogeles que se adhieren a los tejidos a los cuales se van a administrar fármacos antiarrítmicos y a continuación biodegradables. Las composiciones y parches de hidrogeles que contienen fármacos antiarrítmicos se pueden formar in vitro o in vivo. Los hidrogeles preferidos se adhieren a los tejidos y se biodegradan en siete a diez días tras la aplicación. Los hidrogeles más preferidos están formados por polímeros sintéticos que provocan inflamaciones o fibrosis mínimas. Los hidrogeles se pueden aplicar directamente al tejido cuando se desea la administración del fármaco, pulverizando o pintando el gel sobre el tejido, o en la forma de un "parche" que proporciona una dosificación definida de fármaco para la liberación en el sitio de la aplicación.

La patente de los EE.UU. nº 7.323.493 describe una composición farmacéutica que comprende dronedarona o sus sales farmacéuticamente aceptables como principio activo, y un tensioactivo hidrófilo no iónico farmacéuticamente aceptable seleccionado a partir de poloxámeros, opcionalmente en combinación con uno o más composiciones excipientes farmacéuticos, en la que el tensioactivo hidrófilo no iónico está presente en una proporción de entre 5 % a 15 % en peso del principio activo en forma de base. La composición es para la administración oral en la forma de un comprimido, un gránulo, una cápsula de gelatina, o un polvo.

En una realización, la invención emplea un comprimido que comprende dronedarona. El comprimido comprende adicionalmente de manera opcional hipromelosa, almidón, crospovidona, poloxámero 407, lactosa monohidrato, dióxido de silicio coloidal, y estearato de magnesio. El comprimido puede comprender opcionalmente también ranolazina.

3.3 Formulaciones farmacéuticas

Como se ha mencionado anteriormente, se pueden administrar simultáneamente dronedarona y ranolazina, lo que significa que los dos principios activos pueden formularse por separado pero administrarse en momentos similares (es decir, tanto juntos como uno después del otro). Administrarse simultáneamente significa también que dronedarona y ranolazina pueden formularse simultáneamente en una unidad de dosificación combinada. De acuerdo con ello, en una realización, la invención se dirige a formulaciones farmacéuticas que comprenden una cantidad sinérgicamente terapéutica de una sal de dronedarona o sus sales farmacéuticamente aceptables, una cantidad sinérgicamente terapéutica de ranolazina o la sal o sus sales farmacéuticamente aceptables, y un transportador farmacéuticamente aceptable, en las que la sal de dronedarona es una sal de adición de ácido fosfórico.

En otra realización, la formulación comprende una cantidad sinérgicamente eficaz de ranolazina o la sal o sus sales y/o dronedarona o la sal o sus sales. En determinadas realizaciones, las formulaciones se formulan tanto para la administración intravenosa como para la administración oral. En otra realización más, los dos principios activos se formulan simultáneamente en una dosis unitaria combinada. En otras realizaciones más adicionales, los dos principios activos se formulan por separado para la administración simultánea.

3.4 Coformulaciones

En determinadas realizaciones de la presente invención, ranolazina y dronedarona se formulan simultáneamente en una dosis unitaria combinada o en una forma farmacéutica unitaria adecuada para la administración oral. En determinadas realizaciones, la ranolazina se formula como una formulación de liberación sostenida. En determinadas realizaciones, la dronedarona se formula para la liberación inmediata o para la liberación sostenida.

En una realización, la formulación está en forma de comprimido o en forma de cápsula. En la realización, el comprimido o la cápsula comprende entre aproximadamente 10 mg a aproximadamente 800 mg de sal farmacéuticamente aceptable de dronedarona o sus sales farmacéuticamente aceptables. En otra realización, el comprimido o la cápsula comprenden entre aproximadamente 25 mg y aproximadamente 600 mg de dronedarona o

de una sal o de sus sales farmacéuticamente aceptables. En otra realización adicional, el comprimido o la cápsula comprenden entre aproximadamente 25 mg y aproximadamente 400 mg de sal farmacéuticamente aceptable de dronedarona o sus sales farmacéuticamente aceptables. En otra realización más adicional, el comprimido o la cápsula comprenden entre aproximadamente 50 mg y aproximadamente 200 mg de sal farmacéuticamente aceptable de dronedarona o sus sales farmacéuticamente aceptables.

En una realización, el comprimido o la cápsula comprenden entre aproximadamente 50 mg y aproximadamente 1000 mg de ranolazina o de una sal o de sus sales farmacéuticamente aceptables. En otra realización, el comprimido o la cápsula comprenden entre aproximadamente 100 mg y aproximadamente 750 mg de ranolazina o de una sal o de sus sales farmacéuticamente aceptables. En otra realización adicional, el comprimido o la cápsula comprenden entre aproximadamente 150 mg y aproximadamente 375 mg de ranolazina o de una sal o de sus sales farmacéuticamente aceptables.

En una de dichas realizaciones, la composición de ranolazina se coloca en una parte del comprimido que se separa de, pero que está en contacto con, la parte del comprimido que contiene la composición de dronedarona. Se entenderá que la forma farmacéutica unitaria puede comprender comprimir sencillamente la composición de ranolazina y la composición de dronedarona en un comprimido multicapas o procesarse de forma convencional en otras formas farmacéuticas unitarias tales como cápsulas. Los comprimidos y cápsulas multicapas adecuados para su uso en la presente invención se pueden fabricar usando métodos conocidos en la materia utilizando la maquinaria normalizada.

Los comprimidos pueden comprender dos capas, es decir, una primera capa que comprende la dronedarona y que se formula para la liberación inmediata o la liberación sostenida, y una segunda capa que comprende la ranolazina y que se formula para la liberación sostenida. Como alternativa, el comprimido multicapa puede comprender una capa interna y una capa externa, en el que la capa interna comprende la formulación de ranolazina de liberación sostenida y en el que la capa externa comprende la capa de dronedarona de liberación inmediata o liberación sostenida. En otra realización, la ranolazina y la dronedarona se formulan simultáneamente en una cápsula, en el que la cápsula permite la liberación inmediata o la liberación sostenida de dronedarona y la liberación sostenida de ranolazina. Por ejemplo, la cápsula puede contener gránulos de dronedarona y ranolazina, en el que los gránulos se han formulado de tal manera que la dronedarona está disponible para la liberación inmediata o la liberación sostenida y la ranolazina se formula para la liberación sostenida. Como alternativa, la cápsula puede contener una formulación líquida de liberación inmediata o de liberación sostenida de dronedarona y una formulación de liberación sostenida de ranolazina. Sin embargo, dichas realizaciones son ilustrativas y no se pretende que limiten las formulaciones de la presente invención.

Se puede preparar un comprimido multicapa mediante compresión o moldeo, de manera opcional con uno o más ingredientes auxiliares. Se pueden preparar comprimidos por compresión del principio activo en una forma de flujo libre tal como polvo o gránulos en una máquina adecuada, mezclado opcionalmente con un aglutinante, lubricante, diluyente inerte, conservante, un agente tensioactivo o un agente dispersante. Se pueden preparar comprimidos moldeados moldeando en una máquina adecuada una mezcla del principio activo en polvo humedecida con un diluyente líquido inerte. Los comprimidos pueden opcionalmente revestirse o marcarse.

Los comprimidos pueden contener uno o más agentes incluyendo agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes colorantes y agentes conservantes, con el fin de proporcionar una preparación sabrosa. Son aceptables los comprimidos que contienen el principio activo en premezcla con excipientes no tóxicos farmacéuticamente aceptables, que son adecuados para la fabricación de comprimidos. Estos excipientes pueden ser, por ejemplo, diluyentes inertes, tales como carbonato de calcio o de sodio, lactosa, lactosa monohidrato, croscarmelosa sódica, povidona, fosfato de calcio o de sodio; agentes granulantes y disgregantes, tales como almidón de maíz, o ácido algínico; agentes aglutinantes, tales como celulosa, celulosa microcristalina, almidón, gelatina o goma arábiga; y agentes lubricantes, tales como estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Los comprimidos pueden estar sin revestir o pueden estar revestidos mediante técnicas conocidas que incluyen la microencapsulación para retrasar la desintegración y la adsorción en el tracto gastrointestinal y proporcionar por tanto una acción sostenida durante un periodo más largo. Por ejemplo, se puede emplear un material con retraso de tiempo tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo o con una cera.

3.5 Formulaciones adicionales

Las formulaciones contempladas también en la presente invención pueden ser también para su administración mediante inyección e incluyen suspensiones acuosas u oleosas, o emulsiones, con aceite de sésamo, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, o aceite de cacahuete, así como elixires, manitol, dextrosa, o una solución acuosa estéril, y vehículos farmacéuticos similares. Las soluciones acuosas en suero salino también se utilizan de forma convencional para inyección, pero son menos preferidas en el contexto de la presente invención. Etanol, glicerol, propilenglicol, polietilenglicol líquido, y similares (y las mezclas adecuadas de los mismos), derivados de ciclodextrina, y aceites vegetales. Puede mantenerse la fluidez adecuada, por ejemplo, mediante el uso de un recubrimiento tal como lecitina, manteniendo el tamaño de partícula necesario en el caso de las dispersiones y mediante el uso de tensioactivos. La prevención de la acción de microorganismos puede lograrse por medio de

varios agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo, parabenos, clorobutano, fenol, ácido sórbico, timerosal, y similares. Se contemplan las mismas formulaciones para la administración separada de ranolazina y dronedarona.

Las soluciones inyectables estériles se preparan incorporando el principio activo en la cantidad necesaria en el disolvente adecuado con otros diversos ingredientes indicados anteriormente, según sea necesario, seguido de esterilización por filtración. En general, las dispersiones se preparan incorporando los diferentes principios activos esterilizados en un vehículo estéril que contiene el medio de dispersión básico y los demás ingredientes necesarios de entre los enumerados anteriormente. En el caso de polvos estériles para la preparación de soluciones inyectables estériles, los métodos de preparación preferidos son el secado a vacío y las técnicas de criocongelación que dan como resultado un polvo del principio activo más cualquier ingrediente deseado adicional de una de sus soluciones anteriormente filtrada en estéril.

Las formas ideales del equipo para la administración de las combinaciones novedosas para la fibrilación auricular y otros métodos de la invención consisten por tanto en (1) tanto una jeringuilla que comprende 2 compartimentos que contienen las 2 sustancias activas listas para su uso o bien (2) un kit que contiene dos jeringuillas listas para su uso.

En la preparación de una composición farmacéutica que incluye ranolazina y dronedarona, los principios activos están habitualmente diluidos mediante un excipiente o un transportador y/o encerrados dentro de dicho transportador que puede estar en la forma de una cápsula, sobrecillo, papelillo u otro recipiente. Cuando el excipiente sirve como diluyente, puede ser un material sólido, semisólido, o líquido (como anteriormente), que actúa como vehículo, portador o medio para el principio activo. De esta manera, las composiciones pueden estar en la forma de comprimidos, píldoras, polvos, pastillas para chupar, sobrecillos, sellos, elixires, suspensiones, emulsiones, soluciones, jarabes, aerosoles (en medio sólido o líquido), pomadas que contienen, por ejemplo, un máximo del 10 % en peso del principio activo, cápsulas de gelatina blanda y de gelatina dura, soluciones inyectables estériles, y polvos empaquetados estériles.

Algunos ejemplos de excipientes adecuados incluyen lactosa, dextrosa, sacarosa, sorbitol, manitol, almidones, goma arábica, fosfato de calcio, alginatos, tragacanto, gelatina, silicato de calcio, celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona, celulosa, agua estéril, jarabe, y metil celulosa. Las formulaciones pueden incluir adicionalmente: agentes lubricantes como talco, estearato de magnesio, y aceite mineral; agentes humectantes; agentes emulsionantes y suspensores; agentes conservantes como hidroxibenzoatos de metilo y propilo; agentes edulcorantes; y agentes aromatizantes.

Las composiciones de la invención pueden formularse de tal manera que proporcionen una liberación rápida, sostenida o retrasada del principio activo tras la administración al paciente empleando procedimientos conocidos en la materia. Tal como se ha descrito anteriormente, dada la reducida biodisponibilidad de la ranolazina, se prefieren generalmente formulaciones de liberación sostenida. Los sistemas de dispensación de fármacos de liberación controlada para administración oral incluyen sistemas de bombas osmóticas y sistemas de disolución que contienen reservorios recubiertos de polímero o formulaciones de fármaco de matriz polimérica. Se proporcionan sistemas de liberación controlada en las patentes de los Estados Unidos N^{os} 3.845.770; 4.326.525; 4.902.514; y 5.616.345.

Las composiciones se formulan preferentemente en una forma farmacéutica unitaria. El término "formas farmacéuticas unitarias" o "dosis unitaria combinada" se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosificaciones unitarias para sujetos humanos y otros mamíferos, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de los materiales activos calculada para producir el efecto terapéutico deseado, junto con un excipiente farmacéuticamente aceptable (por ejemplo, un comprimido, cápsula, ampolla). Los principios activos utilizados de la invención son eficaces en un amplio intervalo de dosificación y se administran generalmente en una cantidad farmacéuticamente eficaz. Deberá entenderse, sin embargo, que la cantidad de cada principio activo realmente administrada será determinada por un médico según las circunstancias relevantes, incluyendo la dolencia que se va a tratar, la ruta de administración escogida, los compuestos reales administrados y su actividad relativa, la edad, peso, y respuesta del paciente individual, la gravedad de los síntomas del paciente, y similares.

Para preparar composiciones sólidas tal como comprimidos, los principios activos principales se mezclan con un excipiente farmacéutico para formar una composición de preformulación sólida que contiene una mezcla homogénea de un compuesto utilizado en la presente invención. Cuando se indica que estas composiciones de preformulación son homogéneas, se entiende que los principios activos se dispersan uniformemente a través de la composición, de tal forma que la composición puede subdividirse fácilmente en formas farmacéuticas igualmente eficaces, tales como comprimidos, píldoras y cápsulas.

Los comprimidos o píldoras de la presente invención pueden recubrirse o formarse de otro modo en compuestos para proporcionar una forma de dosificación que proporcione la ventaja de acción prolongada, o para proteger de las condiciones ácidas del estómago. Por ejemplo, el comprimido o píldora puede comprender un componente de dosificación interno y otro externo, estando este último en forma de una envoltura sobre el primero. Ranolazina y el(los) agentes administrados simultáneamente pueden estar separados por una capa entérica que sirve para resistir la desintegración en el estómago y permite al componente interno pasar intacto al duodeno o retrasarse en la liberación. Puede usarse varios materiales para dichas capas o recubrimientos entéricos, incluyendo dichos

materiales un número de ácidos poliméricos y mezclas de ácidos poliméricos con materiales tales como goma laca, alcohol cetílico, y acetato de celulosa.

Las realizaciones adicionales de la invención incluyen kits que comprenden una cantidad sinérgicamente terapéutica de ranolazina o una sal o sus sales farmacéuticamente aceptables y una cantidad sinérgicamente de dronedarona o una sal o sus sales farmacéuticamente aceptables y una cantidad sinérgicamente terapéutica de dronedarona o una sal o sus sales farmacéuticamente aceptables.

Los siguientes ejemplos se han incluido para demostrar realizaciones preferidas de la presente invención. Las personas expertas en la materia deberán apreciar que las técnicas descritas en los ejemplos siguientes representan técnicas y composiciones descubiertas por los inventores que funcionan bien en la práctica de la invención, y, por tanto, se puede considerar que constituyen los modos preferidos para su práctica. Sin embargo, los expertos en la materia, a la luz de la presente divulgación, deberían apreciar que pueden hacerse muchos cambios en las realizaciones específicas que se desvelan y aun así obtener un resultado parecido o similar sin alejarse del alcance de la invención.

Ejemplos

La dronedarona que se usa en la presente invención es bien conocida en la técnica, y está comercialmente disponible. La ranolazina está también comercialmente disponible o se puede preparar mediante métodos convencionales tales como de la manera descrita en la patente de los Estados Unidos N° 4.567.264.

De manera adicional, las abreviaturas usadas a lo largo de este documento tienen los siguientes significados:

μM = micromolar

cm = centímetro

kg = kilogramo

mA = miliamperio

min = minuto

mm = milímetro

mM = milimolar

ms = milisegundo

Mn = Mega Ohmios

EJEMPLO 1

Depresión selectiva de la aurícula en los parámetros dependientes del canal de sodio y supresión de la fibrilación auricular mediante la combinación de dronedarona y ranolazina: un efecto sinérgico

En estudios experimentales que implican aurículas de canes aisladas, la aplicación separada de ranolazina y amiodarona crónicas ha mostrado ejercer una depresión selectiva de aurícula en los parámetros dependientes de la corriente del canal de sodio (I_{Na}) y suprimir eficazmente AF.⁹⁻¹³ La combinación de amiodarona crónica y aguda de ranolazina (a una concentración relativamente baja) produjo una marcada depresión selectiva de la aurícula en los parámetros dependientes de I_{Na} y una supresión muy eficaz de AF.¹⁴ El presente estudio ensayó la hipótesis de que la combinación de dronedarona y ranolazina agudas tiene una sinergia similar a la de la combinación de amiodarona crónica y ranolazina aguda dando como resultado potentes acciones electrofisiológicas selectivas de aurículas que conducen a una marcada supresión de las arritmias auriculares.

Métodos

Preparaciones auriculares y ventriculares con perfusión de coronarias

Se realizaron experimentos utilizando preparaciones aisladas de la aurícula derecha (RA) y del ventrículo izquierdo (LV) con perfusión de coronarias ($\approx 3 \times 1,5 \times 1$ cm). El aislamiento y la perfusión de las preparaciones se realizaron como se ha descrito anteriormente^{9, 15, 16}. En resumen, se diseccionaron preparaciones de corazones extraídos de perros mestizos adultos anestesiados (pentobarbital de sodio) (20-30 kg). RA no plegadas con los bordes unidos del ventrículo derecho se canularon y perfundieron con solución cardioplégica fría (4-8 °) a través del ostio de la arteria coronaria derecha; se perfundió el borde LV a través de una rama diagonal de la arteria coronaria descendiente anterior izquierda. Se eliminó el tejido no perfundido con una hoja de afeitar. Las ramas ventriculares y auriculares cortadas se ligaron utilizando hilo de seda. Las preparaciones se transfirieron a continuación a un baño con la temperatura controlada y se perfundieron arterialmente con solución de Tyrode mediante el uso de una bomba de cilindro. La composición de la solución de Tyrode era (en mM): NaCl 129, KCl₄, NaH₂PO₄ 0,9, NaHCO₃ 20, CaCl₂ 1,8, mgSO₄ 0,5, y D-glucosa 5,5, tamponada con 95 % de O₂ y 5 % de CO₂ (37±0,5 °C, pH=7,35).

Se obtuvieron registros del potencial de acción transmembrana (AP) utilizando microelectrodos de vidrio flotantes a una velocidad de muestreo de 40 kHz. Se registró un pseudoelectrocardiograma (ECG) utilizando dos electrodos consistentes en Ag/AgCl colocados en semiceldillas en el baño de preparación de la solución de Tyrode, a 1,0 a 1,5

cm de los dos lados opuestos de las preparaciones auriculares o ventriculares con perfusión de coronarias. Se aproximó el tiempo de conducción mediante la duración de la "onda P" en las aurículas y el "complejo QRS" en los ventrículos, a un nivel que representa el 10 % de la "onda P" y la amplitud de "QRS". Se determinó el umbral de excitación diastólica (DTE) aumentando la intensidad del estímulo en etapas de 0,01 mA. Se midió el periodo refractario eficaz (ERP) administrando estímulos prematuros a intervalos S1-S2 progresivamente más cortos tras cada 10 latidos básicos a una longitud del ciclo de estimulación (CL) de 500 ms (etapas de 5 ms; 2 veces DTE). Se reconoció la refractoriedad posterior a la repolarización (PRR) cuando ERP excedió la duración del potencial de acción medido a un 90 % de repolarización (APD_{90}) en el ventrículo y la APD medida a un 70 % de repolarización (APD_{70}) en la aurícula. El ERP ventricular fue coincidente con APD_{90} , mientras que el ERP auricular fue generalmente coincidente con APD_{70-75} ⁹. Se midió la S1-S1 más corta que permitía la activación 1:1 mediante una estimulación progresivamente más corta de CL, comenzando desde una CL de 500 ms.

