

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **045624**

(13) **B1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента
2023.12.12

(21) Номер заявки
202191612

(22) Дата подачи заявки
2019.12.12

(51) Int. Cl. *A61K 31/4025* (2006.01)
A61P 9/06 (2006.01)

(54) **ВВЕДЕНИЕ СУЛЬКАРДИНА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ОСТРОЙ ФИБРИЛЛЯЦИИ
ПРЕДСЕРДИЙ**

(31) **62/779,056; 62/858,324**

(32) **2018.12.13; 2019.06.06**

(33) **US**

(43) **2021.11.03**

(86) **PCT/US2019/066003**

(87) **WO 2020/123824 2020.06.18**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
**ХУЯ БАЙОСАЙЕНС
ИНТЕРНЭШНЛ, ЛЛС (US)**

(72) Изобретатель:
**Романо Сюзанна Дж., Эллиотт Гэри Т.
(US)**

(74) Представитель:
**Строкова О.В., Гизатуллин Ш.Ф.,
Гизатуллина Е.М., Джермакян Р.В.,
Парамонова К.В., Христофоров А.А.,
Угрюмов В.М., Костюшенкова М.Ю.
(RU)**

(56) **WO-A2-2011062903
WO-A2-2011062906**

JULLIA LEE ET AL.: "Antifibrillatory actions of HBI-3000 in the conscious canine model of sudden cardiac death", THE FASEB JOURNAL, FEDERATION OF AMERICAN SOCIETIES FOR EXPERIMENTAL BIOLOGY, US, vol. 23, 1 April 2009 (2009-04-01), XP009168686, ISSN: 0892-6638, the whole document

(57) Изобретение относится к композициям и способам введения сулькардина нуждающемуся в том субъекту.

B1

045624

**045624
B1**

Ссылка на родственные заявки

Согласно настоящей заявке испрашивается приоритет в соответствии с предварительными заявками на выдачу патента США № 62/779056, поданной 13 декабря 2018 г, и № 62/858324, поданной 6 июня 2019 г., которые во всей своей полноте включены в настоящий документ посредством ссылки.

Область техники, к которой относится настоящее изобретение

Настоящее изобретение относится к композициям и способам введения сулькардина нуждающемуся в том субъекту.

Предшествующий уровень техники настоящего изобретения

В патентах США № 8541464 и № 8637566 (каждый из которых во всей своей полноте включен в настоящий документ посредством ссылки) описана активность N-[4-гидрокси-3,5-бис-(1-пирролидинилметил)бензил]-4-метоксибензолсульфонамида (далее по тексту "сулькардина") и его фармацевтически приемлемых солей, в дополнение к различным вариантам применения и способам введения сулькардина в терапевтически эффективных количествах нуждающимся в том субъектам.

В работе Chen et al. сообщается о фармакокинетических профилях сулькардина у людей при пероральном приеме. См. Chen et al., "Pharmacokinetics, safety, and tolerability of sulcardine sulfate: an open-label, single-dose, randomized study in healthy Chinese subjects", *Fundamental & Clinical Pharmacology*. 31 (2017) 120-125.

Все еще существует потребность в разработке составов и методологии альтернативного введения сулькардина людям для достижения различных, но требуемых фармакокинетических профилей.

Сущность настоящего изобретения

В соответствии с одним вариантом осуществления, настоящее изобретение относится к композициям для введения сулькардина в терапевтически эффективных количествах. В соответствии с одним вариантом осуществления, настоящее изобретение относится к композициям для улучшенного и более безопасного введения сулькардина в терапевтически эффективных количествах.

В соответствии с одним вариантом осуществления, настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей N-[4-гидрокси-3,5-бис-(1-пирролидинилметил)бензил]-4-метоксибензолсульфонамид или его фармацевтически приемлемую соль, причем композиция дает профиль в плазме, характеризующийся после введения 600 мг композиции C_{max} композиции у субъекта от около 5000 до около 6000 нг/мл через около 0,5 ч после введения и максимально 25% C_{max} через около 1,0 ч после введения.

В соответствии с одним вариантом осуществления, настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей N-[4-гидрокси-3,5-бис-(1-пирролидинилметил)бензил]-4-метоксибензолсульфонамид или его фармацевтически приемлемую соль, причем композиция дает профиль в плазме, характеризующийся после введения 600 мг соединения C_{max} соединения у субъекта от около 5000 до около 6000 нг/мл через около 0,5 ч после введения и максимально 25% C_{max} через около 1,0 ч после введения.

В соответствии с одним вариантом осуществления, настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей N-[4-гидрокси-3,5-бис-(1-пирролидинилметил)бензил]-4-метоксибензолсульфонамид или его фармацевтически приемлемую соль, причем композиция проявляет требуемые фармакокинетические и фармакодинамические эффекты, такие как проиллюстрированные в разделе "Примеры" изменения результатов ЭКГ.

