

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 805 341**

51 Int. Cl.:

A61K 31/166 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
A61P 9/06 (2006.01)
A61K 31/495 (2006.01)
A61K 31/4458 (2006.01)
A61K 31/444 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **13.06.2013 PCT/DK2013/000040**

87 Fecha y número de publicación internacional: **19.12.2013 WO13185764**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.06.2013 E 13732817 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.04.2020 EP 2861254**

54 Título: **Composiciones farmacéuticas para terapia de combinación**

30 Prioridad:

13.06.2012 DK 201270325

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

11.02.2021

73 Titular/es:

**ACESION PHARMA APS (100.0%)
 Ole Maaløes Vej 3
 2200 Copenhagen N, DK**

72 Inventor/es:

**GRUNNET, MORTEN;
 SØRENSEN, ULRIK SVANE;
 BENTZEN, BO HJORTH y
 DINESS, JONAS GOLDIN**

74 Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 805 341 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

Composiciones farmacéuticas para terapia de combinación

5 Campo técnico

Esta invención se refiere al uso de composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad terapéuticamente efectiva de un inhibidor del canal de sodio, en combinación con un inhibidor del canal de potasio (SK, por sus siglas en inglés) activado por calcio de pequeña conductancia, para el tratamiento de arritmias cardíacas.

10

Antecedentes

15 El corazón es un músculo, que bombea la sangre en la circulación al contraerse 1-3 veces por segundo. La palpitación es causada por la contracción simultánea de las células musculares cardíacas individuales (miocitos cardíacos). La sincronización de la contracción celular se rige por el impulso cardíaco eléctrico (el potencial de acción cardíaca), que se genera en las células marcapasos del nodo sinusal y se propaga rápidamente sobre el corazón a través de un sistema de conducción específico.

20 Las alteraciones en la generación del impulso y la conducción del impulso pueden ocurrir como consecuencia de una enfermedad, un tratamiento farmacológico o desequilibrios electrolíticos. Tales alteraciones en el impulso se denominan arritmia o disritmia y pueden provocar malestar, embolia, síncope o muerte súbita. En su forma más simple, una arritmia cubre todo diferente de un ritmo sinusal cardíaco normal. Las alteraciones pueden cubrir cualquiera desde palpitaciones simples hasta fibrilación ventricular devastadora, incluidas bradicardia y taquicardia.

25 A nivel molecular, un grupo de proteínas llamadas canales iónicos subyacen a los eventos eléctricos en el corazón, ya que son capaces de conducir corrientes eléctricas a través de la membrana celular. Por lo tanto, los diferentes tipos de canales iónicos son instrumentales en la generación y conducción del potencial de acción cardíaca, en la regulación de la frecuencia cardíaca por el sistema nervioso autónomo y en el proceso contráctil en las células cardíacas individuales. Por lo tanto, los diferentes tipos de canales iónicos son objetivos evidentes para los fármacos cardíacos antiarrítmicos, y muchos fármacos antiarrítmicos en el mercado ejercen su efecto al interactuar con los canales iónicos.

35 Los fármacos antiarrítmicos generalmente se dividen en cuatro clases principales de acuerdo con la denominada clasificación de Singh Vaughan Williams: Todos los compuestos de Clase I inhiben el canal de sodio dependiente de voltaje cardíaco. Algunos compuestos de Clase I tienen efectos adicionales que influyen en el potencial de acción cardíaca, al ser la base para una subdivisión adicional en tres subclases:

Los compuestos de Clase IA son inhibidores de canales de sodio tal como la Quinidina, la Procainamida o la Disopiramida, que prolongan el potencial de acción;

Los compuestos de Clase IB son inhibidores de canales de sodio, tal como la Lidocaína, la Mexiletina, la Tocainida o la Fenitoína, que acortan el potencial de acción; y

40 Los compuestos de Clase IC son inhibidores de canales de sodio, tal como la Flecaínida, la Moricizina o la Propafenona, que no cambian la duración del potencial de acción.

Los compuestos de Clase I interactúan con el canal de sodio durante su estado abierto o inactivado y se disocian de los canales durante su estado cerrado (durante la diástole). La tasa de disociación determina si muestran una inhibición del canal dependiente de la frecuencia. Algunos de los compuestos de Clase I también inhiben los subtipos de canales permeables al potasio o al calcio además de su efecto inhibitorio de canales de sodio.

45 Los compuestos de Clase II son inhibidores de los receptores adrenérgicos β e incluyen fármacos como Atenolol, Metoprolol, Timolol o Propranolol. Los inhibidores de los receptores adrenérgicos β pueden ser selectivos para los receptores β_1 cardíacos o tener afinidad por los receptores β_1 así como también β_2 . Algunos de los compuestos también tienen un efecto intrínseco de estimulación β .

50 Los compuestos de Clase III son inhibidores de canales de potasio tal como la Amiodarona, la Dronedarona, el Sotalol, la Ibutilida y la Dofetilida, que prolongan el potencial de acción.

Los compuestos de Clase IV son inhibidores de canales de calcio tipo L, tal como Verapamilo.

55 Los canales de potasio (SK) activados por calcio de pequeña conductancia pertenecen a la familia de canales de K^+ activados por Ca^{2+} . Se han clonado tres subtipos de canales SK: Los SK1, SK2 y SK3 (correspondientes a KCNN1-3 mediante el uso de la nomenclatura genómica). La actividad de estos canales está determinada por la concentración de calcio intracelular libre ($[Ca^{2+}]_i$) a través de calmodulina que se une constitutivamente a los canales. Los canales SK están estrictamente regulados por la $[Ca^{2+}]_i$ en el intervalo fisiológico cerrado de $[Ca^{2+}]_i$ hasta alrededor de $0,1 \mu M$ pero completamente activado a una $[Ca^{2+}]_i$ de $1 \mu M$. Al ser selectivo para el potasio, los canales SK abiertos o activos tienen una influencia hiperpolarizante en el potencial de membrana de la célula. Los canales SK se expresan ampliamente en el sistema nervioso central (SNC) y en el tejido periférico.

65 La acción hiperpolarizante de los canales SK activos juega un papel importante en el control del patrón de disparo y la excitabilidad de las células excitables. Los inhibidores de canales SK como apamina y *N*-metil bicuculina, se ha demostrado que aumentan la excitabilidad, mientras que el abridor, 1-EBIO, sea capaz de reducir la actividad eléctrica. En células no excitables, donde la cantidad de flujo de Ca^{2+} a través de las vías independientes de voltaje es altamente

sensible al potencial de membrana, una activación de los canales SK aumentará la fuerza impulsora, mientras que un inhibidor de los canales SK tendrá un efecto despolarizante y, por lo tanto, disminuirá la fuerza impulsora del calcio.