No se pudieron obtener fácilmente registros de AP estables en las preparaciones perfundidas que se contraen vigorosamente. Los valores de la velocidad máxima de aumento en la elevación de AP (V_{max}) más grandes se registraron para su comparación estadística. Solo se consideraron en el análisis los AP que tenían amplitudes de al menos 100 mV. Se usó el criterio de la V_{max} más grande ya que estaba asociada con la amplitud más grande y el potencial de membrana en reposo más negativo, representando el empalme completo o casi completo. En la determinación de la depresión dependiente del uso de V_{max} , los valores se normalizaron al valor de la V_{max} a una CL de 500 ms para cada experimento y a continuación se promediaron.

Debido a su dependencia de la I_{Na} máxima, V_{max} , DTE, PRR, y el tiempo de conducción así como del intervalo S1-S1 más corto que permite la activación 1:1, de denominaron como parámetros dependiente de I_{Na} .

Protocolos experimentales

El periodo de equilibrio para las preparaciones con perfusión de coronarias fue de 30-120 min. Las preparaciones se expusieron a 5 μ M de ranolazina, 10 μ M de dronedarona (después de 30 min de descanso de la ranolazina), y la combinación de estos agentes durante un periodo de al menos 20 min. En experimentos controlados por tiempo, 20 minutos fueron suficientes para conseguir el estado estacionario en los efectos de cada uno de los fármacos para alterar los parámetros electrofisiológicos. Se obtuvieron los registros a una longitud de ciclo (CL) de 500 y 300 ms, salvo que se indique de otra forma. Los cambios en la V_{max} , QRS, DTE, y CT se midieron entre los latidos 15 a 25^o en las aurículas y en los latidos 16^o a 20^o en el LV tras la aceleración de una CL de 500 a 300 ms y se promediaron; se consiguió el estado estacionario en 15 latidos. Cuando se determinó la frecuencia de estimulación S1-S1 más corta que permitía la activación 1:1, la intensidad de la estimulación fue de DTE x 2, determinada a una CL de 500 ms.

Para evaluar el potencial anti-AF de ranolazina, dronedarona, y su combinación, los inventores utilizaron el modelo AF mediado por acetilcolina (ACh, 1,0 μ M). En presencia de ACh, la estimulación eléctrica prematura (PES) o la estimulación rápida (CL = 50-80 ms) inducen una AF persistente en un 100 % de preparaciones auriculares con perfusión de coronarias en canes⁹. Se evaluó el efecto de los fármacos para evitar (serie 1) la inducción de AF. En un conjunto separado de preparaciones se evaluó la capacidad de estos agentes para terminar (serie 2) la AF persistente. En la primera serie, se añadió la ACh al perfusato 20-30 min después del comienzo de la perfusión con ranolazina 5 μ M, dronedarona 10 μ M, o la combinación de estos agentes. Esto fue seguido por intentos de inducir la arritmia eléctricamente. En la segunda serie, se añadieron los agentes al perfusato durante la AF persistente mediada por ACh (en los minutos 5-6^o tras el comienzo de la arritmia). En los casos en los que el fármaco terminó con la AF, los inventores intentaron reinducir la arritmia con una estimulación rápida.

Preparación del epitelio de revestimiento de la vena pulmonar superfundida

Se aislaron preparaciones del epitelio de revestimiento de la vena pulmonar (PV) (aproximadamente 2,0 x 1,5 cm) de aurículas izquierdas de canes. El espesor de la preparación fue de aproximadamente 2 mm. Los PV superiores izquierdos se utilizaron preferentemente en la mayoría de los experimentos. Las preparaciones se colocaron en un baño de tejidos pequeño y se superfundieron con solución de Tyrode de la siguiente composición (mM): NaCl 129, KCl 4, NaH_2PO_4 0,9, $NaHCO_3$ 20, $CaCl_2$ 1,8, $MgSO_4$ 0,5, glucosa 5,5, tamponada con 95 % de O_2 /5 % de CO_2 (35 $\pm$ 0,5°C). Las preparaciones de PV se estimularon a una longitud de ciclo básica (BCL) de 1000 ms durante el periodo de equilibrio (1 h) utilizando pulsos eléctricos (1-3 ms de duración, 2,5 veces la intensidad del umbral diastólico) administrados a través de electrodos bipolares de plata aislados excepto en las puntas. Se registraron los potenciales transmembrana (a una velocidad de muestreo de 40 kHz) utilizando microelectrodos de vidrio rellenos con KCl 3 M (resistencia 10-20 Ohm CC) conectado a un sistema de amplificación de la impedancia de entrada elevada (World Precision Instruments, modelo KS-700, New Haven, CT). Se midieron los siguientes parámetros: DTE, V_{max} , y la S1-S1 más corta que permite la activación 1:1. Se usaron acetilcolina (ACh, 1 μ M), isoproterenol (1 μ M), y concentraciones de calcio elevadas o sus combinaciones para inducir las 3 EAD, las DAD en fase últimas y se estimuló la actividad. La combinación de estimulación parasimpática y simpática ha mostrado facilitar el desarrollo de las 3 EAD en fase última en preparaciones de epitelio de revestimiento de la PV^{17, 18}, mientras que se sabe que la estimulación simpática conduce a la sobrecarga de calcio, una dolencia responsable del desarrollo de las DAD^{19, 20}. Las DAD o las EAD se estimularon usando trenes de estimulación de 20 latidos introducidos a velocidades

progresivamente más rápidas seguidas por una pausa.

Fármacos

- 5 Dronedarona y ranolazina se disolvieron en sulfóxido de dimetilo (DMSO) al 100 % y agua destilada, respectivamente, en soluciones madre de 10 mM. Se disolvieron acetilcolina e isoprotenerol (ambos de SIGMA, MO) en agua destilada como soluciones madre de 10 y 1 mM, respectivamente.

Estadística

- 10 Se realizó el análisis estadístico utilizando un análisis monolateral de la varianza (ANOVA) para múltiples grupos o medidas repetidas de ANOVA seguidas por el ensayo de Bonferroni, según sea adecuado. Todos los datos se expresaron como promedio $\pm$ SD. Se supuso la significancia estadística a $p < 0,05$.

15 RESULTADOS

Preparaciones de la aurícula derecha y del ventrículo izquierdo con perfusión de coronarias

- 20 Ranolazina (5 μ M) prolongó moderadamente la APD₉₀ en las aurículas, pero no produjo cambios estadísticamente significativos en la APD₉₀ de las preparaciones ventriculares (Figura 1). La APD₅₀ no se alteró por la ranolazina ni en las aurículas ni en los ventrículos (Figura 1). El descanso de ranolazina restauró los valores de APD₉₀ a los niveles del control. En las aurículas, dronedarona (10 μ M) acortó la repolarización, alcanzando significancia estadística para el acortamiento de la APD₅₀ en CT (Figura 1). En preparaciones ventriculares, dronedarona prolongó ligeramente la APD, aunque sin alcanzar significancia estadística. La adición de ranolazina 5 μ M a la solución que contenía
- 25 dronedarona 10 μ M prolongó la APD₉₀ en las aurículas, produciendo a la vez un acortamiento no estadísticamente significativo en los ventrículos (Figura 1). No se alteró la APD₅₀ por la combinación de ranolazina y dronedarona tanto en las aurículas como en los ventrículos.

- 30 Cuando se administran por separado, ranolazina (5 μ M) y dronedarona (10 μ M) prolongaron el ERP más que la APD₇₀ en las aurículas, conduciendo al desarrollo de PRR (Figura 2). La extensión de la PRR fue mayor tras ranolazina que dronedarona. No se alteró el ERP ventricular tanto por ranolazina como por dronedarona. La combinación de dronedarona y ranolazina produjo una prolongación sinérgica significativa del ERP en las aurículas, pero no cambia el ERP en los ventrículos dando como resultado de esta manera una PRR específica de la orejuela auricular (Figura 2).

- 35 $V_{\max}$ medida a una CL de 500 ms se redujo por ranolazina (5 μ M) y por dronedarona (10 μ M) en las aurículas, pero no en los ventrículos (Figuras 3 y 4). A esta longitud del ciclo de estimulación, una combinación de estos fármacos condujo a una disminución de la $V_{\max}$ en ambas aurículas y en los ventrículos, pero predominantemente en las primeras. En las aurículas, un aumento en la frecuencia de estimulación procedente de una CL de 500 a 300 ms
- 40 produjo una depresión mucho mayor de $V_{\max}$ cuando dronedarona y ranolazina se combinaron, que cuando cada uno de estos fármacos se usó en solitario (Figuras 3 y 4). En los ventrículos, esta aceleración de la frecuencia de estimulación condujo solamente a una modesta reducción en la $V_{\max}$ en todas las condiciones ensayadas.

- 45 El tiempo de conducción estimado usando la duración de la "onda P" en las aurículas y del "complejo QRS" en los ventrículos no se alteró significativamente en las aurículas y ventrículos tanto por ranolazina (5 μ M) como por dronedarona (10 μ M) a una CL de 500 ms (Figura 5). La combinación de estos fármacos condujo a una prolongación estadísticamente significativa de la "onda P" y del "complejo QRS" a una CL de 500 ms. A una frecuencia de estimulación más rápida (CL = 300 ms), ranolazina aumentó de manera estadísticamente significativa el tiempo de conducción auricular, pero no por dronedarona en las aurículas, sin que ningún agente produjera un cambio
- 50 significativo en el tiempo de conducción en el miocardio ventricular. A una CL de 300 ms, la combinación de dronedarona y ranolazina produjo un retraso significativo en la conducción en las aurículas y los ventrículos; con un retraso mucho más pronunciado en las aurículas que en los ventrículos.

- 55 El DTE no se vio significativamente afectado tanto por ranolazina (5 μ M) como dronedarona (10 μ M) tanto en aurículas como en ventrículos a unas CL de estimulación de 500 y 300 ms (Figura 6). Cuando se combinaron estos fármacos, el DTE aumentó significativamente en aurículas y ventrículos a las velocidades de estimulación señaladas. El efecto de la combinación fue más pronunciado en las aurículas y a una CL de 300 ms (Figura 6).

- 60 Otro parámetro mediado por el canal de sodio, el intervalo S₁-S₁ más corto que permite la activación 1:1, aumentó con ranolazina, pero no con dronedarona en aurículas y ventrículos (Figura 7). Ranolazina produjo un aumento mayor de este parámetro en aurículas que en ventrículos. Cuando dronedarona y ranolazina se combinaron, el intervalo S₁-S₁ más corto aumentó significativamente en aurículas y ventrículos, pero la extensión del cambio fue mucho mayor en aurículas que en ventrículos.

65

Fibrilación auricular en aurículas derechas con perfusión de coronarias

Se indujo una AF persistente en un 100 % de aurículas en presencia de $1\mu\text{M}$ de ACh⁹. El pretratamiento de las preparaciones auriculares con perfusión de coronarias con una concentración relativamente baja de ranolazina ($5\mu\text{M}$) evitó la inducción de la AF sostenida en 2/7 de las aurículas (Tabla 1). En preparaciones auriculares independientes, $5\mu\text{M}$ de ranolazina fueron eficaces en la terminación de la AF persistente en solamente 1 de 5 aurículas (Tabla 2). Dronedarona ($10\mu\text{M}$) sola no fue eficaz en la prevención de la inducción de la AF o la terminación de la AF persistente (tabla 1 y 2). Cuando se combinaron dronedarona ($10\mu\text{M}$) y ranolazina ($5\mu\text{M}$), la tasa de éxito para prevenir la inducción de la AF persistente aumentó marcadamente (en 8/9 aurículas para la Tabla 1). La combinación de fármacos terminó la AF persistente en 6 de 10 aurículas (Tabla 2). La AF no pudo reinducirse en ninguna de las 6 preparaciones expuestas a la combinación de fármacos. Sin embargo, en 2 de 6 aurículas, se pudieron inducir aleteo auricular o taquicardia persistentes (con una CL ≈ 160 ms) mediante estimulación rápida y/o PES.

Tabla 1: Efectos de ranolazina ($5\mu\text{M}$), dronedarona ($10\mu\text{M}$), y su combinación sobre la excitabilidad auricular y la inducción de la AF persistente mediada por ACh en aurículas derechas con perfusión de coronarias aisladas de canes.

	APD ₉₀ (ms)	ERP (ms)	S ₁ -S ₁ más corto	Inducción de la AF
Control	198±7	153±8	130±10	0 %
Ranolazina ($5\mu\text{M}$)	210±10*	181±11*	201±22*	0 %
Dronedarona ($10\mu\text{M}$)	202±9	171±11*	147±11*	0 %
Ranolazina + Dronedarona	+212±11	211±16*	239±21	0 %
ACh ($1\mu\text{M}$)	41±6	52±9	56±7	100 % (10/10)
Ranolazina ($5\mu\text{M}$) + ACh	+52±6t	72±13t	94±11t	71 % (5/7)
Dronedarona ($10\mu\text{M}$) + ACh +	45±5	59±7	88±13t	83 % (5/6)
Ranolazina + Dronedarona + ACh	+67±14t+	99±18t+	120±24t+	11 % (1/9)

Los datos de la duración del potencial de acción (APD) y del periodo refractario eficaz (ERP) presentados se obtuvieron de la región del músculo pertinado de aurículas con perfusión de coronarias a una CL de 500 ms (n=5-15). * < 0,05 frente al control; ‡ p < 0,05 frente a la acetilcolina solo (ACh, $1,0\mu\text{M}$). + - P < 0,05 frente a Ranolazina+ACh y Dronedarona+ACh. S₁-S₁ más corto = la CL más corta que permite la activación 1:1 (a una intensidad de 2x del estímulo del umbral determinada en una longitud de ciclo de 500 ms).

Tabla 2: Efectos de ranolazina ($5\mu\text{M}$), dronedarona ($10\mu\text{M}$), y su combinación para terminar la AF persistente mediada por ACh y evitar la reinducción en la aurícula derecha coronaria perfundida aislada en canes.

	Terminación de la AF persistente	Prevención de la reinducción de AF
ACh ($1\mu\text{M}$)	0 % 0/10	-
ACh + Ranolazina ($5\mu\text{M}$)	20 % (1/5)	100 % (1/1)
ACh + Dronedarona ($10\mu\text{M}$)	17 % (1/6)	0 % (0/1)
ACh + Ranolazina + Dronedarona	60 % (6/10)	100 % (6/6)

Venas pulmonares superfundidas

La figura 9 ilustra el efecto sinérgico de la combinación de ranolazina y dronedarona sobre la V_{max} tras un cambio abrupto en la velocidad de las preparaciones del epitelio de revestimiento de la vena pulmonar (PV). El panel A muestra trazadas de V_{max} tras un cambio en la longitud del ciclo básico (BCL) desde 5000 a 300 ms y el panel B

muestra los datos compuestos de los cambios de $V_{\max}$. Un cambio de velocidad de CL desde 5000 a 300 ms induce una reducción del 13 % en la $V_{\max}$ en las condiciones de control y una reducción del 19, 20 y 50 % tras la administración de ranolazina (5 μM) o dronedarona (10 μM) sola o combinada, respectivamente.

La Figura 10 ilustra el efecto de ranolazina y dronedarona solas y en combinación sobre la velocidad de recuperación de $V_{\max}$, reflejando el desbloqueo del fármaco desde el canal de sodio, en preparaciones de epitelio de revestimiento de PV. La gráfica muestra la $V_{\max}$ como una función de S1-S2 a una CL de 300 ms. la exposición de la preparación a la dronedarona y ranolazina combinadas dio como resultado una reducción mucho mayor de la $V_{\max}$ y una recuperación mucho menor que ranolazina o dronedarona en solitario.

A una CL de 300 ms, ranolazina (5 μM) y dronedarona (10 μM) solas no produjeron cambios significativos en el umbral de excitación diastólico (DTE). DTE aumentó desde 0,21 $\pm$ 0,07 a 0,24 $\pm$ 0,09 mA y 0,26 $\pm$ 0,09 mA (n.s) tras la adición de ranolazina y dronedarona, respectivamente. La combinación de ranolazina y dronedarona produjo un aumento significativo en el DTE desde 0,21 $\pm$ 0,07 a 0,53 $\pm$ 0,11 mA. (p<0,05, n=4).

En preparaciones del epitelio de revestimiento de PV, La CL de estimulación más corta que permite una respuesta 1:1 fue de 116 $\pm$ 8 ms en controles no tratados, 121 $\pm$ 13 ms con ranolazina (5 μM), 120 $\pm$ 12 ms después de dronedarona (10 μM) y 200 $\pm$ 67 ms después de ranolazina y dronedarona combinadas (p<0,05, n=4). De esta manera, la combinación de ranolazina y dronedarona redujo la excitabilidad e indujo un aumento sinérgico en la CL que permite la activación 1:1 en el epitelio de revestimiento de PV.

Estudios anteriores habían mostrado que ranolazina (10 μM) sola suprimió la fase 3 inicial última después de las despolarizaciones (las EAD) retardada después de las despolarizaciones, (las DAD) y estimuló la actividad mediante la exposición de los epitelios de revestimiento de PV a ACh, isoproterenol, o $[\text{Ca}^{2+}]_0$ elevada + estimulación rápida. En el presente estudio, las DAD y la actividad estimulada inducidas después un tren de 20 latidos con velocidades de estimulación rápidas más isoproterenol y/o una concentración elevada de calcio se redujeron con ranolazina (5 μM) o dronedarona (10 μM) solas, pero se eliminaron mediante exposición a una combinación de ranolazina y dronedarona (Figura 11-12) (n=6).

DISCUSIÓN

Los datos de los inventores demuestran un potente efecto, selectivo de la aurícula, de la combinación de dronedarona (10 μM) y ranolazina (5 μM) para deprimir los parámetros dependientes del canal de sodio y para suprimir la AF y la actividad estimulada en modelos experimentales de AF. Cuando dronedarona (10 μM) y ranolazina (5 μM) se usaron solas, los cambios electrofisiológicos en aurículas y ventrículos fueron bien pequeños o bien estuvieron ausentes y su eficacia anti-AF fue baja. Considerando el excelente perfil de seguridad de ambos agentes, los resultados de los inventores sugieren que la acción sinérgica selectiva de la aurícula en la ranolazina y de la dronedarona puede ofrecer un único tratamiento combinado para la AF que es a la vez seguro y eficaz.

Mecanismos que contribuyen al desarrollo y al mantenimiento de la fibrilación auricular

El inicio de la AF implica el desarrollo de un estímulo y un sustrato. Está bien establecido que los epitelios de revestimiento musculares de PV son a menudo la fuente de extrasístoles responsables del inicio de la actividad paroxística de la AF²⁶. La actividad ectópica que sirve como estímulo para que la AF pueda desarrollarse como resultado de la reentrada, la actividad estimulada inducida por la EAD en fase 3 última o inducida por la DAD^{11, 27}. Un sustrato principal para el inicio de la reentrada implica una reducción en la longitud de onda, secundaria a un acortamiento de ERP. El mantenimiento de la AF está facilitado por la remodelación eléctrica y estructural. La remodelación eléctrica implica un acortamiento adicional de ERP producido por el acortamiento del potencial de acción auricular²⁸. La solución farmacológica para la gestión de la AF se dirige por tanto a mecanismos capaces de prolongar ERP.²⁹ El estudio actual presenta evidencias de un potente efecto de la combinación de ranolazina y dronedarona para eliminar el estímulo y el sustrato asociados con el inicio y el mantenimiento de la AF.

Electrofisiología y eficacia antiarrítmica de dronedarona

Se ha notificado que una concentración elevada de dronedarona produce efectos variables, pero generalmente pequeños o no produce efectos que alteran APD³⁰⁻³⁴. APD no se ha alterado en preparaciones ventriculares superfundidas aisladas de corazones de canes y cobayas a una concentración de hasta 10 μM de dronedarona.^{30, 31} En preparaciones de cortes de tejidos superfundidos de ventrículos izquierdos de canes, una concentración elevada de dronedarona (30 μM) no produjo ni acortamiento (a una CL de 300-800 ms) ni un ligero acortamiento de APD₉₀ (7 % de acortamiento en preparaciones de células M a una CL de 2000 ms)³⁴. En preparaciones cardíacas superfundidas de conejo, una concentración elevada de dronedarona prolongó APD en los ventrículos, pero lo acortó en las aurículas³². De esta manera, los datos de los inventores sobre el efecto de una concentración elevada de APD de dronedarona (Figura 1) son generalmente consistentes con los notificados anteriormente.

Se ha notificado que ERP ventricular y auricular se prolonga en hasta un 23 % tras una concentración elevada de dronedarona en perros *in vivo* y la extensión de la prolongación de ERP en ambas cámaras fue similar³⁵. En perros

con bloqueo crónico de AV *in vivo*, dronedarona no cambia el ERP ventricular³⁶. En la investigación *in vitro* actual de los inventores, dronedarona prolongó ERP auricular y ventricular, con alargamiento preferente en las aurículas (en 9 y 4 %, respectivamente). La prolongación de ERP por dronedarona en los ventrículos pero no en las aurículas estaba asociada a un alargamiento comparable al de APD₉₀ (Figura 2). De esta manera, el aumento de ERP en las aurículas, pero no en los ventrículos, es debido al desarrollo de PPR. Dronedarona produce por tanto un efecto selectivo de aurícula que prolonga ERP.

Se ha notificado que una concentración elevada de dronedarona (10 µM) produce una reducción relativamente pequeña en V_{max} en preparaciones superfundidas auriculares y ventriculares de conejo (CL de 1000 ms)³³. Incluso a velocidades de estimulación rápidas (CL de 125 ms), 10 µM de dronedarona redujeron V_{max} en solo un 16 % en preparaciones auriculares superfundidas de conejo³³. Dronedarona (10 µM) deprimió la V_{max} en un 14 % en músculos papilares superfundidos de cobaya (a una CL de 1000 ms)³¹. En músculo ventricular de can y en preparaciones superfundidas de fibras de Purkinje, la exposición a una concentración elevada de dronedarona (10 µM) no reduce V_{max} significativamente (también a una CL de 1000 ms)³⁰. De esta manera, el efecto relativamente modesto de una concentración elevada de dronedarona en V_{max} observado en el estudio de los inventores es consistente con los anteriormente notificados.

De manera interesante, aunque algunas investigaciones clínicas han mostrado la eficacia anti-AF de dronedarona para el mantenimiento a largo plazo del ritmo sinusoide^{4, 5}, los inventores no han encontrado ninguna publicación completa que evalúe la eficacia de dronedarona contra AF en cualquier modelo experimental (agudo o crónico). Los inventores tampoco conocen ningún ensayo clínico que estudie la capacidad anti-AF de concentraciones elevadas de dronedarona. De esta manera, los inventores no pueden comparar sus resultados de las acciones relativamente débiles de concentraciones elevadas de dronedarona para suprimir la AF con ningún estudio clínico o preclínico anterior. Concentraciones elevadas de dronedarona han mostrado suprimir eficazmente las arritmias ventriculares relacionadas con la isquemia/reperfusion³⁷ y el síndrome QT prolongado³⁶ en modelos animales.

Los datos clínicos disponibles indican que la eficacia a largo plazo de dronedarona para el mantenimiento del ritmo sinusoide en pacientes de AF es inferior a la de amiodarona.^{2, 3} En el ensayo DIONYSOS, la comparación directa entre amiodarona y dronedarona mostró que la velocidad de recurrencia de AF fue del 63 % con dronedarona y del 42 % con amiodarona (a los 6 meses de seguimiento). En los ensayos EURIDIS y ADONIS combinados, se produjo recurrencia en un 64 % de pacientes tratados con dronedarona en comparación con un 75 % de pacientes que tomaban placebo en 1 año de seguimiento⁵. Los datos relativos al efecto de dronedarona para convertir AF en un ritmo sinusoide son relativamente escasos. La velocidad de conversión de la AF persistente con dronedarona varió desde 5,8 a 14,8 % (800-1600 mg/día) en comparación con un 3,1 % en el grupo del placebo, según se ha determinado en los días 5-7º tras el inicio del tratamiento con fármacos⁴. Las acciones relativamente débiles de concentraciones elevadas de dronedarona para suprimir AF en el presente estudio son consistentes con los muy modestos efectos del fármaco sobre AF en el estudio clínico. La marcada potenciación del efecto de dronedarona para suprimir AF y evitar su inducción cuando se combina con ranolazina en el modelo experimental de los inventores augura también una potenciación similar en el estudio clínico.

Los inventores han observado efectos de dronedarona selectivos de aurícula muy suaves que suprimen los parámetros dependientes del canal de sodio, incluyendo V_{max}, DTE, ERP, tiempo de conducción, y la S₁-S₁ más corta que permite la activación de 1:1. Esto está en contraste con concentraciones crónicas de amiodarona, que producen marcados efectos electrofisiológicos selectivos de aurícula^{10, 12}. Es notable que aunque se han indicado diferencias principales en los efectos electrofisiológicos cardíacos para concentraciones crónicas de amiodarona frente a concentraciones elevadas, este no parece ser el caso de concentraciones crónicas de dronedarona frente a concentraciones elevadas.^{30, 38} Esto es probablemente debido en parte a semividas de eliminación mucho más rápidas de dronedarona que de amiodarona (aproximadamente 24 horas frente a meses).³⁸

Electrofisiología y eficacia antiarrítmica de ranolazina

Los inventores han notificado anteriormente que 5 µM de ranolazina estimula efectos electrofisiológicos moderados en preparaciones auriculares de canes, con poco o ningún efecto en preparaciones ventriculares^{9, 15}. Esta concentración de ranolazina está también comprendida en el intervalo terapéutico del fármaco (2-10 µM). Se han confirmado estos hallazgos en el estudio actual. APD₉₀ quedó poco prolongada, pero de forma estadísticamente significativa, por 5 µM de ranolazina en las aurículas, sin cambios en los ventrículos a una CL de 500 ms⁹. Los parámetros dependientes del canal de sodio fueron modestamente deprimidos por ranolazina (5 µM) en aurículas, sin prácticamente cambios en los ventrículos. Se ha mostrado también que ranolazina produce la prolongación predominantemente auricular de ERP en cerdos *in vivo*¹³.

No se ha ensayado la eficacia anti-AF de 5 µM de ranolazina en el modelo AF mediado por ACh o en estudios previos de los inventores. Mayores concentraciones de ranolazina, en el extremo superior del intervalo terapéutico, han mostrado ejercer potentes efectos anti-AF en modelos experimentales de AF mediada vagalmente en aurículas de canes *in vitro* (a 10 µM)⁹ y en modelos de aurículas de porcinos *in vivo* (~9 µM de concentración en plasma)¹³. En un modelo de AF de isquemia-reperusión-isoprotenerol, se observó que 5 µM de ranolazina evitan la inducción de AF en un 60 % de preparaciones auriculares⁹. En preparaciones de vena pulmonar superfundidas, 10 µM de

ranolazina suprimieron eficazmente DAD dependiente del calcio intracelular y la actividad estimulada inducida por EAD en fase 3 última¹¹. Ranolazina ha mostrado reducir también el inicio de una nueva AF y terminar la AF en pacientes³⁹⁻⁴¹. Un estudio reciente indica que una única dosis elevada (2000 mg) de ranolazina utilizada como solución de "píldora en el bolsillo", fue eficaz en la terminación de la AF en 13 de 18 pacientes con AF paroxísmica y cardiopatía estructural⁴¹. No se señalaron efectos diferentes que el estreñimiento. El 72 % de la velocidad de conversión es comparable a las otras soluciones de "píldora en el bolsillo" notificadas, sugiriendo que una elevada dosis oral de ranolazina puede tener utilidad como agente de seguridad para convertir la AF nueva o paroxísmica⁴¹.

Combinación de fármacos para el tratamiento antiarrítmico: eficacia y seguridad

Los inventores han teorizado que una combinación de boqueo del canal de sodio en estado abierto e inactivado podría producir una inhibición sinérgica del canal de sodio selectiva de aurícula, y, por lo tanto, ser eficaz frente a la AF, sin estimular significativos efectos electrofisiológicos en los ventrículos. Tras la validación de esta hipótesis¹⁴, los inventores han considerado la combinación de dronedarona y ranolazina, ya que dronedarona es un congénere de amiodarona y tiene un perfil electrofisiológico similar³⁸. Los resultados discutidos en el presente documento proporcionan también la validación de este concepto, presentando evidencia adicional que respalda la hipótesis de que una combinación de bloqueantes del estado predominantemente abierto e inactivado del canal de sodio puede dar lugar a efectos sinérgicos que inhiben selectivamente los parámetros dependiente I_{Na} y de esta manera ejercen potentes acciones selectivas de aurícula para terminar y prevenir la inducción y la reinducción de AF (Tabla 1).

Un problema importante en la gestión farmacológica de los agentes AF es el riesgo de inducción de arritmias ventriculares y/o de toxicidad orgánica²¹. Se sabe que los bloqueantes del canal de sodio inducen arritmias ventriculares malignas en pacientes con cardiopatías estructurales (tales como insuficiencia cardiaca congestiva, infarto de miocardio, hipertrofia, etc.). Se sabe que los bloqueantes I_{Kr} inducen la taquicardia ventricular polimórfica conocida como Torsade de Pointes (TdP). Se considera que amiodarona es generalmente la mejor elección para el mantenimiento a largo plazo del ritmo sinusoide tras la cardioversión de AF. Aunque la amiodarona produce solo raramente proarritmias ventriculares y es generalmente segura en pacientes estructuralmente comprometidos, produce complicaciones extracardiacas (hasta un 15 % en el primer año de tratamiento y hasta un 50 % con el tratamiento a largo plazo⁴²). Se cree que el resto yodo de la molécula de amiodarona es responsable en última instancia de estos efectos adversos. Dronedarona, un derivado no yodado de amiodarona, fue diseñada con la intención de reducir el riesgo de toxicidad cardiaca de la amiodarona. Se considera por lo general que dronedarona que es más segura en comparación con amiodarona en pacientes con AF³. Sin embargo, en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva grave preexistente (Clase III y IV de la New York Heart Association (NYHA)), dronedarona empeora los síntomas de insuficiencia cardiaca, lo que da lugar a un aumento de la mortalidad⁷. Es notable que amiodarona aumenta también la mortalidad en pacientes con insuficiencia cardiaca avanzada (NYHA Clase IV)⁴³. La utilidad clínica de dronedarona no está limitada a su eficacia anti-AF. Dronedarona ha mostrado reducir la incidencia de ictus y posee propiedades de control de la frecuencia en pacientes con AF^{6, 44}.

El uso clínico de ranolazina, tanto agudo como a largo plazo, no se ha asociado con efectos secundarios adversos, ni siquiera en pacientes con cardiopatías estructurales^{45, 46}. La lógica para combinar dronedarona y ranolazina se sustenta en la superioridad de dronedarona sobre amiodarona con respecto a la seguridad.^{3,5} Al igual que la combinación de amiodarona y ranolazina,¹⁴ la combinación de dronedarona y ranolazina produce potentes efectos anti-AF selectivos de aurícula, pero es probable que estén asociados con menos efectos adversos.

la combinación de dronedarona y ranolazina fue más eficaz para prevenir el inicio de AF que para terminar la AF (véanse las Tablas 1 y 2). Este parece ser el caso con la mayoría de agentes anti-AF en escenarios experimentales y clínicos que incluyen ranolazina⁹ y dronedarona.⁴

Conclusión

En preparaciones cardiacas de canes, una combinación de dronedarona y ranolazina produce una potente inhibición selectiva de la aurícula en los parámetros dependientes del canal de sodio, suprimiendo eficazmente las arritmias auriculares a concentraciones que producen poco a ningún cambio de los parámetros electrofisiológicos en los ventrículos. Estos datos experimentales junto con los datos de seguridad clínica disponibles para los fármacos individuales sugieren que los estudios clínicos diseñados específicamente para evaluar la efectividad y seguridad potenciales de este tratamiento combinado están garantizados.

EJEMPLO 2

Parte 1. Efectos cronotrópicos y dromotrópicos sinérgicos de dronedarona y ranolazina en corazones aislados de cobayas

Anestesia

Se anestesiaron cobayas (Hartley) de cualquier sexo que pesaban 300-350 g mediante inhalación de isoflurano.

Aislamiento de corazones de cobayas

Se abrió el pecho de una cobaya mediante un corte, y se extrajo el corazón rápidamente y se enjuagó en una solución de Krebs-Henseleit (K-H) modificada con hielo frío. El contenido de la solución K-H modificada fueron (en mM) de 117,9 de NaCl, KCl 4,8, CaCl_2 2,5, mgSO_4 1,18, NaH_2PO_4 1,2, Na_2EDTA 0,5, ácido ascórbico 0,14, dextrosa 5,5, ácido pirúvico (sal sódica) 2,0, y NaHCO_3 25. La solución K-H se gasificó continuamente con O_2 al 95 % - CO_2 al 5 %. y el pH se ajustó a un valor de 7,4.

Perfusión de corazón aislado

Para perfundir el corazón mediante el método Langendorff, la aorta transectada se deslizó sobre una cánula de vidrio y se aseguró mediante una ligadura. Se inició la perfusión retrógrada de la aorta inmediatamente a un flujo constante de 10 ml/min con solución K-H modificada calentada a $37,0 \pm 0,5^\circ$. Se usó un puerto secundario de la cánula para conectar la línea de perfusión a un transductor de presión (AD Instruments, Australia) para medida de presión de perfusión coronaria (CPP). Para facilitar la salida de fluido desde el ventrículo izquierdo, los foliolo de la válvula mitral se recortaron con tijeras manuales de resorte de punta fina. Se dejó que los corazones latieran espontáneamente en los experimentos para medir la frecuencia cardíaca, o se estimularon a una velocidad constante usando electrodos externos, en los experimentos para medir el tiempo de conducción AV. Tras la finalización de la disección y la instrumentación, se vigilaron la frecuencia cardíaca o el intervalo del estímulo al haz His (S-H) y CPP de forma continua. Se dejó equilibrar cada corazón durante 20-40 min antes de la administración del fármaco. Las intervenciones experimentales fueron siempre precedidas y seguidas por medidas de control.

Criterios de exclusión

Los criterios para la exclusión de corazones del estudio fueron: 1) ausencia de CPP estable de 50 mm de Hg o superior, 2) incapacidad de conseguir una frecuencia cardíaca espontánea estable (para la medida de la frecuencia cardíaca) o incapacidad de estimular un corazón a una frecuencia constante (para la medida del intervalo S-H), y 3) deterioro del corazón durante un experimento (como se indicó por una diferencia $>25\%$ entre los valores de control anteriores y posteriores al fármaco de un parámetro medido tal como CPP). Para mantener el corazón en un estado adecuado para responder al fármaco, la duración total de un experimento estaba limitada a 2 horas. Se vigiló y registró CPP continuamente a través de cada experimento mediante un sistema de adquisición Power Lab (AD Instruments, Australia) conectado a un ordenador. Un aumento de CPP sugiere tanto una precipitación del fármaco con oclusión de vasos pequeños, una vasoconstricción inducida por fármacos, o una contracción del miocardio inducida por isquemia, mientras que una disminución de CPP sugiere una contracción del miocardio inducida por fármacos, mientras que una disminución de CPP sugiere tanto una vasodilatación inducida por fármacos como un daño a los vasos durante la instrumentación del corazón. No se han señalado efectos del fármaco sobre CPP en estos estudios.

Medida de la actividad eléctrica cardíaca

Medida de la frecuencia cardíaca espontánea

Para medir el efecto del fármaco sobre la frecuencia auricular espontánea, la aurícula de cada corazón se mantuvo intacta en lugar de escindida. Se colocó un electrodo unipolar revestido de Teflón sobre la aurícula derecha para registrar la despolarización auricular. Se registró la frecuencia cardíaca espontánea continuamente a lo largo de un experimento antes (control) y durante exposiciones a una concentración crecientemente elevada de dronedarona y ranolazina. Se calculó el promedio de una frecuencia cardíaca de 1 min en ausencia (control) y presencia de cada concentración de fármaco y se registró gráficamente.

Intervalo S-H

Para facilitar el registro del efecto de un fármaco sobre el intervalo S-H, se eliminaron partes de los tejidos de la aurícula izquierda y de la aurícula derecha, incluyendo la región del nódulo sinoauricular, tanto para disminuir la frecuencia cardíaca espontánea como para exponer el septo auricular para la colocación del electrodo. Se colocó un electrodo bipolar revestido con Teflón en la pared del septo intra auricular para estimular el corazón. Los corazones se estimularon eléctricamente a una frecuencia fija de 3,2 Hz. Se proporcionaron los estímulos mediante un generador de estímulos (modelo 48, Grass Instruments, W. Warwick, RI) y se administraron al corazón a través de una unidad de aislamiento de estímulos en forma de pulsos de onda cuadrada de 3 ms de duración y al menos dos veces la intensidad del umbral.

Se registró un electrograma de haces His usando un electrodo unipolar revestido con Teflón colocado en el lado derecho del septo interauricular adyacente a la unión AV. Se presentó la señal continuamente en tiempo real en una pantalla de osciloscopio (Tektronix Inc., Beaverton, OR) a una velocidad de barrido de 10 ms/cm y en un monitor de ordenador. Se utilizó la duración del tiempo desde el primer artefacto de estimulación a la máxima deflexión hacia delante de la señal del haz His como el intervalo S-H.

Protocolo experimental para experimentos de corazones perfundidos aislados

Al comienzo de un experimento, se perfundió un corazón con solución salina hasta que tanto la frecuencia cardíaca como el intervalo S-H, y el CPP permanecieron constantes durante al menos 5-10 minutos.

Se infundieron dronedarona (Dron), ranolazina o la combinación a diversas concentraciones a los corazones. Se infundió cada concentración de Dron durante aproximadamente 20 min para permitir registrar una respuesta en estado estacionario, mientras que se infundió cada concentración de ranolazina (Ran) durante 10 min para permitir registrar una respuesta en estado estacionario. A continuación se suspendió la administración del fármaco y se inició la administración de solución salina para comenzar el descanso del fármaco.

Medida de la amplitud de las despolarizaciones después del retraso (DAD) inducida por isoproterenol en miocitos individuales aislados del ventrículo izquierdo de cobaya.

Se aislaron los miocitos de corazones de cobayas mediante digestión con colagenasa. Se registraron los potenciales de acción de los miocitos utilizando la técnica de fijación de membranas en modo pinza de corriente. Se estimularon los potenciales de acción utilizando un tren de 8 pulsos de despolarización a una frecuencia de 1 Hz, aplicado cada 10 s. Se estimularon las DAD mediante la perfusión de los miocitos con 50 nM de isoproterenol (ISO). Se midieron las amplitudes de las DAD electrónicamente. Para determinar si el tratamiento con el fármaco pudo reducir la amplitud de las DAD en presencia de ISO, el artículo de ensayo ISO (tanto ranolazina como dronedarona, o la combinación) se añadió a un baño de perfusión de miocitos en presencia continuada de ISO.

Parte 2. Eficacia y seguridad de dronedarona y ranolazina solas y en combinación en corazones aislados de conejos hembras

Preparación experimental

Se sedaron los conejos usando inyecciones intramusculares de 6 mg/kg de xilazina y 40 mg/kg de ketamina y a continuación se anestesiaron usando un "cóctel" de ketamina (15 mg/kg) + xilazina (4 mg/kg) en 1,5 ml de solución salina. El cóctel de ketamina/xilazina se administró como un bolo i.v. mediante la vena marginal de la oreja. Después que se confirmara la anestesia, se abrió el tórax y se extrajo el corazón rápidamente. El corazón se colocó en una solución salina fisiológica de Krebs-Henseleit (K-H) modificada a temperatura ambiente. La solución K-H contenía (en mmol/l): NaCl 118, KCl 2,8, NaH_2PO_4 1,2, CaCl_2 2,5, mgSO_4 0,5, piruvato 2,0, glucosa 5,5, Na_2EDTA 0,57 y NaHCO_3 25. La solución se gasificó continuamente con O_2 al 95 % - CO_2 al 5 %, y se ajustó su pH a 7,4. Se sometió la aorta rápidamente a cateterismo y se perfundió el corazón mediante el método de Langendorff con una solución K-H calentada a 36-36,5 ° a una frecuencia de 20 ml/min con una bomba de pistón (Gilson Minipuls3, Middleton, WI). Se midió CPP (con un transductor de presión Biopac MP 150, Goleta, CA) a partir de un puerto secundario del catéter aórtico. Para facilitar la salida del fluido de la cámara del ventrículo izquierdo (LV), los folíolos de la válvula mitral se recortaron con tijeras manuales de resorte de punta fina. Se retiró parcialmente la pared de la aurícula derecha.

Se indujeron bloqueos de AV completos mediante ablación térmica del área del nódulo AV. La frecuencia ventricular espontánea (es decir, el ritmo de escape ventricular) fue de unos pocos latidos por minuto tras una ablación satisfactoria del nódulo AV. Se colocó un electrodo bipolar revestido con Teflón en la pared del septo auricular para estimular el corazón. Se administraron estímulos eléctricos de 3 ms de anchura y 3 veces la amplitud del umbral al electrodo de estimulación a una frecuencia de 1 Hz a lo largo de los experimentos usando un estimulador Grass S48 (W. Warwick, RI).