5 Un inhibidor del canal SK es un agente farmacéutico que perjudica la conducción de iones potasio (K^+) a través de los canales de K^+ de pequeña conductancia activados por Ca^{2+} . El deterioro puede obtenerse por cualquier reducción en la corriente resultante de, por ejemplo, una inhibición directa de la conducción de iones para la prevención de uniones a Ca^{2+} , que es una solicitud obligatoria para la activación del canal, o una reducción en la sensibilidad al calcio.

10 Se puede encontrar una revisión de los canales SK y los moduladores de canales SK en Wulff H y otros: "Modulators of Small- and Intermediate-Conductance Calcium-Activated Potassium Channels and their Therapeutic Indications", Current Medicinal Chemistry 2007 14 1437-1457; y en Liegeois J-F y otros: "Modulation of small conductance calcium-activated potassium (SK) channels: a new challenge in medicinal chemistry", Current Medicinal Chemistry 2003 10 625-647.

15 En base al importante papel de los canales SK en la vinculación a la $[Ca^{2+}]_i$ y al potencial de membrana, los canales SK son objetivos interesantes para el desarrollo de nuevos agentes terapéuticos, y el potencial de los inhibidores de los canales SK para su usar en el tratamiento antiarrítmico se ha establecido recientemente, véase, por ejemplo, Nattel S; J. Physiol. 2009 587 1385-1386; Diness JG, Sørensen US, Nissen JD, Al-Shahib B, Jespersen T, Grunnet M, Hansen RS; Circ. Arrhythm. Electrophysiol. 2010 3 380-90; y Diness y otros; Hypertension 2011 57 1129-1135.

20 El documento WO 2006/013210 describe ciertos derivados de 2-amino benzimidazol y su uso como moduladores de los canales de potasio de pequeña conductancia activados por calcio.

Sumario de la invención

25 La presente invención se basa en el descubrimiento de que una combinación de dos fármacos antiarrítmicos diferentes, que pertenecen a clases separadas y que representan diferentes modos de acción, ofrecen ciertas ventajas en comparación con la monoterapia convencional de cualquiera de los compuestos. El efecto beneficioso puede atribuirse a la posibilidad de lograr un efecto terapéutico cuando se administra una dosis o concentración de los dos fármacos antiarrítmicos que no darían un efecto terapéutico si cualquiera de los fármacos se administrara en la misma dosis como monoterapia. También puede surgir un efecto beneficioso si uno o ambos fármacos se administran en una dosis terapéutica y el efecto terapéutico es mayor que el efecto aditivo previsto esperado si se administran en monoterapia. En el caso donde se obtiene un efecto terapéutico con dosis más bajas que las que de cualquier otra manera se requerirían para obtener un efecto similar, se aumentará la ventana hacia los efectos adversos. Esto sería un beneficio importante ya que muchos de los fármacos antiarrítmicos actuales tienen riesgo de efectos secundarios graves relacionados con la dosis.

Por lo tanto, en un primer aspecto, la invención proporciona una combinación de

40 (i) un inhibidor del canal de potasio (SK) activado por calcio de pequeña conductancia, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este; y

(ii) un compuesto seleccionado de

N-(2,6-dimetilfenil)-2-[4-[2-hidroxi-3-(2-metoxifenoxi)-propil]piperazin-1-il]acetamida,

(3*R*)-1-[(1*R*,2*R*)-2-[2-(3,4-dimetoxifenil)etoxi]ciclohexil]piperolidin-3-ol,

1-[2-[bis(4-fluorofenil)metoxi]etil]-4-(3-fenilpropil)piperazina,

2-butil-3-benzofuranilo 4-[2-(dietilamino)-etoxi]-3,5-diyodofenilcetona,

45 *N*-{2-butil-3-[4-(3-dibutilaminopropoxi)benzoil]benzofuran-5-il}metanosulfonamida,

N-[4-[2-[2-[4-(metanosulfonamido)fenoxi]etil-metilamino]etil]fenil]-metanosulfonamida,

N-[4-[4-[etil(heptil)amino]-1-hidroxibutil]fenil]metanosulfonamida,

N-[4-[1-hidroxi-2-(propan-2-ilamino)etil]fenil]metanosulfonamida, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este,

50 para usar como un medicamento.

En una modalidad, el compuesto se selecciona de dihidrocloruro de Ranolazina, hidrocloreuro de Vernakalant, dihidrocloruro de Vanoxerina, hidrocloreuro de Vanoxerina, hidrocloreuro de Amiodarona, hidrocloreuro de Dronedarona, Dofetilida, fumarato de Ibutilida e hidrocloreuro de Sotalol.

55 En una modalidad adicional, el compuesto es dihidrocloruro de Ranolazina.

En otra modalidad adicional, el inhibidor del canal de potasio (SK) activado por calcio de pequeña conductancia es un modulador negativo de SK. En otra modalidad, el inhibidor del canal de potasio (SK) activado por calcio de pequeña conductancia es un bloqueador de poros del canal SK.

En un segundo aspecto, la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende la combinación de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-5.

65 En un tercer aspecto, la invención se refiere a la combinación de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-5 para usar como un medicamento para el tratamiento de una enfermedad, trastorno o afección cardíaca asociada con un

5 ritmo anormal del corazón seleccionado de arritmia cardíaca, arritmia auricular, arritmia ventricular, fibrilación auricular, fibrilación ventricular, taquicardia, taquicardia auricular, taquicardia ventricular y bradiarritmias. En una modalidad, la enfermedad, trastorno o afección cardíaca asociada con un ritmo anormal del corazón es fibrilación auricular. En una modalidad más específica, la combinación es útil para el tratamiento de la fibrilación auricular mediante cardioversión aguda al ritmo sinusal normal. En otra modalidad, la combinación es útil para el tratamiento de la fibrilación auricular mediante el mantenimiento del ritmo sinusal normal y al evitar o reducir la aparición de nuevos episodios de fibrilación auricular.

10 En un cuarto aspecto, la presente invención se refiere a un estuche de partes que comprenden al menos dos formas de dosificación unitarias separadas (A) y (B), en donde
 (A) comprende un compuesto seleccionado de
 N-(2,6-dimetilfenil)-2-[4-[2-hidroxi-3-(2-metoxifenoxi)-propil]piperazin-1-il]acetamida,
 (3R)-1-[(1R,2R)-2-[2-(3,4-dimetoxifenil)etoxi]ciclohexil]pirrolidin-3-ol,
 15 1-[2-[bis(4-fluorofenil)metoxi]etil]-4-(3-fenilpropil)piperazina,
 2-butil-3-benzofuranilo 4-[2-(dietilamino)-etoxi]-3,5-diiodofenilcetona,
 N-{2-butil-3-[4-(3-dibutilaminopropoxi)benzoil]benzofuran-5-il}metanosulfonamida,
 N-[4-[2-[2-[4-(metanosulfonamido)fenoxi]etil-metilamino]etil]fenil]-metanosulfonamida,
 N-[4-[4-[etil(heptil)amino]-1-hidroxibutil]fenil]metanosulfonamida, y
 N-[4-[1-hidroxi-2-(propan-2-ilamino)etil]fenil]metanosulfonamida;
 20 y
 (B) comprende un inhibidor del canal de potasio (SK) activado por calcio de pequeña conductancia, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este; y opcionalmente
 (C) instrucciones para la administración simultánea, secuencial o separada del compuesto de (A) y el inhibidor del canal de potasio (SK) activado por calcio de pequeña conductancia de (B), a un paciente que lo necesite.

25 Otros objetos de la invención serán evidentes para los expertos en la técnica a partir de la siguiente descripción detallada y ejemplos.

30 Descripción detallada de la invención

Definiciones

35 El término "tratamiento" y "tratar" como se usa en la presente descripción significa el manejo y cuidado de un paciente para el propósito de combatir una afección, tal como una enfermedad o trastorno. El término tiene la intención de incluir el espectro completo de tratamientos para una afección dada de la cual el paciente sufre, como la administración del compuesto activo para aliviar los síntomas o complicaciones, para retrasar la progresión de la enfermedad, trastorno o afección, para aliviar o mitigar los síntomas y complicaciones, y/o curar o eliminar la enfermedad, trastorno o afección, así como también prevenir la afección, en donde la prevención debe entenderse como el manejo y cuidado de un paciente con el fin de combatir la enfermedad, afección o trastorno e incluye la administración de los compuestos activos para prevenir la aparición de los síntomas o complicaciones. El paciente a tratar es preferentemente un mamífero; en particular un ser humano, pero también puede incluir animales, como perros, gatos, vacas, caballos, ovejas y cerdos.

45 En el presente contexto, el término "sal farmacéuticamente aceptable" pretende indicar sales que no son perjudiciales para el paciente. Dichas sales incluyen sales de adición ácidas farmacéuticamente aceptables, sales metálicas farmacéuticamente aceptables, sales de amonio y amonio alquilado. Las sales de adición ácidas incluyen sales de ácidos inorgánicos, así como también ácidos orgánicos. Ejemplos representativos de ácidos inorgánicos adecuados incluyen ácidos clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, fosfórico, sulfúrico, nítrico, y similares. Ejemplos representativos de ácidos orgánicos adecuados incluyen ácidos fórmico, acético, tricloroacético, trifluoroacético, propiónico, benzoico, cinámico, cítrico, fumárico, glicólico, láctico, maleico, málico, malónico, mandélico, oxálico, pícrico, pirúvico, salicílico, succínico, metanosulfónico, etanosulfónico, tartárico, ascórbico, pamoico, bismetilen salicílico, etanodisulfónico, glucónico, citracónico, aspártico, esteárico, palmítico, EDTA, glicólico, p-aminobenzoico, glutámico, bencenosulfónico, p-toluenosulfónico y similares. Otros ejemplos de sales de adición de ácido inorgánico u orgánico farmacéuticamente aceptables incluyen las sales farmacéuticamente aceptables enumeradas en J. Pharm. Sci. 66, 2, (1977) la cual se incorpora en la presente descripción como referencia. Los ejemplos de sales metálicas incluyen sales de litio, sodio, potasio, magnesio y similares. Los ejemplos de sales de amonio y amonio alquilado incluyen sales de amonio, metilamonio, dimetilamonio, trimetilamonio, etilamonio, hidroxietilamonio, dietilamonio, butilamonio, tetrametilamonio y similares.

60 En el presente contexto, el término "un solvato" pretende significar solvatos tal como lo entendido por una persona experta en la técnica, tales solvatos pueden seleccionarse sin limitación de solventes orgánicos y solventes inorgánicos, tales como agua, por ejemplo, un mono- o hemihidrato.

65 Cuando se hace referencia a una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este, se entiende que incluye un compuesto como una sal, un compuesto como un solvato y un compuesto como una sal y un solvato.

Una "cantidad terapéuticamente efectiva" de un compuesto o combinación de compuestos como se usa en la presente descripción significa una cantidad suficiente para curar, mitigar o detener parcialmente las manifestaciones clínicas de una enfermedad dada y sus complicaciones. Una cantidad adecuada para conseguir esto se define como una "cantidad terapéuticamente efectiva". Cantidades efectivas para cada propósito dependerán de la gravedad de la enfermedad o
 5 daño así como también del peso y estado general del sujeto. Se debe entender que la determinación de una dosificación apropiada puede lograrse mediante el uso de experimentación de rutina, al construir una matriz de valores y probar diferentes puntos en la matriz, todo lo cual está dentro de las habilidades ordinarias de un médico o veterinario capacitado.

10 Cuando se usa una "cantidad efectiva" en la presente descripción, se pretende que signifique una cantidad de un compuesto que sea más baja que la cantidad terapéuticamente efectiva, pero donde la cantidad efectiva de un compuesto en combinación con la cantidad efectiva de otro compuesto como se describe en la presente descripción significa que las cantidades combinadas conducen a una cantidad terapéuticamente efectiva.

15 La administración de composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención puede ser a través de varias vías de administración, por ejemplo, lingual, sublingual, bucal, en la boca, oral, en el estómago e intestino, nasal, pulmonar, por ejemplo, a través de los bronquiolos y alvéolos o su combinación, epidérmica, dérmica, transdérmica, vaginal, rectal, ocular, por ejemplo, a través de la conjuntiva, uretral, parenteral, por ejemplo, intravenosa, o a través de un dispositivo impregnado o recubierto tal como un stent, etc. a pacientes que necesitan dicho tratamiento.

20 Cuando se administra por separado, el inhibidor del canal SK puede administrarse antes que la otra sustancia farmacológica antiarrítmica o, alternativamente, esta última puede administrarse antes del inhibidor del canal SK. Alternativamente, el inhibidor del canal SK y la otra sustancia farmacológica antiarrítmica pueden administrarse al mismo tiempo.