Tras el inicio de la estimulación ventricular, se dejó un retraso en el equilibrio de 30-40 min para la frecuencia cardíaca (y CPP) para alcanzar el estado estacionario, una condición experimental esencial para registrar una buena calidad en el registro del potencial de acción monofásico (MAP). La duración total del protocolo experimental estaba limitada a 2,5 h, tiempo durante el cual la preparación presentó una buena estabilidad.

Registro y procesamiento de la señal

Se utilizaron potenciales de acción monofásicos (MAP) y electrodos ECG de Harvard Apparatus Inc. (Holliston, MA) para registrar la frecuencia cardíaca (en latidos por minuto, o lpm), los electrodos MAP ventriculares y ECG MAP bipolares eran celdillas de Ag-AgCl de contacto por presión unidos a un soporte circular con muelles para mantener los electrodos en contacto con la superficie del epicardio LV. Se colocaron dos electrodos MAP en la pared libre del epicardio del ventrículo por debajo del nivel de las válvulas auriculares-ventriculares, uno en la base para registrar un MAP basal y uno en el ápice para registrar un MAP apical. Se amplificaron las señales de los electrodos que se presentaron en un osciloscopio para la vigilancia visual a lo largo de los experimentos. Para asegurar que cada respuesta al fármaco había alcanzado el estado estacionario antes de cambiar la concentración del fármaco, se midió la duración del MAP (desde el inicio de la despolarización hasta un 100 % de repolarización) utilizando un calibre sobre la pantalla a lo largo de cada período de infusión del fármaco. Se grabaron las señales en el disco duro de un ordenador para los posteriores análisis. Se generaron electrocardiogramas bipolares (ECG) utilizando un

equipo de ECG para corazones aislados (Harvard Apparatus, Holliston, MA) unido a un sistema amplificador Biopac. Se midió la presión de perfusión en la coronaria usando un transductor de presión (sistema de medida de presión Biopac o PowerLab). Las señales MAP, ECG, y CPP se amplificaron adecuadamente, se filtraron, se muestrearon, se digitalizaron en tiempo real (utilizando un Biopac MP 150, Goleta, CA), y se presentaron visualmente en un ordenador. Se grabaron todas las señales en el disco duro de un ordenador para los posteriores análisis.

Se superpusieron los perfiles de los MAP originales para obtener una señal promedio y a continuación se transfirieron al programa informático Spike II (Cambridge Electronic Design, GB) para medir la duración del MAP al nivel al cual la repolarización se completó en un 90 % (es decir, el valor de MAPD₉₀).

Criterios de exclusión para estudios de corazones aislados de conejos

Cualquiera de los siguientes problemas fue causa para excluir una preparación del estudio: (1) CPP o frecuencia cardíaca inestable; (2) complejos triculares premaduros persistentes (PVC) o taquicardia ventricular tras ablación del nódulo AV; (3) daño anatómico macroscópico al corazón; o (4) inestabilidad de la señal del MAP. Se excluyeron aproximadamente un 10 % de todas las preparaciones.

Análisis estadísticos

Se representaron gráficamente los datos utilizando el software Prism versión 5 (Graph Pad Software, San Diego, CA) y se expresaron como promedio $\pm$ SEM. La significancia de las diferencias de las medidas antes y después de las intervenciones en los mismos corazones se determinó mediante la medida repetida del análisis monolateral de la varianza (ANOVA) seguido por el ensayo de Student-Newman-Kaul. Cuando se obtuvieron los valores de tratamiento a diferentes frecuencias de diferentes grupos de corazones, se usó un ANOVA bilateral de medidas repetidas. Se utilizó un ensayo de la t de Student emparejado o desempaado para determinar la diferencia estadística entre valores de dos promedios obtenidos a partir del mismo o de diferentes experimentos, respectivamente.

RESULTADOS

Efectos de dronedarona, ranolazina y la combinación en la conducción del nódulo AV (intervalo S-H) en corazones de cobayas

Ranolazina es un antagonista débil de los receptores beta-adrenérgicos (cuya la activación puede aumentar la conducción de AV) y un bloqueante del canal de sodio dependiente de la frecuencia y de la baja tensión, pero no se ha mostrado que altere la conducción del nódulo AV. Dronedarona puede disminuir la corriente de calcio de tipo L así como la corriente de sodio, y estas acciones pueden dar como resultado un retraso de la conducción AV. Para determinar los efectos de ambos fármacos solos y en combinación, se midió la duración del intervalo S-H (un derivado de la frecuencia de conducción del impulso eléctrico a través del nódulo AV) en ausencia y presencia del(de los) fármaco(s). Tanto dronedarona como ranolazina produjeron un retraso pequeño en la conducción AV sin producir un bloqueo de AV en segundo grado (es decir, latidos perdidos). Tal como se muestra en la Figura 13, dronedarona (0,3 μ M) o ranolazina (3 μ M) produjeron un aumento pequeño pero significativo en el intervalo S-H en comparación con el control (sin fármaco) a la frecuencia de estimulación de 3, 4 y 5 Hz (n=14 y 13, p<0,05, Figura 13A). Se observó el efecto más grande de la combinación de fármacos a la frecuencia de estimulación más elevada (es decir, 5 Hz). Una combinación de dronedarona o ranolazina produjo un aumento mucho mayor en el intervalo S-H (n=7, p< 0,01 frente al control, Figura 13A). Este aumento del intervalo S-H producido por la combinación de ranolazina y dronedarona fue significativamente mayor (p<0,01) que la suma calculada de los efectos individuales de ambos fármacos (es decir, L (R+D), Figura 13A). Los resultados sugieren que la combinación de ranolazina podría tener un mayor efecto para retrasar la conducción AV cuando la frecuencia auricular es elevada, como en la fibrilación auricular. Esta acción puede ser beneficiosa para proporcionar el control de la frecuencia ventricular durante la fibrilación auricular.

La combinación de ranolazina y dronedarona disminuyó también la frecuencia de estimulación auricular a la que se observó que se producía el bloqueo en segundo grado de la conducción AV en el corazón aislado. Los datos se expresaron como la longitud del ciclo Wenckebach asociada con el bloqueo de la conducción del nódulo AV en segundo grado (Figura 138). La longitud del ciclo Wenckebach aumentó significativamente mediante la combinación de dronedarona y ranolazina (n=7 corazones, p<0,01 frente al control (sin fármaco), Figura 138). El hallazgo confirma el efecto de la combinación de fármacos para proporcionar el control de la frecuencia ventricular cuando se aumentó la frecuencia auricular, como durante la fibrilación auricular.

Efecto de ranolazina y dronedarona sobre la frecuencia auricular espontánea (efectos cronotrópicos negativos) en corazones de cobayas

La frecuencia auricular del control promedio (n=17 corazones) en ausencia de fármaco fue de 231 ± 4 lpm (Figura 14). Ranolazina (Ran o R, 3 μ M), dronedarona (Dron o D, 0,3 μ M) y la combinación de las dos produjo disminuciones pequeñas pero no significativas (p>0,05) en las frecuencias auriculares espontáneas del control

registradas a partir de los mismos corazones (Figura 14). Por el contrario, el inhibidor del canal de calcio verapamilo (V, 10 μ M) disminuyó significativamente la frecuencia auricular espontánea desde 225 ± 3 a 25 ± 24 latidos/min ($n=3$, $p<0,01$, Figura 14). El hallazgo sugiere que la combinación de ranolazina y dronedarona no disminuirá la frecuencia cardíaca durante el ritmo sinusoide.

Relaciones concentración respuesta para ranolazina y dronedarona solas y en combinación para aumentar la duración de potencial de acción monofásico (MAPD) en corazón de conejo hembra

Dronedarona sola produjo un aumento pequeño pero significativo sobre $MAPD_{90}$ (Figura 15A). Ranolazina (0,1-100 μ M) produjo un aumento mucho mayor sobre $MAPD_{90}$ en 22 ± 6 % desde 177 ± 10 a 215 ± 6 ms ($n=4$, $p<0,01$, Figura 15B). La sensibilidad del corazón al efecto de ranolazina no aumentó por dronedarona (Figuras 15C, 16A). Por el contrario, los efectos de 6 y 10 μ M de ranolazina para aumentar la duración del potencial de acción ventricular se atenuaron por dronedarona de una manera dependiente de la concentración (Figuras 15D, 16B). Este hallazgo sugiere que la combinación de dronedarona y ranolazina puede producir prolongaciones más pequeñas de la duración del potencial de acción ventricular y del intervalo QT que ranolazina sola. De esta manera, la combinación de dronedarona con ranolazina puede reducir el riesgo potencial asociado con la prolongación del intervalo QT debida a ranolazina (aunque no se ha demostrado que la prolongación del intervalo QT debida a ranolazina sea proarrítmica).

Efectos antiarrítmicos de ranolazina y dronedarona solas y en combinación en el corazón aislado de conejo tratado con E-4031

E-4031, un inhibidor I_{Kr} denominado *N*-[4-[[1-[2-(6-metil-2-piridinil)etil]-4-piperidinil]carbonil]fenil]metanosulfonamida (disponible de Tocris Bioscience, Ellisville, Missouri) aumentó de forma importante la incidencia de taquicardias ventriculares de tipo torsades de pointes (TdP) (que no se observaron en ausencia del fármaco) en corazones de conejos hembras a una concentración de 60 nM (Figuras 17-20), y redujo las incidencias de las primeras tras las despolarizaciones (EAD; observadas en los registros MAP como una o más despolarizaciones antes de la repolarización final del potencial de acción) en presencia de E-4031 (Figuras 18-20). Dronedarona (0,3-10 μ M) disminuyó, pero no eliminó, la incidencia de TdP (Figura 17A) y de las EAD (Figuras 18C, D y 19F), especialmente TdP tras una pausa de 3 s en la estimulación del corazón (Figura 18B, D). Una combinación de dronedarona y ranolazina (6 y 10 μ M) redujo adicionalmente e incluso eliminó los episodios de TdP en presencia de 60 nM de E-4031 (Figuras 17, 19, y 20) en corazones que no responden de forma máxima a dronedarona sola. Los hallazgos indican que una combinación de dronedarona y ranolazina es más eficaz para prevenir la inducción de la taquicardia ventricular TdP que dronedarona sola.

Efectos de ranolazina y dronedarona solas y en combinación sobre la fibrilación auricular en el corazón aislado de conejo tratado con acetilcolina

La estimulación eléctrica auricular programada prematura (es decir, un protocolo S1S2) produjo fibrilación auricular no sostenida (AF) en 12 de 12 (100 %) corazones expuestos a acetilcolina (0,6-1 μ M) (Figuras 21, 22). Ranolazina sola disminuyó la inducibilidad de los episodios de AF solamente a concentraciones elevadas de 10 y 30 μ M (Figura 21, panel izquierdo). Dronedarona (0,3 μ M) sola eliminó la AF inducible solamente en 1 de 5 corazones (Figura 21, panel derecho). En presencia de 0,3 μ M de dronedarona (Figura 21, panel derecho), ranolazina (6 μ M) disminuyó adicionalmente la inducibilidad de AF hasta el 40 % (2 de 5 corazones) y redujo la duración de la AF (Figura 22). Flecaínida (usada aquí como control positivo para terminar la AF inducida por ACh) eliminó todos los episodios de AF en presencia de ACh en los 5 corazones estudiados (Figura 21, panel derecho). Los hallazgos sugieren que la combinación de ranolazina y dronedarona fue mucho más eficaz en la prevención de la acción de la acetilcolina para inducir la AF de lo que fue cualquiera de los fármacos en solitario. Como la acetilcolina es el neurotransmisor parasimpático cardíaco, y como la corriente $I_{KACh, ADo}$ hiperpolarizante está activada por la acetilcolina, se aumentó de forma marcadamente en células auriculares de pacientes con AF, la combinación de dronedarona y ranolazina puede ser beneficiosa para reducir la incidencia de la AF en pacientes susceptibles a la enfermedad.

Efecto de dronedarona para reducir la corriente de sodio última (I_{Na} última)

Se ha demostrado que ranolazina reduce la I_{Na} última en el corazón, y esto se acepta como el mecanismo primario de sus efectos antianginales y antiarrítmicos. No se ha notificado el efecto de dronedarona sobre la I_{Na} última. Por tanto, los inventores determinaron el efecto de dronedarona sobre la I_{Na} última inducida por una incubación de células HEK293 que expresan el gen Nav1.5 del canal de sodio de corazón humano con el potenciador de la I_{Na} última teflutrina. Dronedarona redujo la I_{Na} última inducida por teflutrina de una manera dependiente de la concentración (Figura 23). El resultado indica que dronedarona, al igual que ranolazina, puede reducir la I_{Na} última. De esta manera, puede anticiparse que la combinación de dronedarona y ranolazina reduce la I_{Na} última. Una reducción de la I_{Na} última en el corazón se ha asociado con una reducción de las arritmias auriculares en pacientes y en modelos animales de fibrilación auricular.

Los efectos de ranolazina y dronedarona solas y en combinación reducen la amplitud del retraso tras las despolarizaciones (DAD) inducido por isoproterenol (Iso)

Se sabe que la catecolamina y el agonista del receptor p-adrenérgico isoproterenol producen aumentos en la corriente del canal de calcio de tipo L y en la corriente de Na^+ última (I_{Na}^+ última) que puede conducir a una sobrecarga de Na^+ y Ca^{2+} en miocitos cardíacos. Una consecuencia proaritmica reconocida de Ca^{2+} es la propensión de incidencias de retrasos tras las despolarizaciones (DAD). Se sabe que las DAD estimulan la actividad arritmica ectópica en el corazón. Dronedarona (Figura 24) y ranolazina (Figura 25) solas y en combinación (Figura 26) redujeron la amplitud de las DAD inducidas por isoproterenol (50 nM) en miocitos aislados de ventrículos de corazones de cobayas. Los efectos de dronedarona (100 nM) y ranolazina (3 μM) fueron aditivos. De manera similar, los efectos de dronedarona 30 nM y de ranolazina 3 μM fueron aditivos (no se muestran). Los hallazgos indican que la combinación de ranolazina y dronedarona puede tener una acción beneficiosa para reducir uno de los estímulos de la actividad eléctrica ectópica (es decir, las DAD) que da lugar a arritmias auriculares y ventriculares. Como las taquiarritmias inducidas por catecolamina son habituales en pacientes con insuficiencia cardíaca y cardiopatía isquémica, La combinación de ranolazina y dronedarona puede reducir la incidencia de arritmias en pacientes con estas enfermedades.

Listado de referencias

1. Go AS, Hylek EM, Phillips KA, Chang Y, Henault LE, Selby JV, Singer DE. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA*. 2001;285:2370-2375.
2. Zimetbaum PJ. Dronedaron for atrial fibrillation an odyssey. *N Engl J Med*. 2009;360:1811-1813.
3. Piccini JP, Hasselblad V, Peterson ED, Washam JB, Califf RM, Kong DF. Comparative efficacy of dronedarone and amiodarone for the maintenance of sinus rhythm in patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54:1089-1095.
4. Touboul P, Brugada J, Capucci A, Crijns HJ, Edvardsson N, Hohnloser SH. Dronedaron for prevention of atrial fibrillation: a dose-ranging study. *Eur Heart J*. 2003;24:1481-1487.
5. Singh BN, Connolly SJ, Crijns HJ, Roy D, Kowey PR, Capucci A, Radzik D, Aliot EM, Hohnloser SH. Dronedaron for maintenance of sinus rhythm in atrial fibrillation or flutter. *N Engl J Med*. 2007;357:987-999.
6. Davy JM, Herold M, Hoglund C, Timmermans A, Alings A, Radzik D, Van KL. Dronedaron for the control of ventricular rate in permanent atrial fibrillation: the Efficacy and safety of dronedaron for the control of ventricular rate during atrial fibrillation (ERATO) study. *Am Heart J*. 2008;156:527.e1-527.e9.
7. Kober L, Torp-Pedersen C, McMurray JJ, Gotzsche O, Levy S, Crijns H, Amlie J, Carlsen J. Increased mortality after dronedaron therapy for severe heart failure. *N Engl J Med*. 2008;358:2678-2687.
8. Hohnloser SH, Crijns HJ, van EM, Gaudin C, Page RL, Torp-Pedersen C, Connolly SJ. Effect of dronedaron on cardiovascular events in atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;360:668-678.
9. Burashnikov A, Di Diego JM, Zygmunt AC, Belardinelli L, Antzelevitch C. Atrium-selective sodium channel block as a strategy for suppression of atrial fibrillation: differences in sodium channel inactivation between atria and ventricles and the role of ranolazine. *Circulation*. 2007;116:1449-1457.
10. Burashnikov A, Di Diego JM, Sicouri S, Ferreira M, Carlsson L, Antzelevitch C. Atrial-selective effects of chronic amiodarone in the management of atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2008;5:1735-1742.
11. Sicouri S, Glass A, Belardinelli L, Antzelevitch C. Antiarrhythmic effects of ranolazine in canine pulmonary vein sleeve preparations. *Heart Rhythm*. 2008;5:1019-1026.
12. Sicouri S, Belardinelli L, Carlsson L, Antzelevitch C. Potent antiarrhythmic effects of chronic amiodarone in canine pulmonary vein sleeve preparations. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2009;20:803-810.
13. Kumar K, Nearing BD, Carvas M, Nascimento BC, Acar M, Belardinelli L, Verrier RL. Ranolazine exerts potent effects on atrial electrical properties and abbreviates atrial fibrillation duration in the intact porcine heart. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2009;20:796-802.
14. Sicouri S, Burashnikov A, Belardinelli L, Antzelevitch C. Synergistic electrophysiologic and antiarrhythmic effects of the combination of ranolazine and chronic amiodarone in canine atria. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. In press 2009.

15. Antzelevitch C, Belardinelli L, Zygmunt AC, Burashnikov A, Di Diego JM, Fish JM, Cordeiro JM, Thomas GP. Electrophysiologic effects of ranolazine: a novel anti-anginal agent with antiarrhythmic properties. *Circulation*. 2004;110:904-910.
- 5 16. Burashnikov A, Mannava S, Antzelevitch C. Transmembrane action potential heterogeneity in the canine isolated arterially-perfused atrium: effect of I_{Kr} and I_{to}/I_{Kur} block. *Am J Physiol*. 2004;286:H2393-H2400.
17. Patterson E, Po SS, Scherlag BJ, Lazzara R. Triggered firing in pulmonary veins initiated by in vitro autonomic nerve stimulation. *Heart Rhythm*. 2005;2:624-631.
- 10 18. Patterson E, Lazzara R, Szabo B, Liu H, Tang D, Li YH, Scherlag BJ, Po SS. Sodium-calcium exchange initiated by the Ca²⁺ transient: an arrhythmia trigger within pulmonary veins. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47:1196-1206.
- 15 19. Chen YJ, Chen SA, Chang MS, Lin CI. Arrhythmogenic activity of cardiac muscle in pulmonary veins of the dog: implication for the genesis of atrial fibrillation. *Cardiovasc Res*. 2000;48:265-273.
20. Chen YJ, Chen SA. Electrophysiology of pulmonary veins. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2006;17:220-224.
- 20 21. Fuster V, Ryden LE, Cannom DS, Crijns HJ, Curtis AB, Ellenbogen KA, Halperin JL, Le Heuzey JY, Kay GN, Lowe JE, Olsson SB, Prystowsky EN, Tamargo JL, Wann S, Smith SC, Jr., Jacobs AK, Adams CD, Anderson JL, Antman EM, Hunt SA, Nishimura R, Ornato JP, Page RL, Riegel B, Priori SG, Blanc JJ, Budaj A, Camm AJ, Dean V, Deckers JW, Despres C, Dickstein K, Lekakis J, McGregor K, Metra M, Morais J, Osterspey A, Zamorano JL. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation--executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation). *J Am Coll Cardiol*. 2006;48:854-906.
- 25 22. Reiffel, J. A. Rate versus rhythm control pharmacotherapy for atrial fibrillation: where are we in 2008? <[11] Journal>. 2008;1:31-47.
- 30 23. Naccarelli GV, Gonzalez MD. Atrial fibrillation and the expanding role of catheter ablation: do antiarrhythmic drugs have a future? *J Cardiovasc Pharmacol*. 2008;52:203-209.
- 35 24. Cain ME, Curtis AB. Rhythm control in atrial fibrillation--one setback after another. *N Engl J Med*. 2008;358:2725-2727.
- 40 25. Savelieva I, Camm J. Anti-arrhythmic drug therapy for atrial fibrillation: current anti-arrhythmic drugs, investigational agents, and innovative approaches. *Europace*. 2008;10:647-665.
26. Haissaguerre M, Jais P, Shah DC, Takahashi A, Hocini M, Quiniou G, Garrigue S, Le Mouroux A, Le Metayer P, Clementy J. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Engl J Med*. 1998;339:659-666.
- 45 27. Shah DC, Haissaguerre M, Jais P, Clementy J. High-resolution mapping of tachycardia originating from the superior vena cava: evidence of electrical heterogeneity, slow conduction, and possible circus movement reentry. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2002;13:388-392.
- 50 28. Nattel S, Shiroshita-Takeshita A, Brundel BJ, Rivard L. Mechanisms of atrial fibrillation: lessons from animal models. *Prog Cardiovasc Dis*. 2005;48:9-28.
29. Antzelevitch C, Burashnikov A. Atrial-selective sodium channel block as a novel strategy for the management of atrial fibrillation. *J Electrocardiol*. 2009;42:543-548.
- 55 30. Varro A, Takacs J, Nemeth M, Hala O, Virag L, Iost N, Balati B, Agoston M, Vereckei A, Pastor G, Delbruere M, Gautier P, Nisato D, Papp JG. Electrophysiological effects of dronedarone (SR 33589), a noniodinated amiodarone derivative in the canine heart: comparison with amiodarone. *Br J Pharmacol*. 2001;133:625-634.
- 60 31. Gautier P, Guillemare E, Marion A, Bertrand JP, Tournier Y, Nisato D. Electrophysiologic characterization of dronedarone in guinea pig ventricular cells. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2003;41:191-202.
32. Sun W, Sarma JS, Singh BN. Electrophysiological effects of dronedarone (SR33589), a noniodinated benzofuran derivative, in the rabbit heart: comparison with amiodarone. *Circulation*. 1999;100:2276-2281.
- 65 33. Sun W, Sarma JS, Singh BN. Chronic and acute effects of dronedarone on the action potential of rabbit atrial muscle preparations: comparison with amiodarone. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2002;39:677-684. 34. Moro S,

Ferreiro M, Celestino D, Medei E, Elizari MV, Sicouri S. In vitro effects of acute amiodarone and dronedarone on epicardial, endocardial, and M cells of the canine ventricle. *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* 2007;12:314-321.