25 Las composiciones de la actual invención pueden administrarse en varias formas de dosificación, por ejemplo, como soluciones, suspensiones, emulsiones, microemulsiones, emulsiones múltiples, espumas, ungüentos, pastas, yesos, pomadas, tabletas, tabletas recubiertas, enjuagues, cápsulas, por ejemplo, cápsulas de gelatina dura y cápsulas de gelatina blanda, supositorios, cápsulas rectales, gotas, geles, atomizadores, polvos, aerosoles, inhalantes, gotas para los ojos, pomadas oftálmicas, enjuagues oftálmicos, pesarios vaginales, anillos vaginales, pomadas vaginales, solución para
 30 inyección, soluciones transformadoras in situ, por ejemplo, gelificación in situ, colocación in situ, precipitación in situ, cristalización in situ, solución de infusión, e implantes.

Las composiciones de la actual invención son útiles en la composición de sólidos, semisólidos, polvo y soluciones para la administración pulmonar de compuestos para uso de la invención, mediante el uso de, por ejemplo, un inhalador de dosis fija, un inhalador de polvo seco y un nebulizador, todos ellos dispositivos bien conocidos para los expertos en la técnica.

35 La administración parenteral puede realizarse por inyección subcutánea, intramuscular, intraperitoneal o intravenosa por medio de una jeringa, opcionalmente una jeringa similar a una pluma. Alternativamente, la administración parenteral puede realizarse por medio de una bomba de infusión. Una opción adicional es una composición que puede ser una solución o suspensión para la administración de compuestos para uso de la invención en forma de un atomizador nasal o pulmonar. Como aún una opción adicional, las composiciones farmacéuticas que contienen los compuestos para uso de la invención pueden adaptarse, además, a la administración transdérmica, por ejemplo, mediante inyección sin aguja o desde un parche, opcionalmente un parche iontoforético, o administración transmucosal, por ejemplo, bucal.

40 En el presente contexto, el término "adyuvantes, excipientes, portadores y/o diluyentes" es entendido por una persona experta en la técnica de hacer composiciones farmacéuticas o veterinarias y significa cualquier material, que es inerte en el sentido de que sustancialmente no tiene ningún efecto terapéutico y/o profiláctico per se. Dichos adyuvantes, excipientes, portadores y/o diluyentes pueden añadirse con el fin de hacer posible obtener una composición farmacéutica, que tenga propiedades técnicas aceptables.

50 Agentes de bloqueo de canales de sodio

Los inhibidores de canales de sodio son agentes farmacéuticos que perjudican la conducción de iones sodio (Na^+) a través de canales de sodio. El deterioro puede obtenerse mediante la reducción de la corriente máxima, una reducción de la corriente tardía o una combinación de ambas. Además, la inhibición puede ejercer una dependencia de uso que es más efectiva a alta frecuencia, ejemplificada por ser más eficaz a una frecuencia de latidos cardíacos alta o por dependencia de uso invertido que es más eficaz a una frecuencia de latidos cardíacos baja. Los inhibidores pueden ser bloqueadores de poros (denominados en la presente descripción como bloqueador de poros del canal de sodio) o moduladores negativos (denominados en la presente descripción como un modulador negativo del canal de sodio) y la cinética de unión al canal puede presentar velocidades de activación y desactivación rápidas o lentas, un fenómeno que ha guiado la subdivisión tradicional de los agentes antiarrítmicos cardíacos de Clase I. Los inhibidores de los canales de Na^+ también pueden ser dependientes del estado, ya que la eficacia fisiológica depende del potencial de membrana y del intervalo entre tiempos entre los potenciales de acción concomitantes (denominados en la presente descripción como inhibidor del canal de sodio dependiente del estado).

65

En una modalidad de cualquiera de los aspectos como se describió anteriormente, el inhibidor del canal de sodio, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este, se selecciona de bloqueadores de poros del canal de sodio, moduladores negativos del canal de sodio o inhibidores del canal de sodio dependientes del estado.

- 5 Dicho inhibidor del canal de sodio puede seleccionarse entre un fármaco antiarrítmico de Clase IA, un fármaco antiarrítmico de Clase IB o un fármaco antiarrítmico de Clase IC.

Otro fármaco antiarrítmico útil

- 10 Además de los fármacos antiarrítmicos de Clase IA, IB y IC descritos anteriormente útiles en combinación con un inhibidor del canal de potasio (SK) activado por calcio de pequeña conductancia, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este como se describe en la presente descripción, algunos fármacos antiarrítmicos adicionales se cree que tiene propiedades beneficiosas similares a aquellas descritas para los fármacos antiarrítmicos de Clase IA, IB y IC, en combinación con un inhibidor del canal de potasio (SK) activado por calcio de pequeña conductancia, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este como se describe en la presente descripción.

Los fármacos antiarrítmicos adecuados son

- Dihidrocloruro de Ranolazina
 20 *Dihidrocloruro de N*-(2,6-dimetilfenil)-2-[4-[2-hidroxi-3-(2-metoxifenoxi)-propil]piperazin-1-il]acetamida;
 Hidrocloruro de Vernakalant
 hidrocloruro de (3*R*)-1-((1*R*,2*R*)-2-[2-(3,4-dimetoxifenil)etoxi]ciclohexil)pirrolidin-3-ol;
 Dihidrocloruro de Vanoxerina
 Dihidrocloruro de 1-[2-[bis(4-fluorofenil)metoxi]etil]-4-(3-fenilpropil)piperazina; hidrocloruro de Vanoxerina
 Hidrocloruro de 1-[2-[bis(4-fluorofenil)metoxi]etil]-4-(3-fenilpropil)piperazina; hidrocloruro de Amiodarona
 25 Hidrocloruro de 2-butil-3-benzofuranilo 4-[2-(dietilamino)-etoxi]-3,5diyodofenilcetona;
 Hidrocloruro de Dronedarona
 Hidrocloruro de N-{2-butil-3-[4-(3-dibutilaminopropoxi)benzoil]benzofuran-5-il}metanosulfonamida;
 Dofetilida
 N-[4-[2-[2-[4-(metanosulfonamido)fenoxi]etil-metilamino]etil]fenil] metanosulfonamida;
 30 Fumarato de Ibutilida
 Fumarato de N-[4-[4-[etil(heptil)amino]-1-hidroxibutil]fenil]metanosulfonamida; e hidrocloruro de Sotalol
 Hidrocloruro de N-[4-[1-hidroxi-2-(propan-2-ilamino)etil]fenil]metanosulfonamida.

- 35 Por lo tanto, en una modalidad adicional, un inhibidor del canal de potasio (SK) activado por calcio de pequeña conductancia, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este, se combina con un fármaco antiarrítmico seleccionado de *N*-(2,6-dimetilfenil)-2-[4-[2-hidroxi-3-(2-metoxifenoxi)-propil]piperazin-1-il]acetamida; o un solvato o sal farmacéuticamente aceptable de este.

- 40 En otra modalidad adicional, el fármaco antiarrítmico se selecciona de (3*R*)-1-((1*R*,2*R*)-2-[2-(3,4-dimetoxifenil)etoxi]ciclohexil)pirrolidin-3-ol; o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este.

En una modalidad adicional, el fármaco antiarrítmico se selecciona de 1-[2-[bis(4-fluorofenil)metoxi]etil]-4-(3-fenilpropil)piperazina; o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este.

- 45 En otra modalidad adicional, el fármaco antiarrítmico se selecciona de 2-butil-3-benzofuranilo 4-[2-(dietilamino)-etoxi]-3,5diyodofenilcetona; o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este.

- 50 En una modalidad adicional, el fármaco antiarrítmico se selecciona de N-{2-butil-3-[4-(3-dibutilaminopropoxi)benzoil]benzofuran-5-il}metanosulfonamida; o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este.

En otra modalidad adicional, el fármaco antiarrítmico se selecciona de N-[4-[2-[2-[4-(metanosulfonamido)fenoxi]etil-metilamino]etil]fenil]-metanosulfonamida; o un solvato o sal farmacéuticamente aceptable de este.

- 55 En una modalidad adicional, el fármaco antiarrítmico se selecciona de fumarato de N-[4-[4-[etil(heptil)amino]-1-hidroxibutil]fenil]metanosulfonamida; o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este.

- 60 En otra modalidad adicional, el fármaco antiarrítmico se selecciona de hidrocloruro de N-[4-[1-hidroxi-2-(propan-2-ilamino)etil]fenil]metanosulfonamida; o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este.

Agentes de bloqueo SK

- 65 Un inhibidor del canal SK es un agente farmacéutico que perjudica la conducción de iones potasio (K⁺) a través de los canales de K⁺ de pequeña conductancia activados por Ca²⁺ de cualquiera de los subtipos de canales SK1, SK2 o SK3 codificados por los genes *KCNN1*, *KCNN2* o *KCNN3*. El deterioro puede obtenerse mediante cualquier reducción en la

corriente resultante de una inhibición directa de la conducción de iones para la prevención de uniones a Ca^{2+} , que es una solicitud obligatoria para la activación del canal (bloqueo del poro del canal SK), o una reducción en la sensibilidad al calcio. Una inhibición directa se ejemplifica mediante un bloqueador de poros (denominado en la presente descripción como un bloqueador de poros del canal SK) que interactúa con el poro del canal SK en un grado que impide la conducción de iones a través del canal. Los bloqueadores de poros pueden pertenecer a clases de toxinas, péptidos o pequeñas moléculas orgánicas. Un compuesto que reduce la sensibilidad al calcio del canal SK ejerce su modo de acción al reducir o prevenir la capacidad del Ca^{2+} para unirse a la calmodulina que está unida a los canales SK. Desde que la unión de Ca^{2+} a la calmodulina que está asociada a los canales SK es un requisito previo para la activación del canal SK, los compuestos que reducen o evitan esta unión se describen como moduladores negativos (denominados en la presente descripción como un modulador negativo de SK). Además, su efecto puede ser una interferencia directa con uniones a Ca^{2+} o indirecta a través de interacciones alostéricas negativas.

En una modalidad, el inhibidor del canal de potasio (SK) activado por calcio de pequeña conductancia se selecciona de un bloqueador de poros del canal SK. Los ejemplos típicos de tales bloqueadores de poros se seleccionan de N-(piridin-2-il)-4-(piridin-2-il)tiazol-2-amina, apamina, scilatoxina, leurotoxina, tubocurarina, meurotoxina, decualinio, bicuculina y 6,12,19,20,25,26-Hexahidro-5,27:13,18:21,24-trieteno-11,7-meteno-7H-dibenzo[b, η]-[1,5,12,16]tetraazaciclotricosina-5,13-diio (UCL-1684) o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este. Cada uno de estos bloqueadores de poros constituye modalidades individuales y puede combinarse con cualquiera de los fármacos antiarrítmicos descritos anteriormente.

En una modalidad adicional, el inhibidor del canal de potasio (SK) activado por calcio de pequeña conductancia se selecciona de un modulador negativo de SK. El ejemplo típico de tal modulador es (R)-N-(benzimidazol-2-il)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftilamina o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este. Este modulador negativo puede combinarse con cualquiera de los fármacos antiarrítmicos descritos anteriormente.

Enfermedades cardíacas

En el contexto de esta invención, una enfermedad, trastorno o afección cardíaca es cualquier enfermedad, trastorno o afección cardíaca, que incluye, pero no se limita a, un ritmo anormal del corazón o variante y angina inducida por el ejercicio.

En una modalidad más específica, la enfermedad, trastorno o afección cardíaca es cualquier enfermedad, trastorno o afección asociada con un ritmo anormal del corazón o variante y angina inducida por el ejercicio.

En una modalidad más específica, la enfermedad, trastorno o afección cardíaca es cualquier enfermedad, trastorno o afección asociada con un ritmo anormal del corazón.

En una modalidad más específica, la enfermedad, trastorno o afección cardíaca asociada con un ritmo anormal del corazón se selecciona de arritmia cardíaca, arritmia auricular, arritmia ventricular, fibrilación auricular, fibrilación ventricular, taquicardia, taquicardia auricular, taquicardia ventricular y bradiarritmias.

En otra modalidad, una enfermedad, trastorno o afección cardíaca de la invención es un ritmo anormal causado por isquemia miocárdica, infarto del miocardio, hipertrofia cardíaca o cardiomiopatía.

En una modalidad específica adicional, la enfermedad, trastorno o afección cardíaca asociada con un ritmo anormal del corazón es una arritmia cardíaca causada por una enfermedad genética.

En una modalidad aún más preferida, la enfermedad cardíaca, trastorno o afección asociada con un ritmo anormal del corazón es arritmia cardíaca.

En una modalidad preferida, la enfermedad, trastorno o afección cardíaca asociada con un ritmo anormal del corazón es la fibrilación auricular.

En una modalidad particular, la combinación de la presente invención es útil para el tratamiento de la fibrilación auricular mediante cardioversión aguda a ritmo sinusal normal.

En otra modalidad particular, la combinación de la presente invención es útil para el tratamiento de la fibrilación auricular mediante el mantenimiento del ritmo sinusal normal y al evitar o reducir la aparición de nuevos episodios de fibrilación auricular.