35. Manning A, Thisse V, Hodeige D, Richard J, Heyndrickx JP, Chatelain P. SR 33589, a new amiodarone-like antiarrhythmic agent: electrophysiological effects in anesthetized dogs. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1995;25:252-261.

36. Verduyn SC, Vos MA, Leunissen HD, van Opstal JM, Wellens HJ. Evaluation of the acute electrophysiologic effects of intravenous dronedarone, an amiodarone-like agent, with special emphasis on ventricular repolarization and acquired torsade de pointes arrhythmias. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1999;33:212-222.

37. Finance O, Manning A, Chatelain P. Effects of a new amiodarone-like agent, SR 33589, in comparison to amiodarone, D,L-sotalol, and lignocaine, on ischemia-induced ventricular arrhythmias in anesthetized pigs. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1995;26:570-576.

38. Singh BN. Amiodarone as paradigm for developing new drugs for atrial fibrillation. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2008;52:300-305.

39. Scirica BM, Morrow DA, Hod H, Murphy SA, Belardinelli L, Hedgepeth CM, Molhoek P, Verheugt FW, Gersh BJ, McCabe CH, Braunwald E. Effect of ranolazine, an antianginal agent with novel electrophysiological properties, on the incidence of arrhythmias in patients with non ST-segment elevation acute coronary syndrome: results from the Metabolic Efficiency With Ranolazine for Less Ischemia in Non ST-Elevation Acute Coronary Syndrome Thrombolysis in Myocardial Infarction 36 (MERLIN-TIMI 36) randomized controlled trial. *Circulation.* 2007;116:1647-1652.

40. Murdock DK, Overton N, Kersten M, Kaliebe J, Devecchi F. The effect of ranolazine on maintaining sinus rhythm in patients with resistant atrial fibrillation. *Indian Pacing Electrophysiol J.* 2008;8:175-181.

41. Murdock DK, Kersten M, Kaliebe J, Larrian G. The use of oral ranolazine to convert new or paroxysmal atrial fibrillation: a review of experience with implications for possible "pill in the pocket" approach to atrial fibrillation. *India Pacing Electrophysiol J.* 2009;9:260-267.

42. Goldschlager N, Epstein AE, Naccarelli GV, Olshansky B, Singh B, Collard HR, Murphy E. A practical guide for clinicians who treat patients with amiodarone: 2007. *Heart Rhythm.* 2007;4:1250-1259.

43. Bardy GH, Lee KL, Mark DB, Poole JE, Packer DL, Boineau R, Domanski M, Troutman C, Anderson J, Johnson G, McNulty SE, Clapp-Channing N, Vidson-Ray LD, Fraulo ES, Fishbein DP, Luceri RM, Ip JH. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med.* 2005;352:225-237.

44. Connolly SJ, Crijns HJ, Torp-Pedersen C, van EM, Gaudin C, Page RL, Hohnloser SH. Analysis of stroke in ATHENA: a placebo-controlled, double-blind, parallel-arm trial to assess the efficacy of dronedarone 400 mg BID for the prevention of cardiovascular hospitalization or death from any cause in patients with atrial fibrillation/atrial flutter. *Circulation.* 2009;120:1174-1180.

45. Koren MJ, Crager MR, Sweeney M. Long-term safety of a novel antianginal agent in patients with severe chronic stable angina: the Ranolazine Open Label Experience (ROLE). *J Am Coll Cardiol.* 2007;49:1027-1034.

46. Chaitman BR. Ranolazine for the treatment of chronic angina and potential use in other cardiovascular conditions. *Circulation.* 2006;113:2462-2472.

47. Maltsev VA, Sabbah HN, Undrovinas AI. Late sodium current is a novel target for amiodarone: studies in failing human myocardium. *J Mol Cell Cardiol.* 2001;33:923-932.

48. Antzelevitch C. Electrical heterogeneity, cardiac arrhythmias, and the sodium channel. *Circ Res.* 2000;87:964-965.

49. Antzelevitch C, Belardinelli L, Wu L, Fraser H, Zygmunt AC, Burashnikov A, Di Diego JM, Fish JM, Cordeiro JM, Goodrow RJ, Scornik FS, Perez GJ. Electrophysiologic properties and antiarrhythmic actions of a novel antianginal agent. *J Cardiovasc Pharmacol Therapeut.* 2004;9 Supl 1:S65-S83.

50. Shryock JC, Belardinelli L. Inhibition of late sodium current to reduce electrical and mechanical dysfunction of ischaemic myocardium. *Br J Pharmacol.* 2008;153:1128-1132.

51. Burashnikov A, Antzelevitch C. Atrial-selective sodium channel block for the treatment of atrial fibrillation. *Expert Opin Emerg Drugs.* 2009;14:233-249.

52. Pappone C, Santinelli V, Manguso F, Vicedomini G, Gugliotta F, Augello G, Mazzone P, Tortoriello V, Landoni G, Zangrillo A, Lang C, Tomita T, Mesas C, Mastella E, Alfieri O. Pulmonary vein denervation enhances long-term benefit after circumferential ablation for paroxysmal atrial fibrillation. *Circulation*. 2004;109:327-334.

REIVINDICACIONES

1. Una formulación farmacéutica que comprende ranolazina, una sal farmacéuticamente aceptable de dronedarona y un vehículo farmacéuticamente aceptable, en la que la sal farmacéuticamente aceptable de dronedarona es una sal de adición de ácido fosfórico.
2. La formulación farmacéutica de la reivindicación 1, en la que la ranolazina está formulada para liberación sostenida.
3. La formulación farmacéutica de la reivindicación 1, en donde la formulación está en forma de comprimido.
4. La formulación farmacéutica de la reivindicación 3, en la que el comprimido comprende una primera capa que comprende la sal farmacéuticamente aceptable de dronedarona formulada para liberación inmediata o liberación sostenida, y una segunda capa que comprende ranolazina formulada para liberación sostenida.
5. La formulación de las reivindicaciones 3 o 4, que comprende de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 800 mg de la sal farmacéuticamente aceptable de dronedarona.
6. La formulación de la reivindicación 5, que comprende de aproximadamente 25 mg a aproximadamente 600 mg de la sal farmacéuticamente aceptable de dronedarona.
7. La formulación de la reivindicación 6, que comprende de aproximadamente 25 mg a aproximadamente 400 mg de la sal farmacéuticamente aceptable de dronedarona.
8. La formulación de la reivindicación 7, que comprende de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 200 mg de la sal farmacéuticamente aceptable de dronedarona.
9. La formulación de una cualquiera de las reivindicaciones 3 a 8, que comprende de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 1000 mg de ranolazina.
10. La formulación de la reivindicación 9, que comprende de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 750 mg de ranolazina.
11. Ranolazina para su uso en un método para el tratamiento o la prevención de fibrilación auricular o aleteo auricular en un paciente humano que lo necesita, comprendiendo el método administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de una sal farmacéuticamente aceptable de dronedarona y una cantidad terapéuticamente eficaz de ranolazina, en donde la sal farmacéuticamente aceptable de dronedarona es una sal de adición de ácido fosfórico.
12. La ranolazina para su uso de acuerdo con la reivindicación 11, en donde la ranolazina y la sal farmacéuticamente aceptable de dronedarona se administran por separado o juntas como una dosis unitaria combinada, en donde la dosis unitaria combinada es preferentemente un comprimido.
13. La ranolazina para su uso de acuerdo con las reivindicaciones 11 o 12, en donde la cantidad de la ranolazina administrada es de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 3000 mg diarios, preferentemente de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 1500 mg diarios.
14. La ranolazina para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 11 a 13, en donde la cantidad de la sal farmacéuticamente aceptable de dronedarona administrada es de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 800 mg diarios, preferentemente de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 600 mg diarios y más preferentemente de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 400 mg diarios.
15. La ranolazina para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 11 a 14, en donde la cantidad de la sal farmacéuticamente aceptable de dronedarona administrada es de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 200 mg diarios, y la cantidad de ranolazina administrada es de aproximadamente 300 mg a aproximadamente 1000 mg diarios.