Tratamiento farmacológico de la fibrilación auricular

En el contexto de esta invención y tal como lo entendido por una persona experta en la técnica, el tratamiento de la fibrilación auricular es la cardioversión aguda o el mantenimiento del ritmo sinusal o ambos. La conversión aguda se define como la aplicación de un compuesto que tiene la capacidad de convertir la fibrilación auricular a un ritmo sinusal cardíaco normal. El ritmo sinusal normal se define como latidos cardíacos estables regulares en frecuencias entre 40 y 100 latidos

en reposo en adultos con onda p normal en un electrocardiograma estándar de 12 derivaciones. El mantenimiento del ritmo sinusal se define como la capacidad de un compuesto para preservar un ritmo sinusal normal estable a lo largo del tiempo sin recaída en la fibrilación auricular o la capacidad de un compuesto para reducir significativamente la incidencia de recaída de la fibrilación auricular al ritmo sinusal normal en comparación con los controles no tratados.

Se describen modalidades adicionales de la combinación de la presente invención en la sección experimental en la presente descripción, y cada combinación individual, así como también cada composición farmacéutica que comprende tales combinaciones, estuches de partes, artículo de fabricación, usos y métodos, constituyen modalidades que pueden formar parte de las reivindicaciones.

Las modalidades anteriores deben considerarse como una referencia a cualquiera de los aspectos (tales como 'método de tratamiento', 'uso de', 'combinaciones', 'composiciones farmacéuticas', artículo de fabricación y 'estuche de partes') descritos en la presente descripción así como también cualquiera de las modalidades descritas en la presente descripción a menos que se especifique que una modalidad se refiere a un cierto aspecto o aspectos de la presente invención.

Todos los encabezados y subencabezados se usan en la presente descripción solo por conveniencia.

Cualquier combinación de los elementos anteriormente descritos en todas las posibles variaciones de esta se abarcan por la invención a menos que se indique de otra forma en la presente descripción o que de cualquier otra manera el contexto lo contradiga claramente.

Los términos "un" y "una" y "el" y referentes similares como se usan en el contexto de la descripción de la invención deben interpretarse para cubrir tanto el singular como el plural, a menos que se indique de otra forma en la presente descripción o el contexto lo contradiga claramente.

La recitación de intervalos de valores en la presente descripción solo pretende servir como un método de taquigrafía para referirse individualmente a cada valor separado comprendido dentro del intervalo, a menos que se indique de otra forma en la presente descripción, y cada valor separado se incorpora en la especificación como si fuera recitado individualmente en la presente descripción. A menos que de cualquier otra manera se establezca, todos los valores exactos proporcionados en la presente descripción son representativos de los valores aproximados correspondientes (por ejemplo, puede considerarse que todos los valores exactos ilustrativos proporcionados con respecto a un factor o medición particular también proporcionan una medida aproximada correspondiente, modificada por "aproximadamente"; donde sea apropiado).

Todos los métodos descritos en la presente descripción pueden realizarse en cualquier orden adecuado a menos que se indique de otra forma en la presente descripción o de cualquier otra manera el contexto lo contradiga claramente.

El uso de cualquiera y todos los ejemplos, o de un lenguaje ilustrativo (por ejemplo, "tal como") proporcionados en la presente descripción, pretende meramente iluminar mejor la invención y no posa una limitación en el alcance de la invención a menos que se indique de otra forma. Ningún lenguaje en la especificación debe interpretarse como que indica que cualquier elemento es esencial para la práctica de la invención a menos que se establezca explícitamente.

La cita e incorporación de los documentos de patente en la presente descripción se realiza solo por conveniencia y no refleja ningún punto de vista sobre la validez, patentabilidad y/o exigibilidad de tales documentos de patente.

La descripción en la presente descripción de cualquier aspecto o modalidad de la invención mediante el uso de términos tales como "que comprende", "que tiene", "que incluye" o "que contiene" con referencia a un elemento o elementos pretende proporcionar soporte para un aspecto o modalidad similar de la invención que "consiste en", "consiste esencialmente en", o "comprende sustancialmente" ese elemento o elementos particulares, a menos que de cualquier otra manera se establezca o el contexto lo contradiga claramente (por ejemplo, una composición descrita en la presente descripción que comprende un elemento particular debe entenderse como que describe, además, una composición que consiste de ese elemento, a menos que de cualquier otra manera se establezca o el contexto lo contradiga claramente).

La presente invención se ilustra además mediante los ejemplos siguientes. Las características descritas en la descripción anterior y en los ejemplos siguientes pueden ser, tanto por separado y en cualquiera de sus combinaciones, material para realizar la invención en las diversas formas de este.

Parte experimental

Métodos

Todos los estudios se realizaron bajo una licencia del Ministerio de Justicia Danés (licencia No. 2012/15-2934-00345) y de acuerdo con las directrices danesas para experimentos con animales de acuerdo con la Directiva de la Comisión Europea 86/609/CEE.

Preparación de Langendorff:

El corazón aislado se preparó como sigue. Se anestesiaron cobayas que pesaban entre 350 y 600 g con inyección ip de 200 mg/kg de pentobarbital. Además, se inyectaron ip 1000 UI/kg de heparina. La respiración se mantuvo mediante ventilación artificial (aire atm) a través de una cánula en la tráquea (volumen, 12 mL/kg; frecuencia, 60 golpes/min). Tras la toracotomía, se insertó una cánula de perfusión y se fijó en la aorta para la perfusión retrógrada. Los corazones se montaron en una disposición vertical de Langendorff (Hugo Sachs-Harvard Apparatus GmbH, March-Hugstetten, Alemania) y se perfundieron con la solución Krebs-Henseleit: NaCl 120,4 mM, KCl 4,0 mM, CaCl₂ 2,5 mM, MgSO₄ 0,6 mM, NaHCO₃ 15,3 mM, NaH₂PO₄ 0,6 mM y glucosa 11,5 mM, pH 7,4; a oxigenación constante con O₂/CO₂ en una mezcla de 95/5 % a 37 °C. Se colocaron cuatro electrodos de potencial de acción monofásico (MAP, por sus siglas en inglés) en la aurícula izquierda, la aurícula derecha, el ventrículo izquierdo y el ventrículo derecho, respectivamente. Se colocó un electrodo de estimulación en la aurícula derecha. El electrocardiograma (ECG) se obtuvo con tres electrodos de ECG colocados muy cerca del corazón. Todos los datos se obtuvieron mediante el uso del sistema PowerLab de 16 canales (ADInstruments, Oxfordshire, Reino Unido). Los estímulos de la estimulación fueron dos veces el umbral diastólico y con una duración de 2 milisegundos (ms) a menos que de cualquier otra manera se establezca.