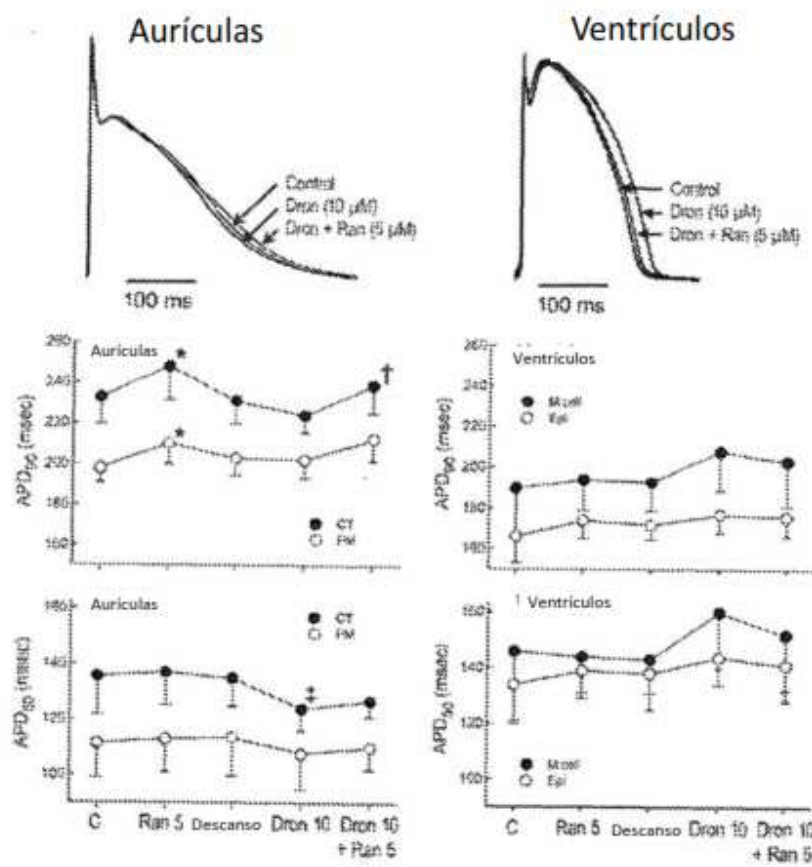


Figura 1

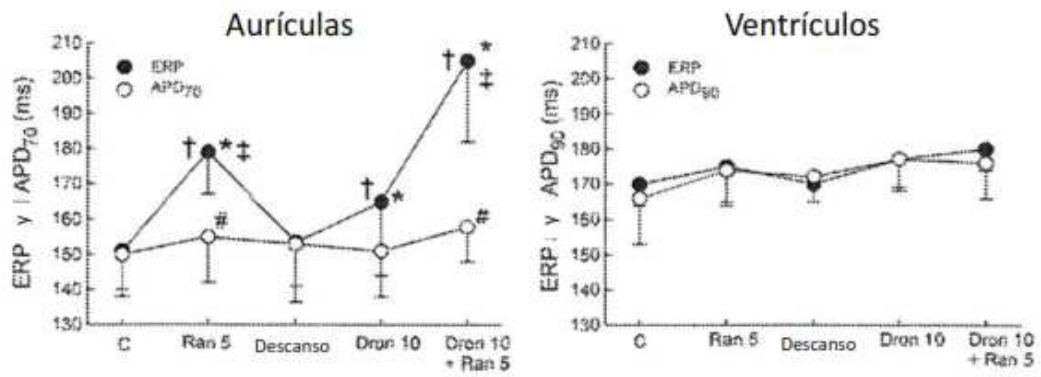


Figura 2

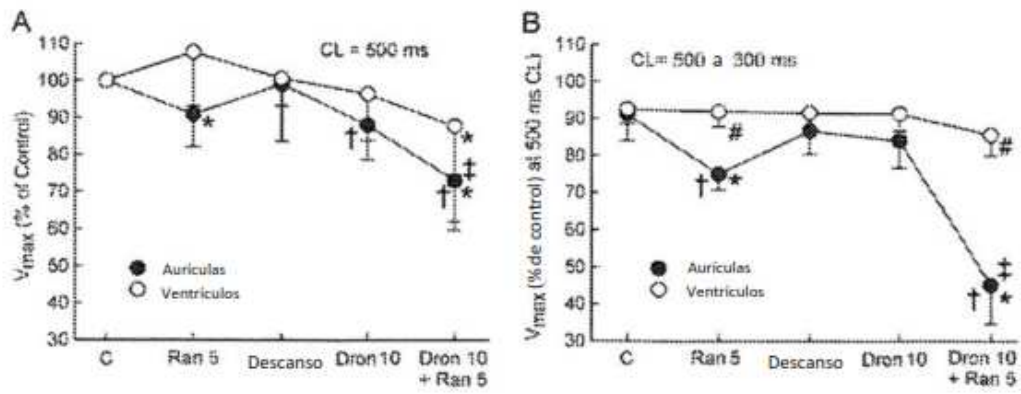


Figura 3

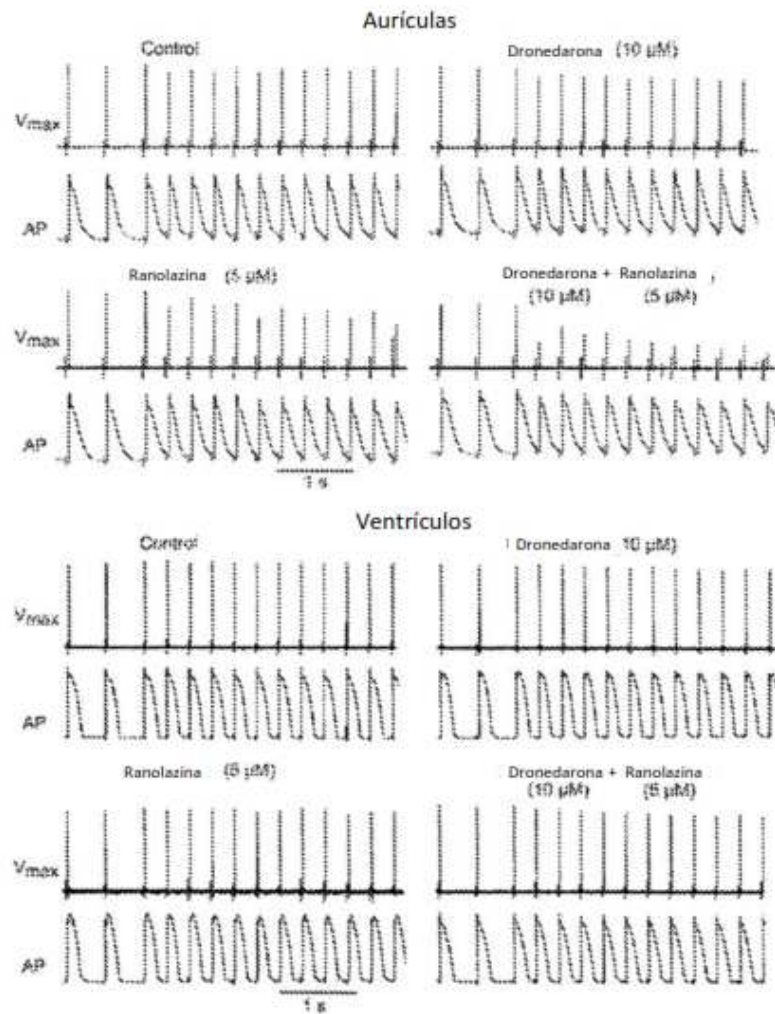


Figura 4

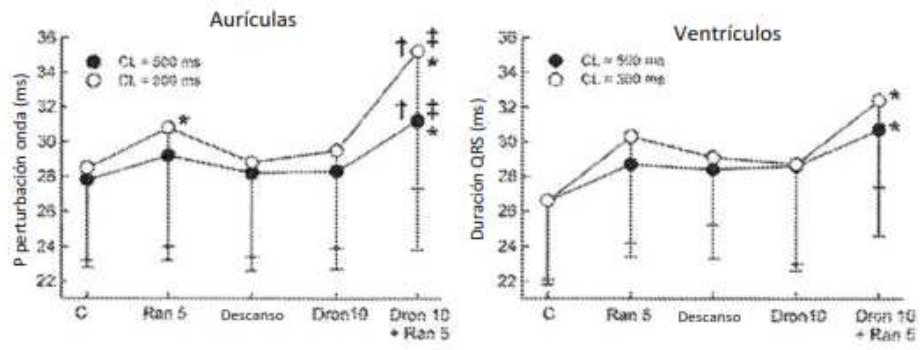


Figura 5

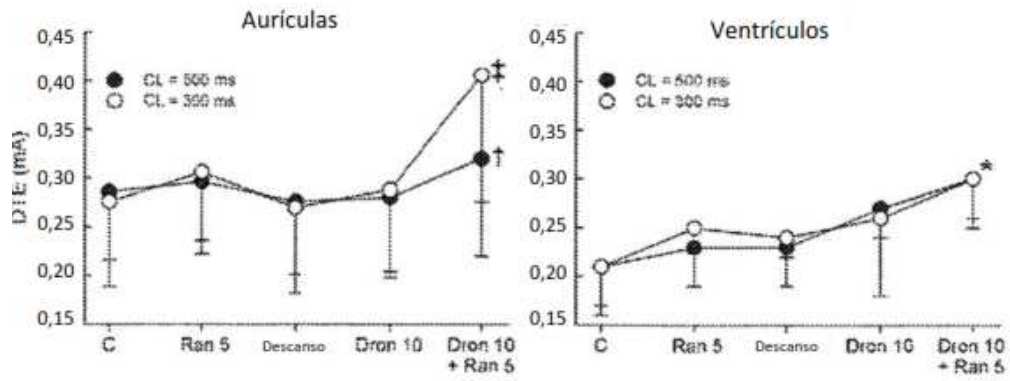


Figura 6

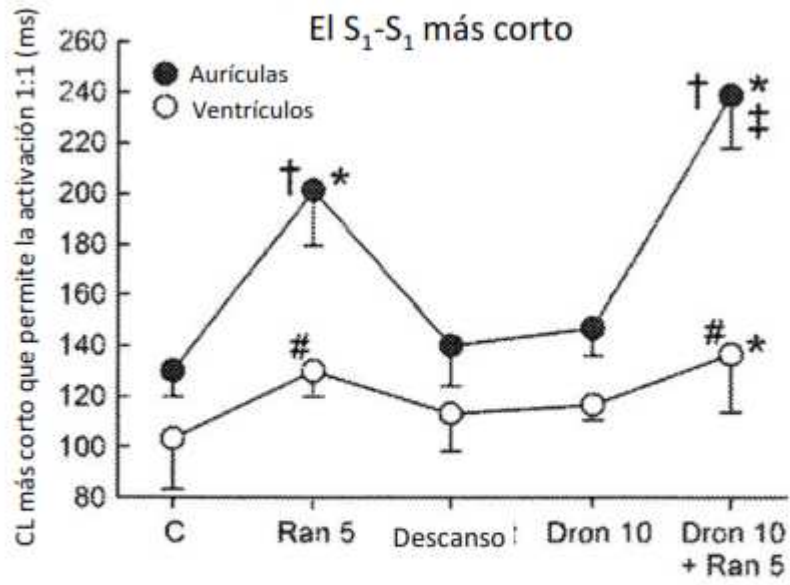


Figura 7

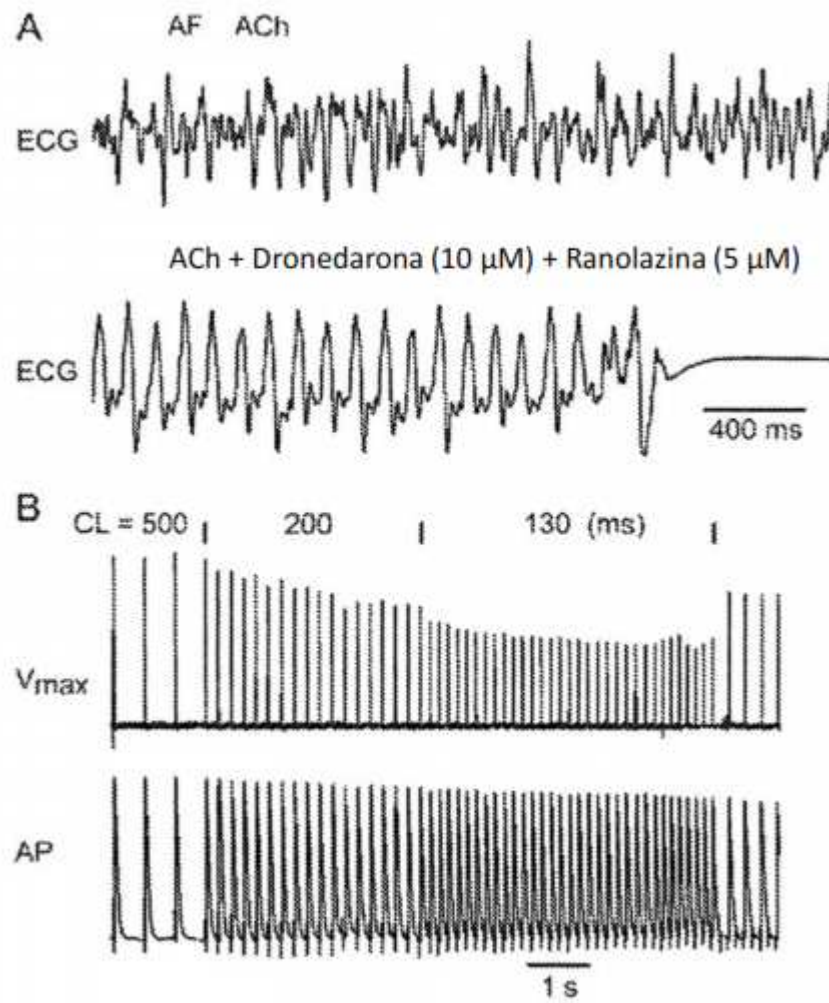


Figura 8

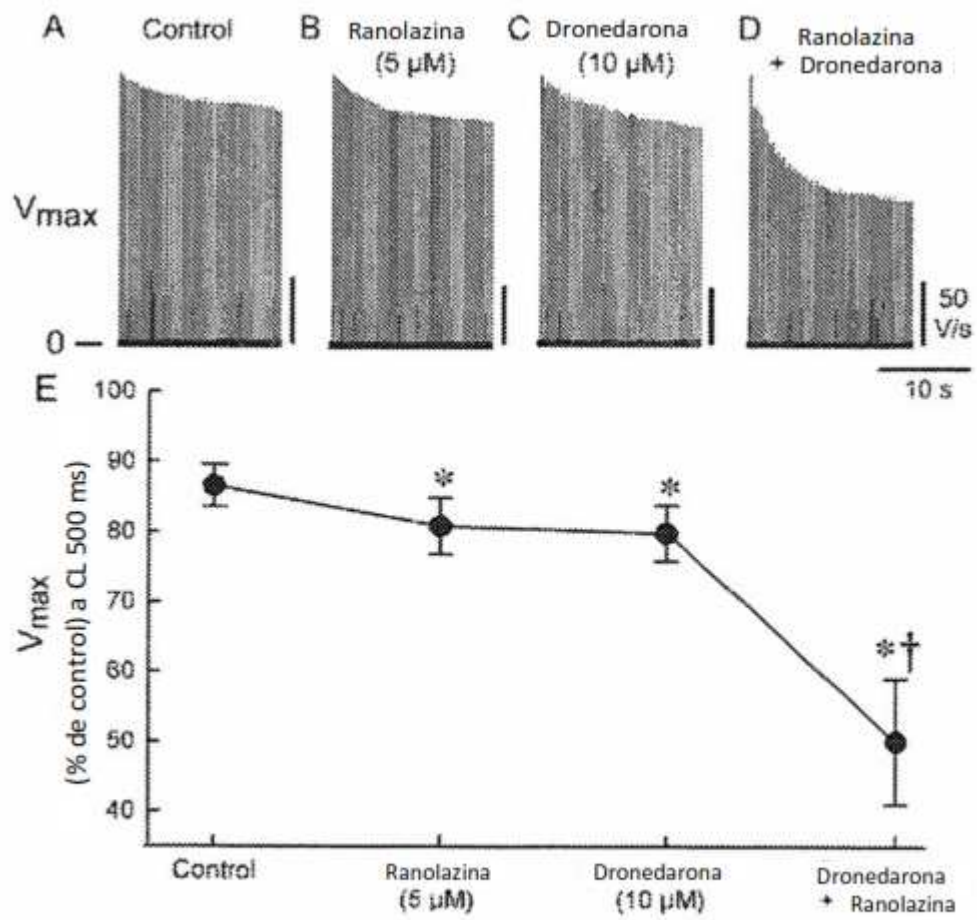


Figura 9

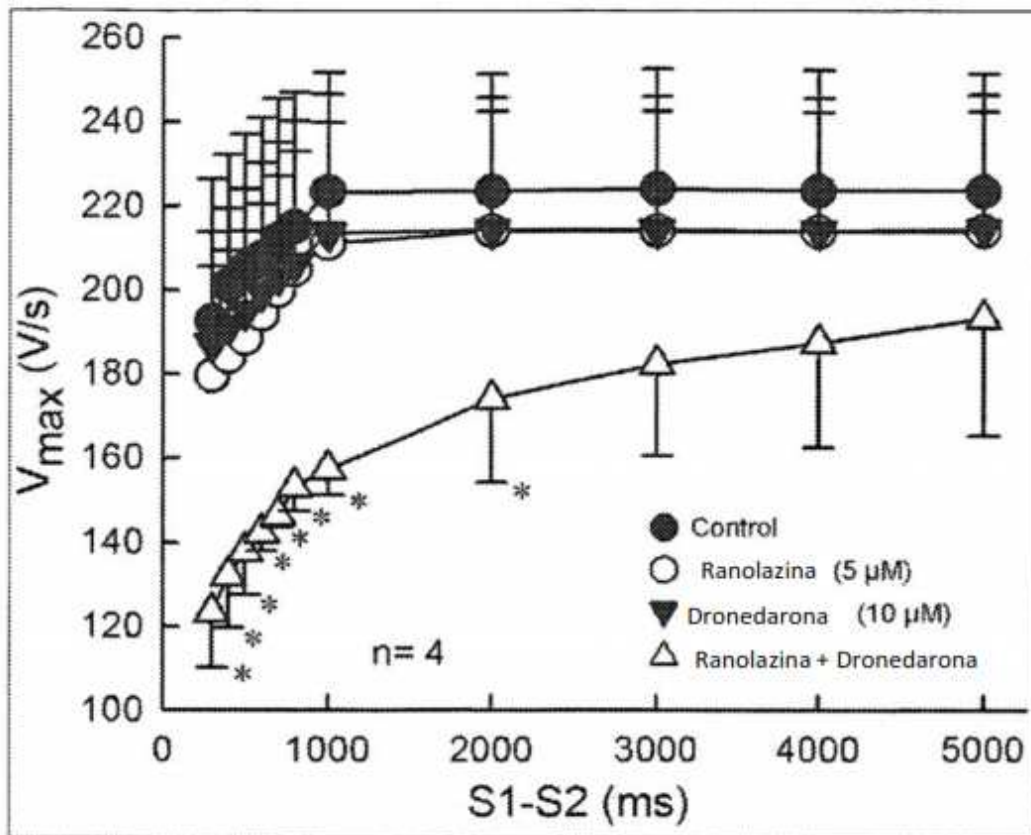


Figura 10

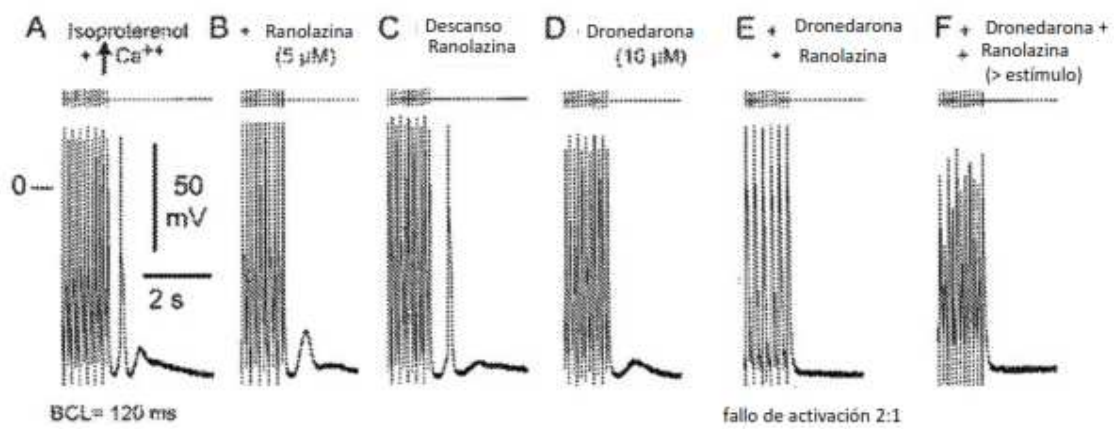


Figura 11

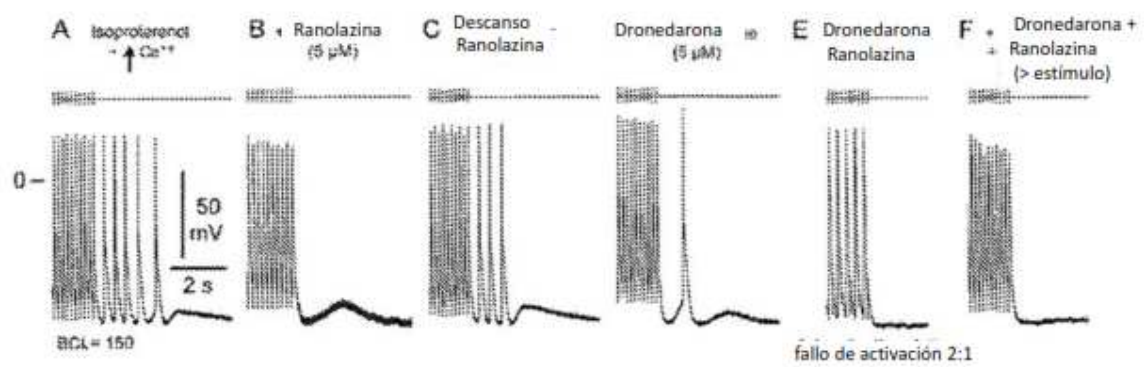


Figura 12

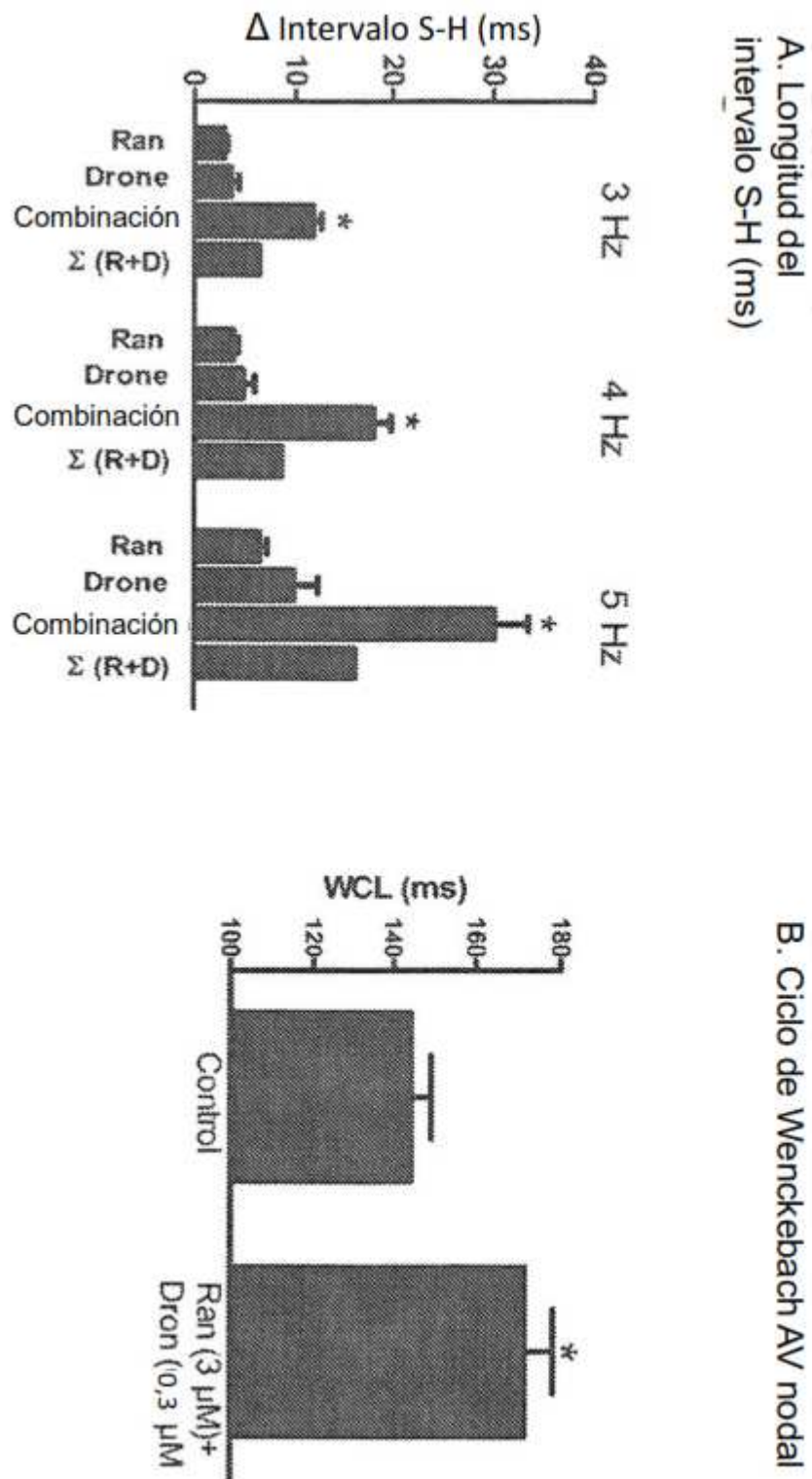
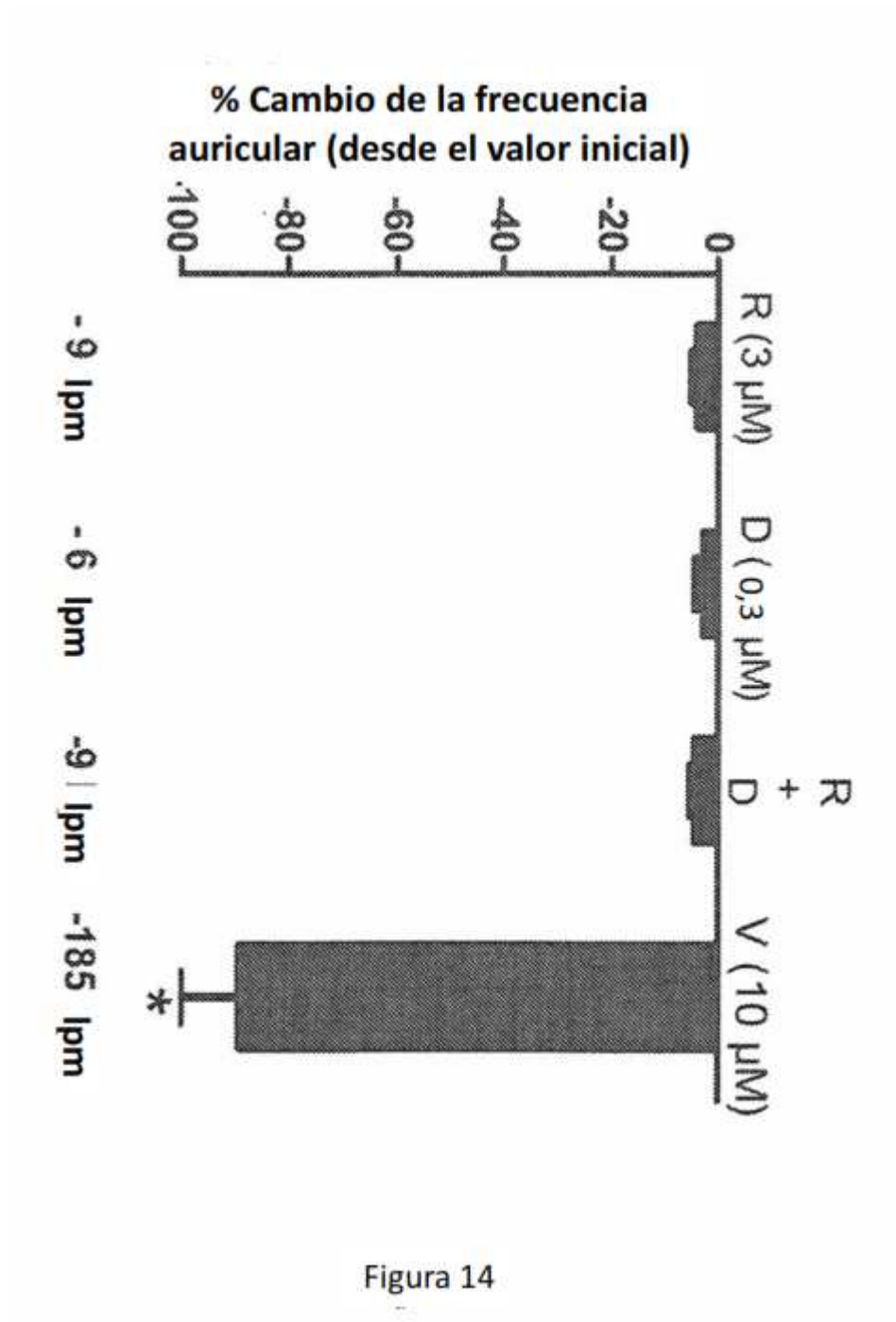