Búsqueda de dosis:

Se dejaron estabilizar corazones de cobayas hembra perfundidos, aislados de la cepa Dunkin Hartley (HsdPoc: DH) estimulados continuamente en la aurícula derecha (300 lpm) y se midió el período refractario efectivo auricular (aERP). La FA fue inducida por 1 µmol/L de acetilcolina (ACh) combinada con estimulación explosiva (50 Hz, 10V). Cuando se obtuvo FA sostenida (>3 minutos), el compuesto de la prueba a partir de una concentración de reserva de 10 mMol/L en DMSO se añadió al perfundido en una concentración de 100 nmol/L durante 30 minutos. Si no se obtuvo cardioversión dentro de 30 minutos, la concentración del compuesto en el perfundido se incrementó a 300 nmol/L. Si no se obtuvo cardioversión dentro de un período de tiempo adicional de 30 minutos, la concentración del compuesto en el perfundido se incrementó a 1,0 µmol/L. Si no se obtuvo cardioversión dentro de un período de tiempo adicional de 30 minutos, la concentración del compuesto en el perfundido se incrementó a 3,0 µmol/L. Si no se obtuvo cardioversión dentro de un período de tiempo adicional de 30 minutos, la concentración del compuesto en el perfundido se incrementó a 10,0 µmol/L. Si no se obtuvo cardioversión dentro de un período de tiempo adicional de 30 minutos, la concentración del compuesto en el perfundido se incrementó a 30,0 µmol/L. La cardioversión se consideró obtenida si el ritmo sinusal se obtuvo dentro de los 30 minutos de una de las aplicaciones de drogas mencionadas anteriormente, y si la FA sostenida no se pudo reinducir con la estimulación de la estimulación explosiva inmediatamente después de esto.

Determinación de los efectos sobre la duración de aERP y FA:

Se dejaron estabilizar y perfundir corazones de cobayas hembra perfundidos, aislados de la cepa Dunkin Hartley (HsdPoc:DH) estimulados continuamente en la AR a una velocidad de 300 lpm durante 30 minutos con la concentración más alta de compuesto de prueba que no había logrado la cardioversión como se describió en la sección de 'búsqueda de dosis' anteriormente. Se midió el aERP (10 estímulos básicos [llamados S1] seguidos de estímulos S2 prematuros aplicados con decrementos de 2 ms) inmediatamente antes y al final del período de 30 minutos a frecuencias de estimulación de 5 Hz y 10 Hz. Después de los 30 minutos de perfusión con 100 nmol/L de N-(piridin-2-il)-4-(piridin-2-il)tiazol-2-amina (ICA), 1 µmol/L de Flecainida o 3 µmol/L de Ranolazina, o vehículo, se añadió 1 µmol/L de ACh al perfundido y se intentó la inducción de FA 40 veces con estimulación explosiva (50 Hz) durante 2 segundos o hasta que se obtuvo FA sostenida (duración >3 min) (compuesto de prueba disuelto en DMSO en una concentración de reserva de 10 mMol/L). Luego se probó la ICA en una concentración de 100 nmol/L en combinación con 1 µmol/L de Flecainida o 3 µmol/L de Ranolazina mediante el uso del mismo protocolo como se describió anteriormente en esta sección.

Resultados

Búsqueda de dosis:

En el estudio de búsqueda de dosis, se obtuvo cardioversión como se presenta en la tabla 1. Para aclarar, por ejemplo, '4/4' para Ranolazina en una concentración de 0,3 µM significa que se obtuvo conversión en cuatro de cuatro animales en la concentración dada del compuesto de prueba.

Tabla 1

Concentración	0,1 µM	0,3 µM	1,0 µM	3,0 µM	10,0 µM	30,0 µM	Sin cardioversión
ICA		4/4					
Flecainida				2/4	2/4		
Ranolazina			1/5	2/5			2/5

Sobre la base de estos hallazgos, se eligieron concentraciones de 100 nmol/L de ICA; 1,0 µmol/L de Flecainida y 3 µmol/L de Ranolazina para estudiar los efectos sobre la duración de aERP y FA como se describió en la sección anteriormente.

Efectos sobre aERP:

Los efectos sobre aERP se presentan en la tabla 2 como la prolongación porcentual de aERP después de 30 minutos de perfusión con los compuestos de prueba en comparación con la línea base. Los valores se dan en % ± SEM:

En la tabla, * denota significación estadística en comparación con ICA administrado solo, α denota significación estadística en comparación con Flecainida administrada sola, y # denota significación estadística en comparación con Ranolazina administrada sola.

Tabla 2

Frecuencia de estimulación	5 Hz	10 Hz
Control de tiempo coincidente	105,4±5,2	98,4±5,1
ICA (0,1 μM)	112,5±3,8	119,3±10,6
Flecainida (1 μM)	123,0±2,6	124,6±8,0
Ranolazina (3 μM)	114,81±12,7	114,4±9,9
ICA (0,1 μM) + Flecainida (1 μM)	152,7±17,4*	188,6±28,5 *, α
ICA (0,1 μM) + Ranolazina (3 μM)	115,9±13,8	118,5±20,7
* Estadísticamente significativo en comparación con ICA administrada sola		
α Estadísticamente significativo en comparación con Flecainida administrada sola		

En las dosis usadas, ICA, Flecainida y Ranolazina no causaron una prolongación significativa de aERP a partir de los valores de la línea base en comparación con los controles de tiempo coincidente cuando se administraron solos. Por el contrario, la combinación de las mismas concentraciones de ICA y Flecainida produjo una prolongación de aERP que fue significativamente mayor que para cualquier compuesto solo a 10 Hz y una prolongación de aERP que fue significativamente mayor que la de ICA solo a 5 Hz. La combinación de ICA y Ranolazina no causó una prolongación de aERP que fuera mayor que para cualquiera de los compuestos solos ni a 5 Hz ni a 10 Hz.

Efectos sobre la duración de la FA:

Los efectos sobre las duraciones de las FA transformadas en log(10) se presentan en la tabla 3 y se dan como medias ± SEM.