Figura 13



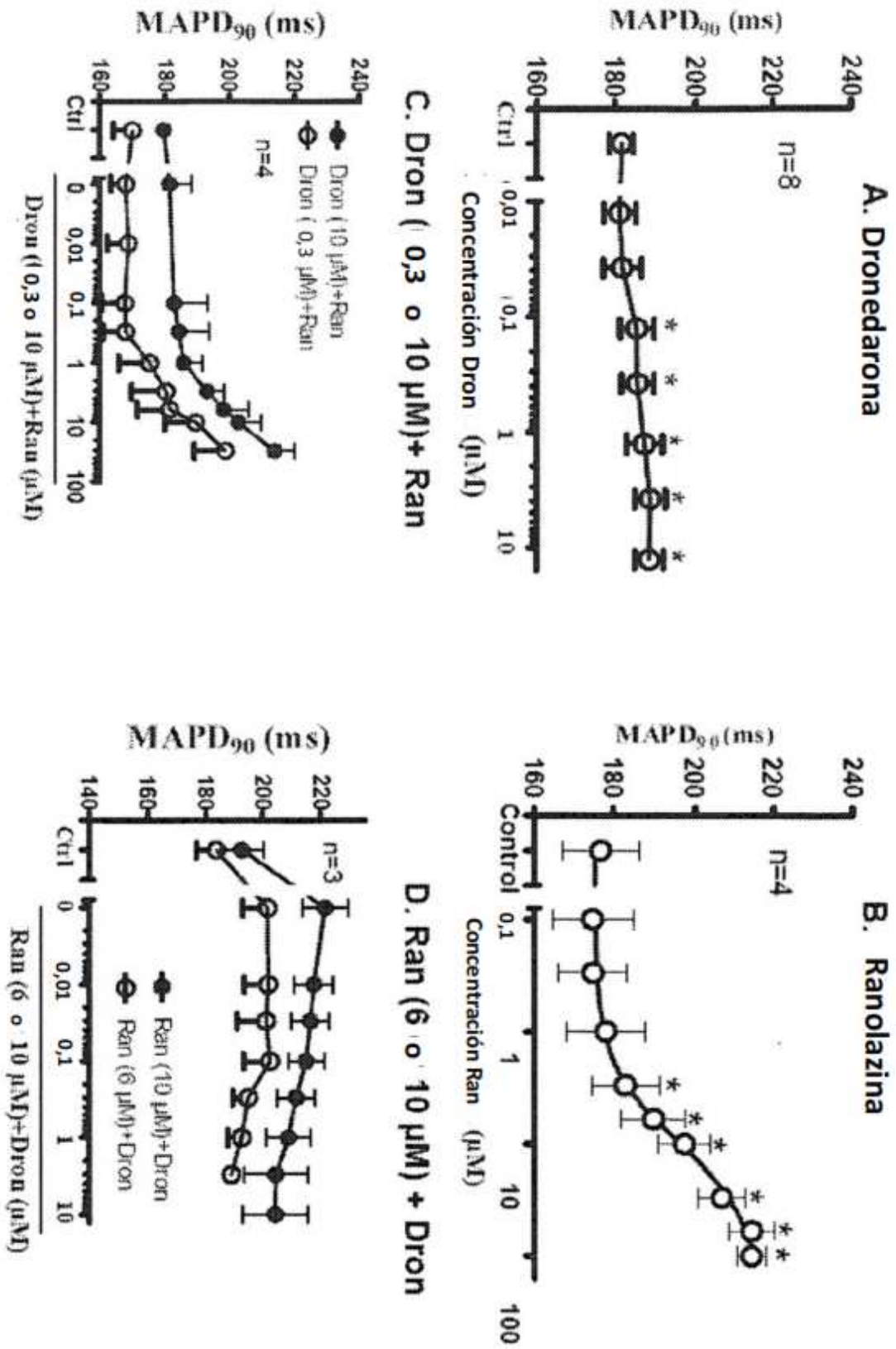


Figura 15

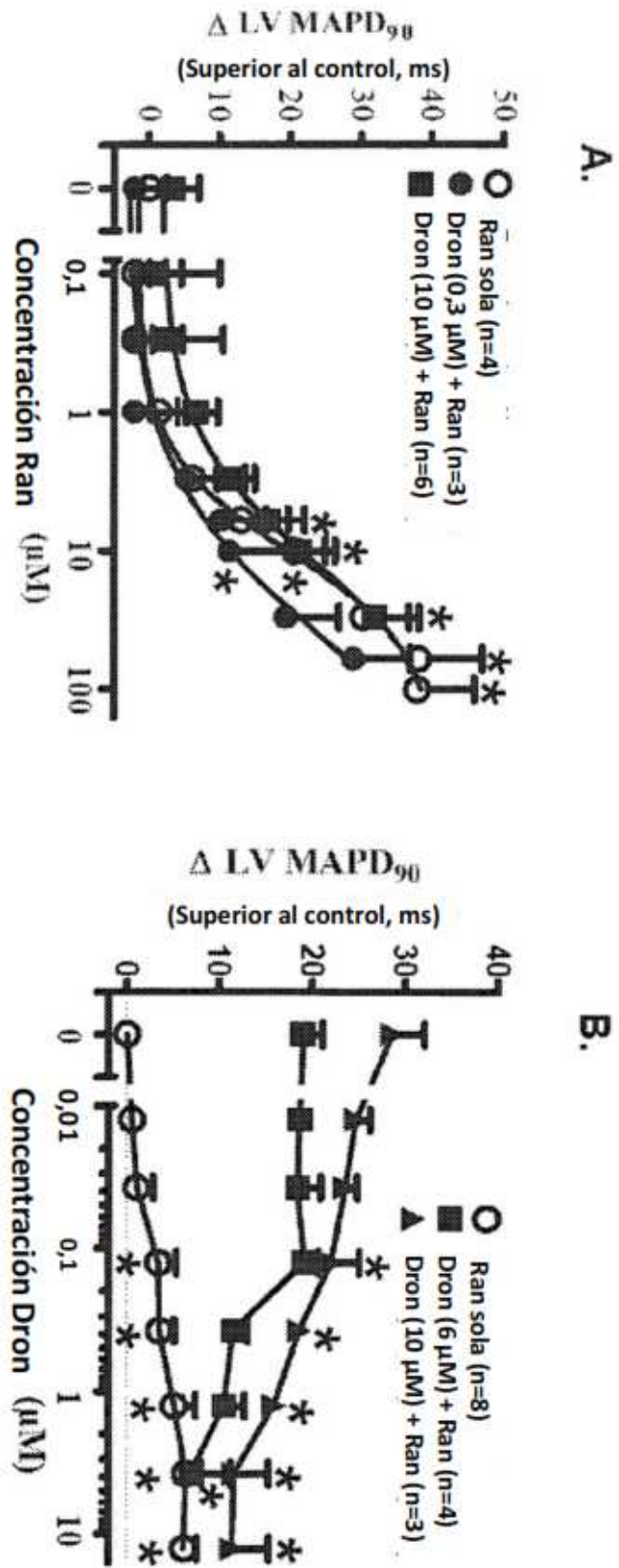


Figura 16

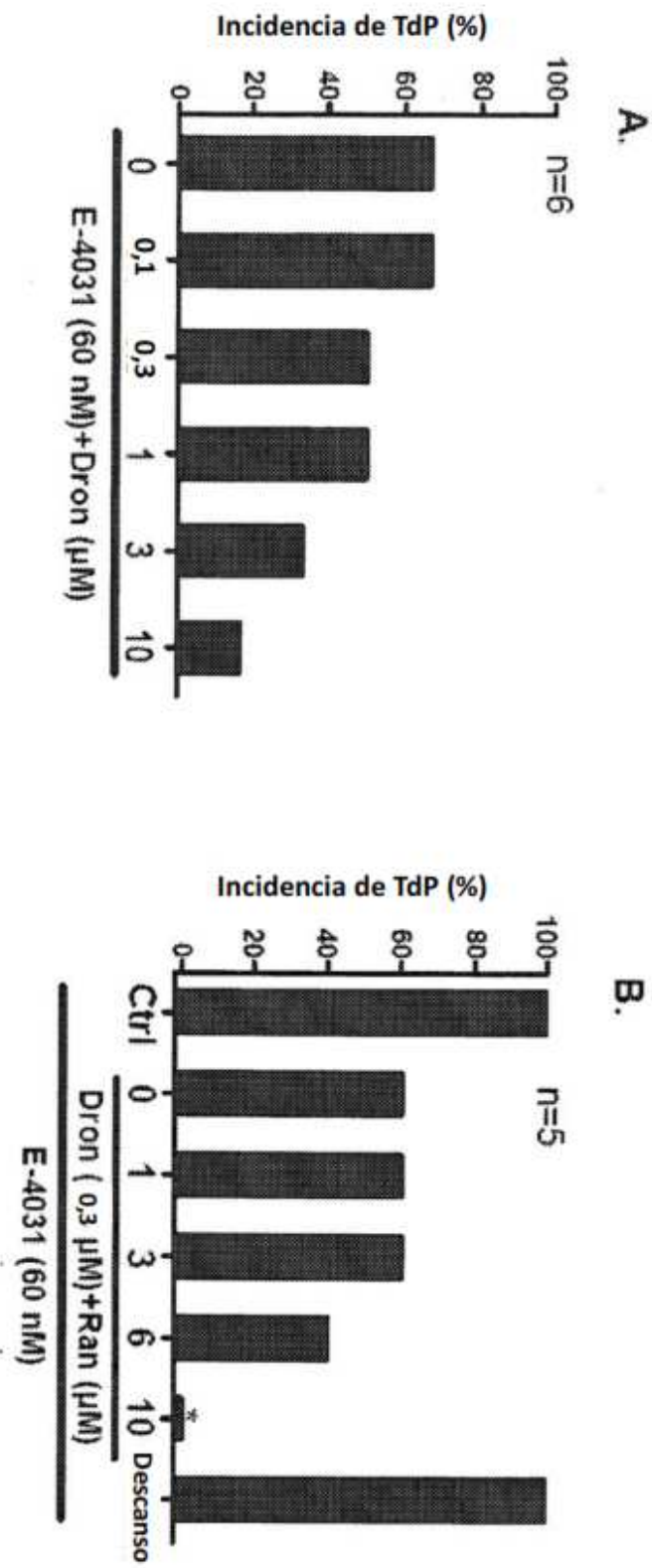


Figura 17

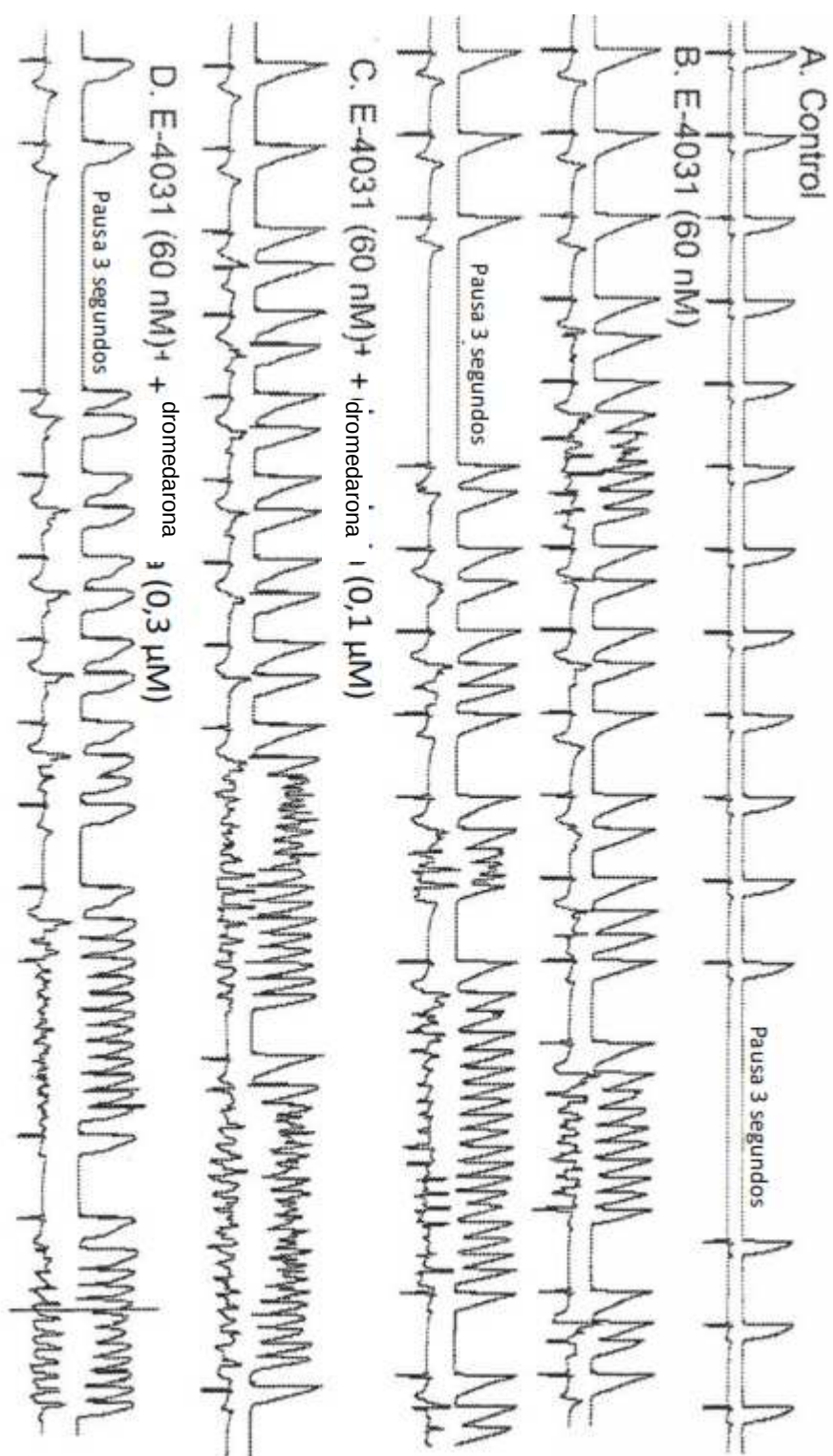


Figura 18

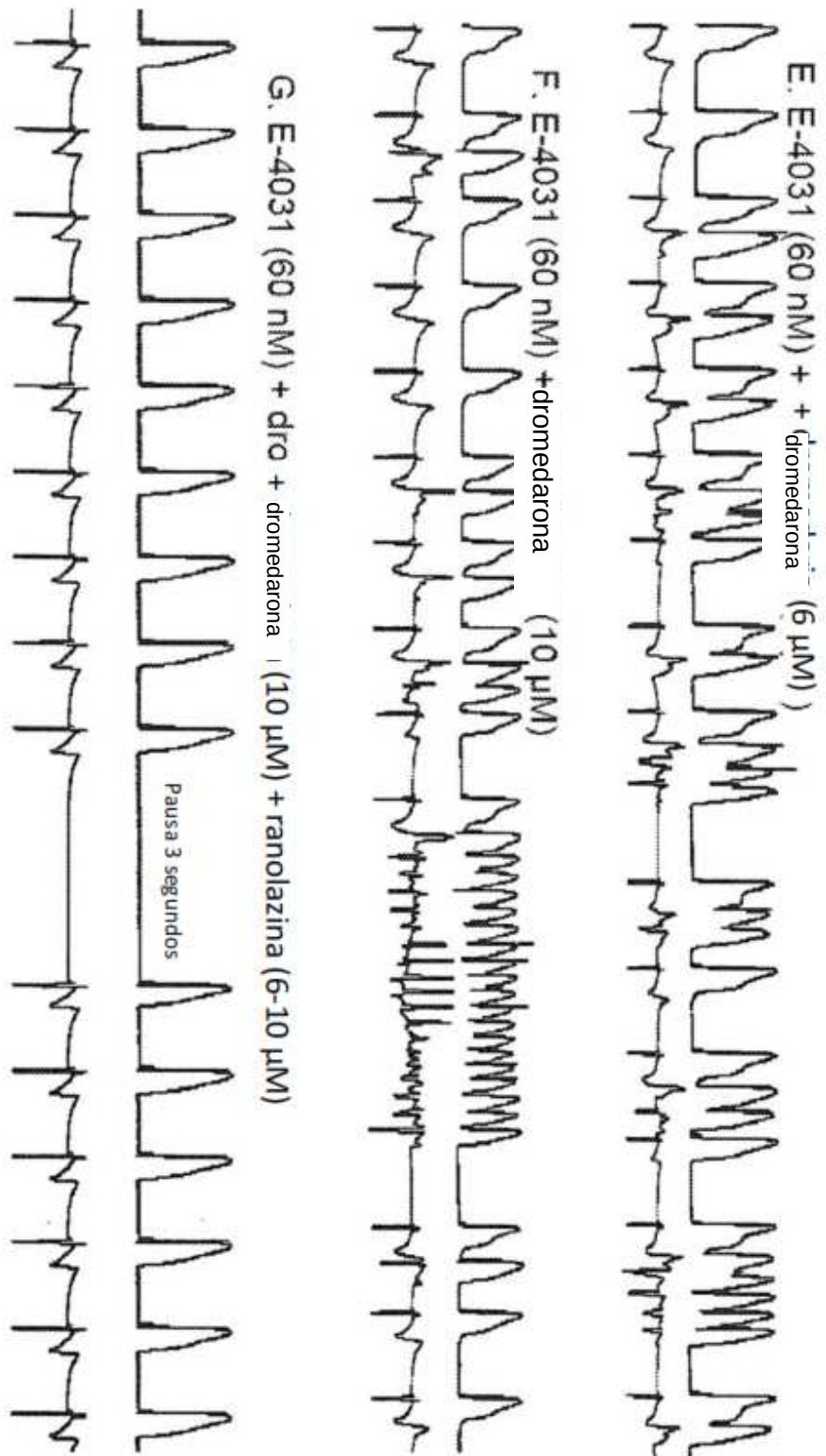


Figura 19

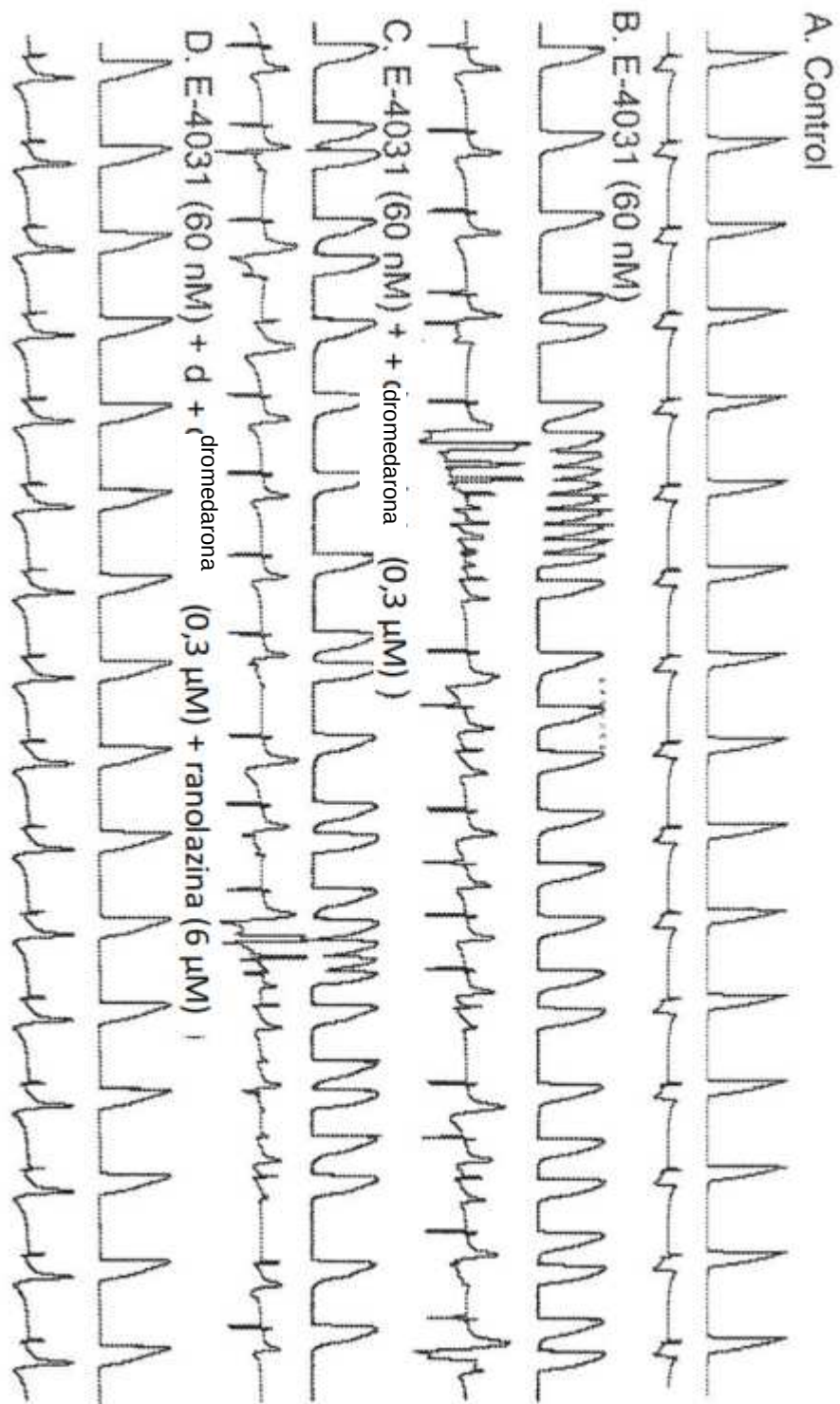


Figura 20

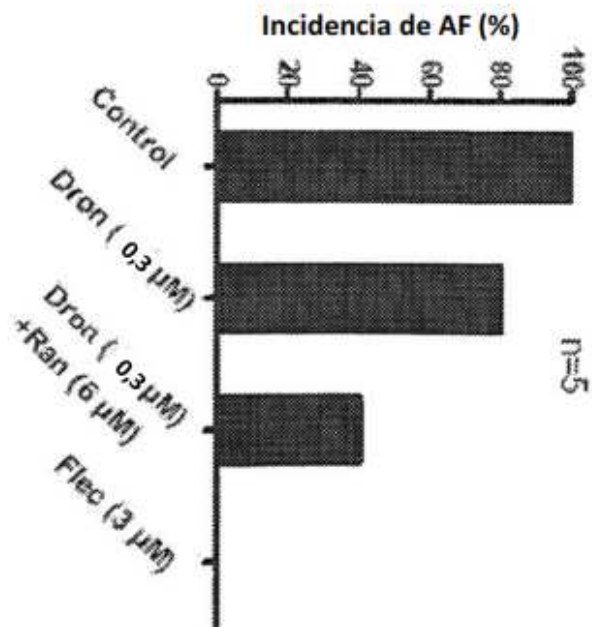
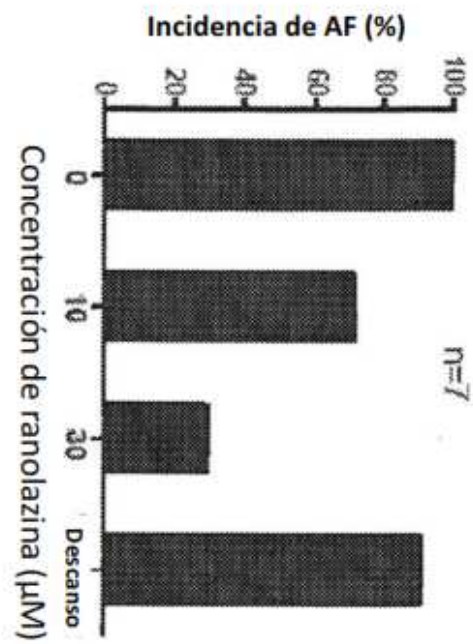


Figura 21

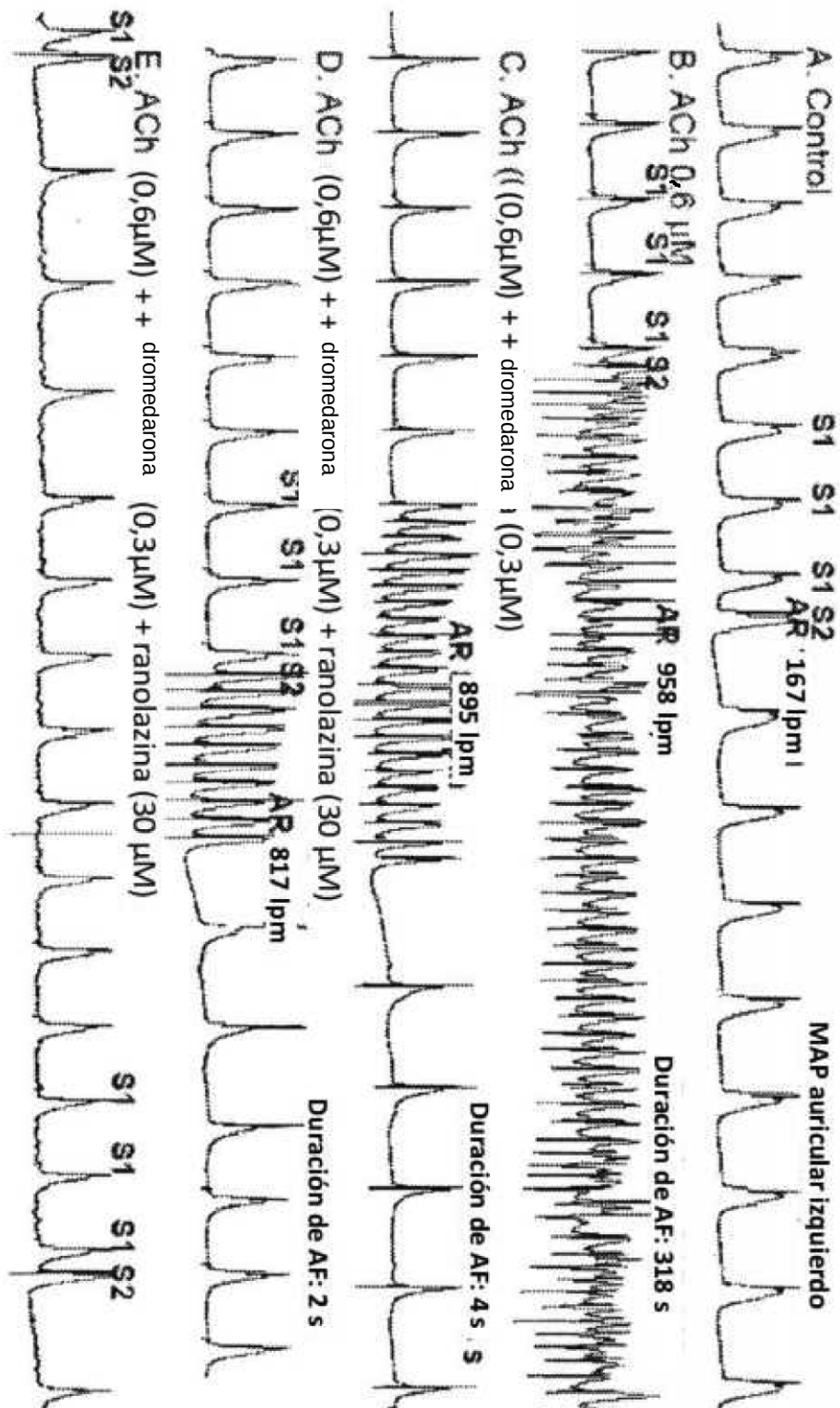


Figura 22

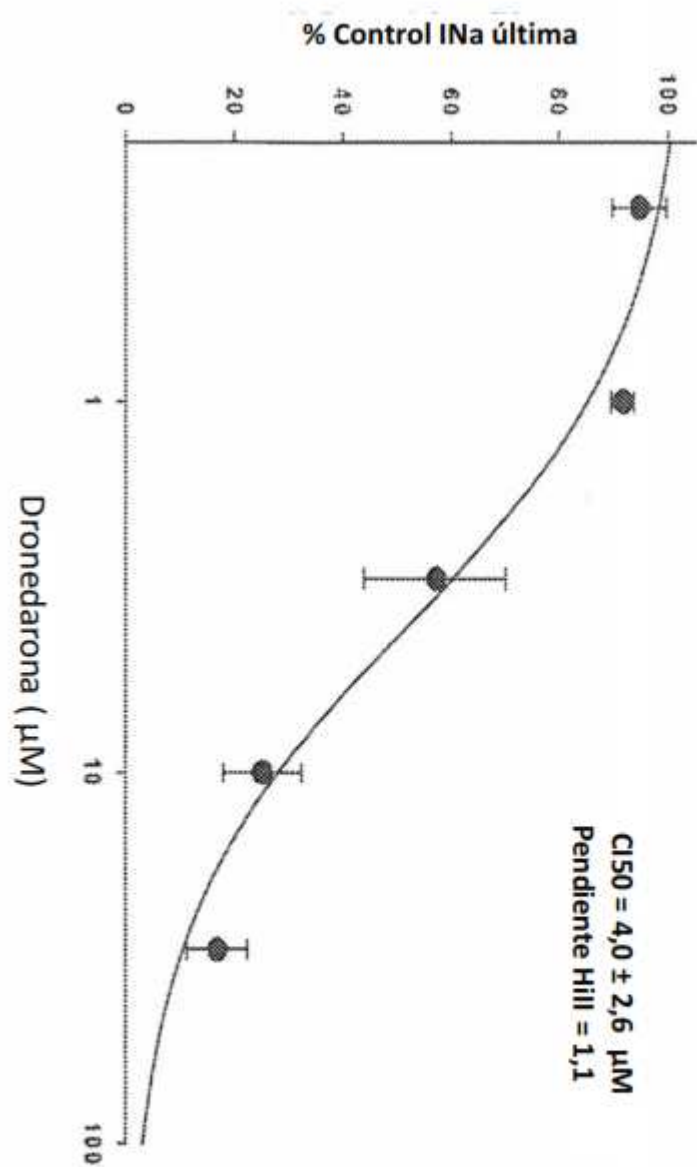


Figura 23

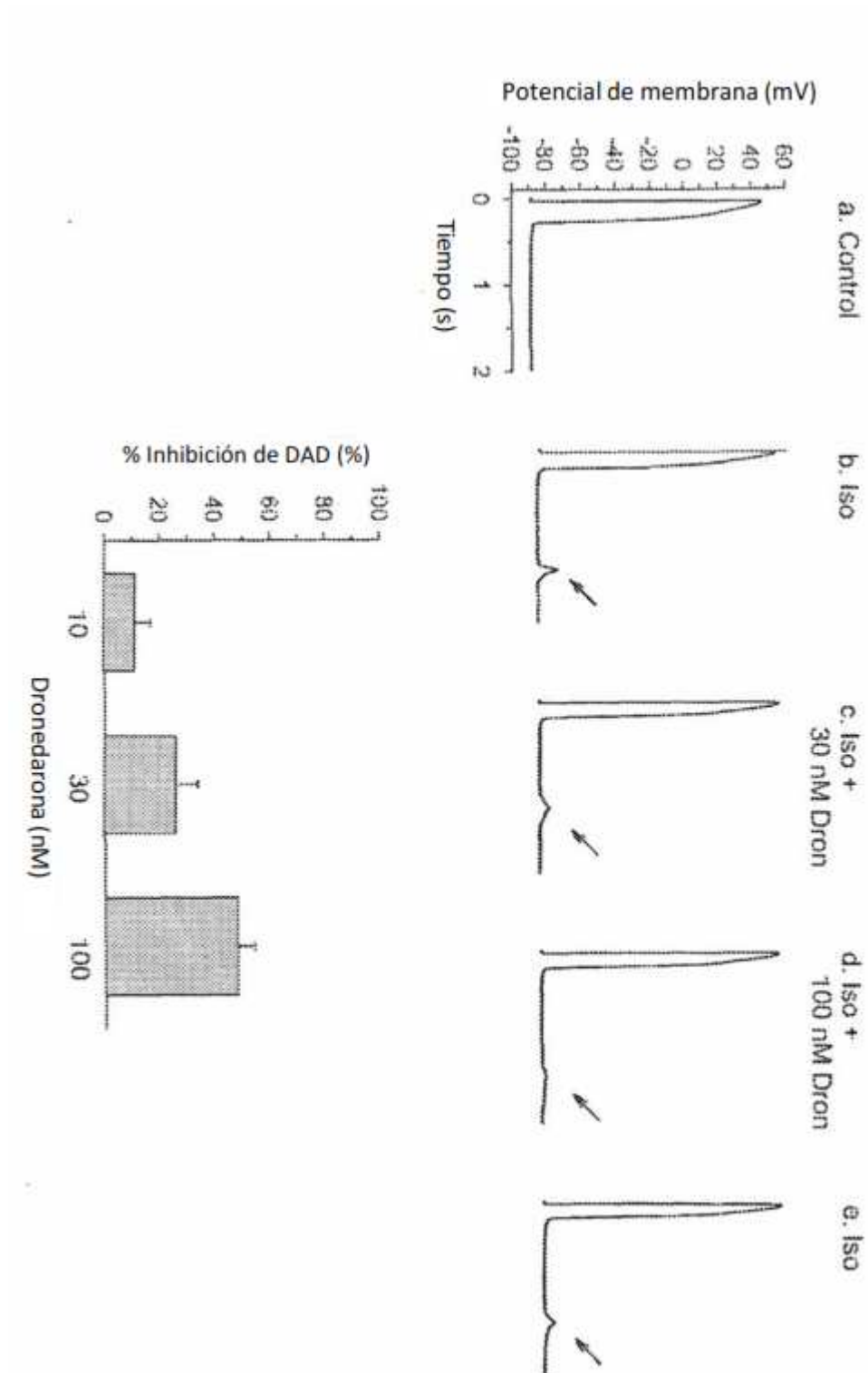


Figura 24

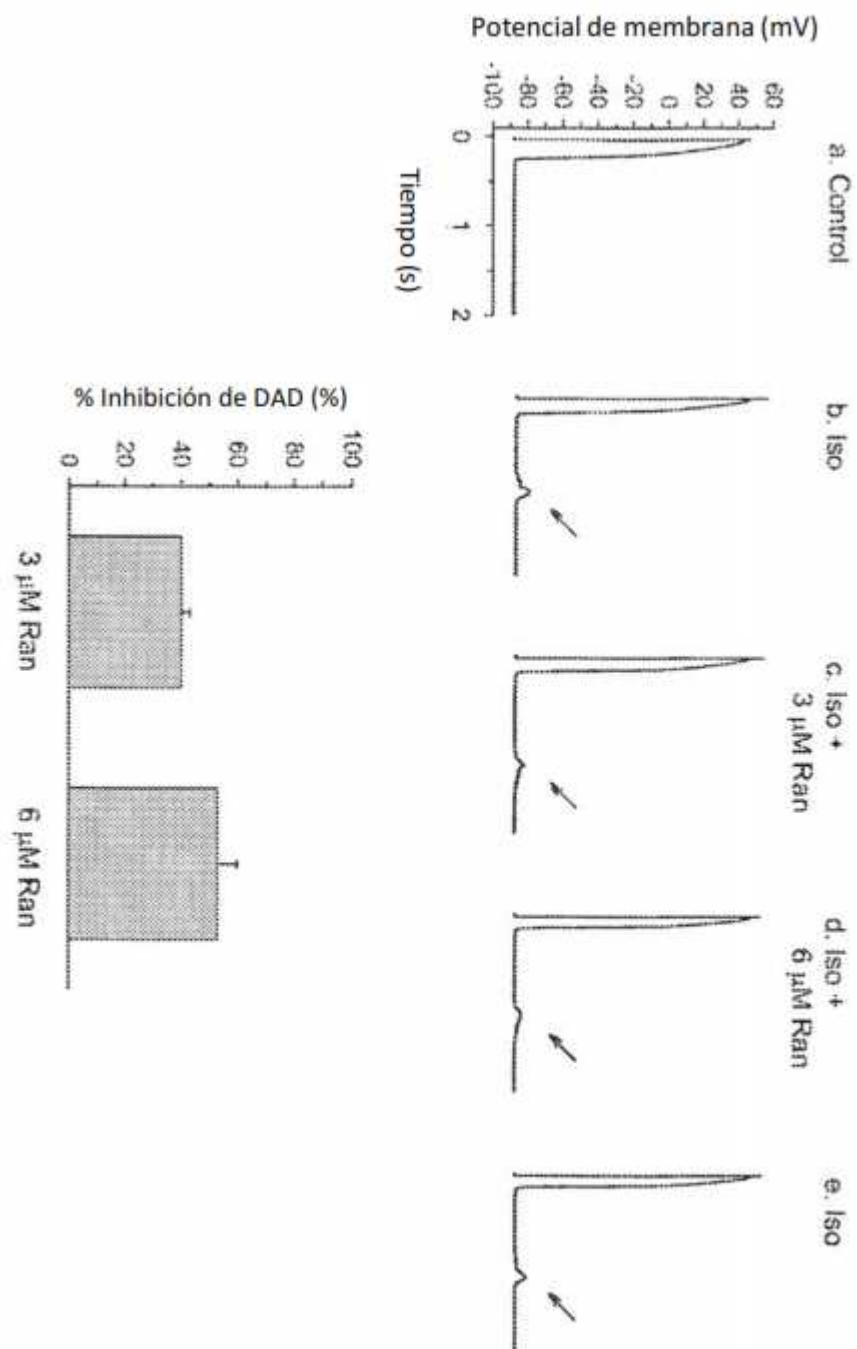


Figura 25

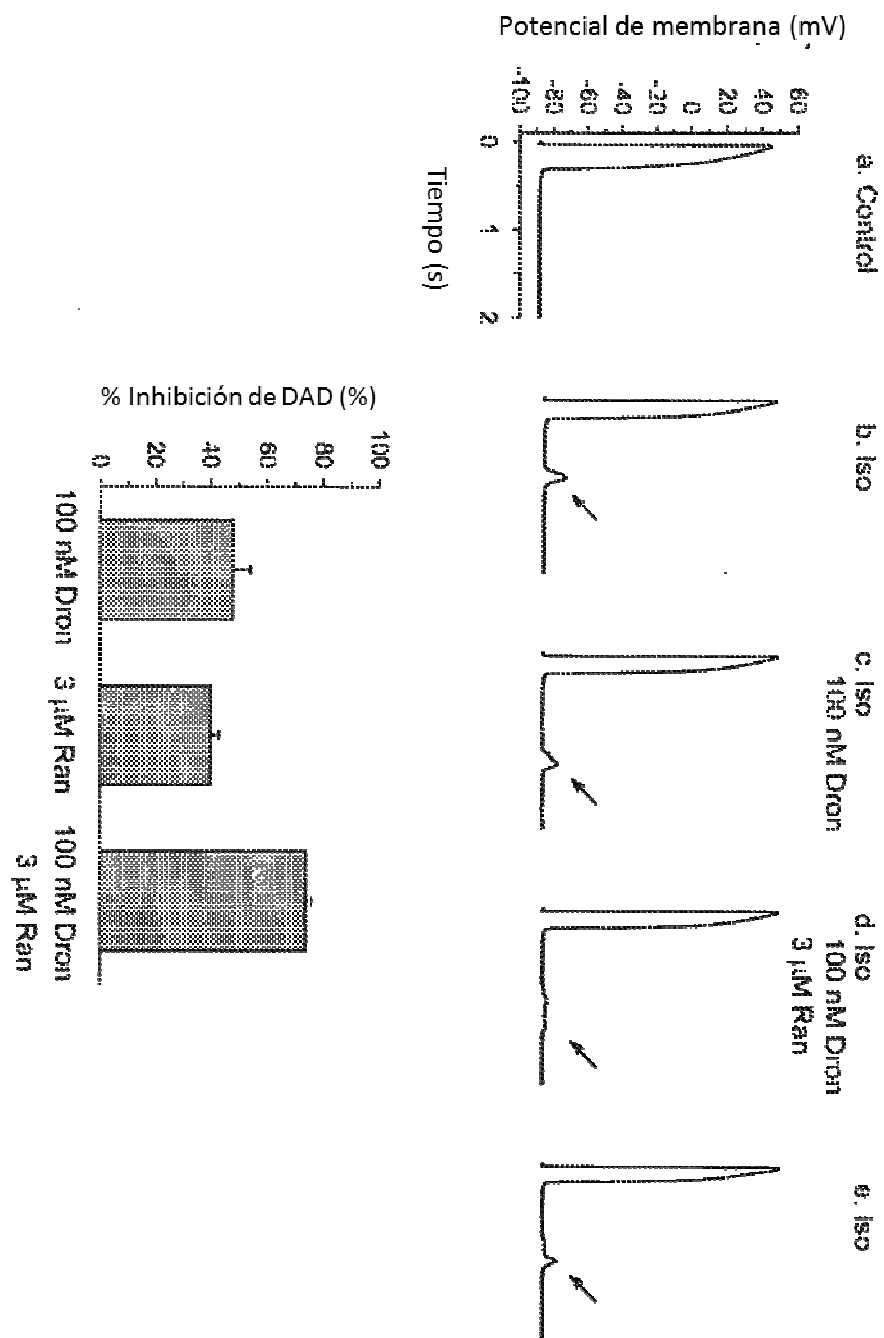


Figura 26