	Log de la duración de FA
Control de tiempo coincidente	1,43±0,06
ICA (0,1 μM)	1,29±0,15
Flecainida (1 μM)	1,27±0,14
Ranolazina (3 μM)	1,11±0,23
ICA (0,1 μM) + Flecainida (1 μM)	0,45±0,09 *, α
ICA (0,1 μM) + Ranolazina (3 μM)	-0,81±52 *, #
* Estadísticamente significativo en comparación con ICA administrada sola	
α Estadísticamente significativo en comparación con Flecainida administrada sola	
# Estadísticamente significativo en comparación con Ranolazina administrada sola	

En las dosis usadas, ICA, Flecainida y Ranolazina no causaron una reducción significativa de la duración de la FA en comparación con los controles de tiempo coincidente cuando se administraron solos. La combinación de ICA y Flecainida produjo una reducción de la duración de la FA que fue significativamente mayor que para cualquier compuesto solo. Igualmente, la combinación de ICA y Ranolazina produjo una reducción de la duración de la FA que fue significativamente mayor que para cualquier compuesto solo.

Conclusión

El bloqueador de SK, ICA, no causa ningún efecto significativo sobre la duración de aERP o FA en una concentración de 100 nMol/L en los modelos descritos anteriormente. Igualmente, las concentraciones de los bloqueadores de canales de sodio Flecainida (1,0 μMol/L) y Ranolazina (3 μMol/L) fueron sub-efectivas en la duración de aERP y FA cuando se aplicaron solas. Sin embargo, el bloqueador de canal SK, ICA, co-aplicado con un bloqueador de canal de sodio, ambos en concentraciones que fueron sub-efectivas cuando se administraron solas, causaron reducciones significativas de las duraciones de aERP y FA cuando se combinaron. Por lo tanto, hemos demostrado el principio de que la combinación de un inhibidor del canal SK y bloqueadores de canales de sodio actúan sinérgicamente para aumentar el aERP y reducir la

duración de la FA en concentraciones que para la sustancia farmacológica individual no tienen efecto. Los datos obtenidos de esta manera soportan el principio reivindicado para la obtención de efectos antiarrítmicos al combinar un inhibidor del canal SK con un fármaco antiarrítmico de otra clase.

REIVINDICACIONES

1. Una combinación de
 - (i) un inhibidor del canal de potasio (SK) activado por calcio de pequeña conductancia, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este; y
 - (ii) un compuesto seleccionado de
 - N*-(2,6-dimetilfenil)-2-[4-[2-hidroxi-3-(2-metoxifenoxi)-propil]piperazin-1-il]acetamida,
 - (3*R*)-1-[(1*R*,2*R*)-2-[2-(3,4-dimetoxifenil)etoxi]ciclohexil]pirrolidin-3-ol,
 - 1-[2-[bis(4-fluorofenil)metoxi]etil]-4-(3-fenilpropil)piperazina,
 - 2-butil-3-benzofuranilo 4-[2-(dietilamino)-etoxi]-3,5diyodofenilcetona,
 - N*-[2-butil-3-[4-(3-dibutilaminopropoxi)benzoil]benzofuran-5-il]metanosulfonamida,
 - N*-[4-[2-[2-[4-(metanosulfonamido)fenoxi]etil-metilamino]etil]fenil]-metanosulfonamida,
 - N*-[4-[4-[etil(heptil)amino]-1-hidroxibutil]fenil]metanosulfonamida,
 - N*-[4-[1-hidroxi-2-(propan-2-ilamino)etil]fenil]metanosulfonamida, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este,
 para su uso como un medicamento.
2. La combinación para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto se selecciona de dihidrocloruro de Ranolazina, hidrocioruro de Vernakalant, dihidrocloruro de Vanoxerina, hidrocioruro de Vanoxerina, hidrocioruro de Amiodarona, hidrocioruro de Dronedarona, Dofetilida, fumarato de Ibutilida e hidrocioruro de Sotalol.
3. La combinación para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-2, en donde el compuesto es dihidrocloruro de Ranolazina.
4. La combinación para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde el inhibidor del canal de potasio (SK) activado por calcio de pequeña conductancia es un modulador negativo de SK.
5. La combinación para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde el inhibidor del canal de potasio (SK) activado por calcio de pequeña conductancia es un bloqueador de poros del canal SK.
6. Una composición farmacéutica que comprende la combinación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-5.
7. La combinación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-5 para su uso como un medicamento para el tratamiento de una enfermedad, trastorno o afección cardíaca asociada con un ritmo anormal del corazón seleccionado de arritmia cardíaca, arritmia auricular, arritmia ventricular, fibrilación auricular, fibrilación ventricular, taquicardia, taquicardia auricular, taquicardia ventricular y bradiarritmias.
8. La combinación para su uso de acuerdo con la reivindicación 7, en donde la enfermedad, trastorno o afección cardíaca asociada con un ritmo anormal del corazón es la fibrilación auricular.
9. La combinación para su uso de acuerdo con la reivindicación 8 útil para el tratamiento de la fibrilación auricular mediante cardioversión aguda a ritmo sinusal normal.
10. La combinación para su uso de acuerdo con la reivindicación 8 útil para el tratamiento de la fibrilación auricular al mantener el ritmo sinusal normal y al evitar o reducir la aparición de nuevos episodios de fibrilación auricular.
11. Un estuche de partes que comprende al menos dos formas de dosificación unitarias separadas (A) y (B), en donde
 - (A) comprende un compuesto seleccionado de
 - N*-(2,6-dimetilfenil)-2-[4-[2-hidroxi-3-(2-metoxifenoxi)-propil]piperazin-1-il]acetamida,
 - (3*R*)-1-[(1*R*,2*R*)-2-[2-(3,4-dimetoxifenil)etoxi]ciclohexil]pirrolidin-3-ol,
 - 1-[2-[bis(4-fluorofenil)metoxi]etil]-4-(3-fenilpropil)piperazina,
 - 2-butil-3-benzofuranilo 4-[2-(dietilamino)-etoxi]-3,5diyodofenilcetona,
 - N*-[2-butil-3-[4-(3-dibutilaminopropoxi)benzoil]benzofuran-5-il]metanosulfonamida,
 - N*-[4-[2-[2-[4-(metanosulfonamido)fenoxi]etil-metilamino]etil]fenil]-metanosulfonamida,
 - N*-[4-[4-[etil(heptil)amino]-1-hidroxibutil]fenil]metanosulfonamida, y
 - N*-[4-[1-hidroxi-2-(propan-2-ilamino)etil]fenil]metanosulfonamida;
 y
 - (B) comprende un inhibidor del canal de potasio (SK) activado por calcio de pequeña conductancia, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este; y opcionalmente
 - (C) instrucciones para la administración simultánea, secuencial o separada del compuesto de (A) y el inhibidor del canal de potasio (SK) activado por calcio de pequeña conductancia de (B), a un paciente que lo necesite.