С помощью такой композиции можно осуществлять различные способы.

В соответствии с одним вариантом осуществления, настоящее изобретение относится к способу лечения фибрилляции предсердий (AF), предусматривающему внутривенное введение нуждающемуся в том субъекту-человеку сулькардина или его фармацевтически приемлемой соли, что приводит в результате к устойчивому, хотя и временному, увеличению QRS, PDur, PR и TrTe и уменьшению JTr. В соответствии с одним вариантом осуществления, без ограничения какой-либо конкретной теорией, такие изменения параметров ЭКГ связаны с быстрым накоплением лекарственного средства в кровотоке при внутривенной инфузии в сочетании с быстрым внутренним перераспределением лекарственного средства из кровотока и сильно васкуляризованных органов, таких как сердце, во второстепенные пространства. Такой профиль приводит к быстрым и значительным изменениям соответствующих параметров ЭКГ, связанных с временно связанной кардиоверсией от фибрилляции предсердий до синусового ритма с последующим быстрым обращением изменений параметров ЭКГ при перераспределении лекарственного средства, что снижает риск проаритмических событий, связанных с удлинением QT, QRS и TrTe.

В соответствии с одним вариантом осуществления, настоящее изобретение относится к способу лечения фибрилляции предсердий (AF), предусматривающему внутривенное введение нуждающемуся в том субъекту-человеку сулькардина или его фармацевтически приемлемой соли дозой от около 60 до около 800 мг, в соответствии с одним вариантом осуществления от около 180 до около 800 мг, в соответствии с одним вариантом осуществления от около 200 до около 800 мг и в соответствии с одним вариантом осуществления от около 400 до около 800 мг.

В соответствии с одним вариантом осуществления настоящего изобретения относится к способу лечения фибрилляции предсердий (AF), предусматривающему внутривенное введение нуждающемуся в

том субъекту-человеку фармацевтически эффективного количества сулькардина или его фармацевтически приемлемой соли так, чтобы концентрация сулькардина в плазме у указанного субъекта-человека в конце введения составляла от около 1400 до около 8000 нг/мл и в соответствии с одним вариантом осуществления от около 4000 до около 8000 нг/мл, и указанная концентрация сулькардина в плазме снижалась по меньшей мере около на 75% за около 1 ч.

В соответствии с различными вариантами осуществления представленных в настоящем документе композиций и способов фармацевтически приемлемая соль сулькардина представляет собой сульфат сулькардина. В соответствии с одним вариантом осуществления фармацевтически приемлемая соль сулькардина представляет собой тригидрат сульфата сулькардина.

Эти и другие признаки, аспекты и преимущества настоящих идей станут более понятны при ознакомлении с последующими описанием, примерами и прилагаемой формулой изобретения.

Краткое описание чертежей

Специалисты в настоящей области техники поймут, что описанные ниже чертежи предназначены лишь для иллюстративных целей. Чертежи никоим образом не предназначены для ограничения объема настоящего изобретения.

На фиг. 1 представлен график, на котором по оси Y изображено среднее значение (95% CI) вводимого сулькардина (нг/мл), а по оси X изображено время (в часах). Как можно видеть, сулькардин, вводимый в различных дозах, достигает пиковой концентрации в плазме (C_{max}) около через 0,5 ч и в значительной степени устраняется или выделяется из плазмы через 1,0 ч.

На фиг. 2A, 2B, 2C и 2D изображены соответственно ΔPR , ΔQRS , $\Delta QTcF$ и ΔHR при лечении сулькардином с течением времени.

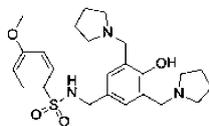
На фиг. 3A, 3B, 3C и 3D изображена взаимосвязь между концентрацией сулькардина и воздействием для соответственно ΔPR , ΔQRS , $\Delta QTcF$ и ΔHR .

Подробное описание настоящего изобретения

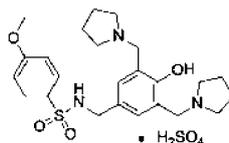
I. Определения

Если не указано иное, применяемые в настоящем описании термины и фразы имеют представленные далее значения.

В контексте настоящего документа, если не указано иное, сулькардин имеет химическое название N-[4-гидрокси-3,5-бис-(1-пирролидинилметил)бензил]-4-метоксибензолсульфонамид и имеет следующую структуру:



В контексте настоящего документа, если не указано иное, сульфат сулькардина имеет следующую структуру:



В соответствии с одним вариантом осуществления сульфат сулькардина представляет собой тригидрат сульфата сулькардина.

В контексте настоящего документа, и если не указано иное, " C_{max} " обозначает максимальную концентрацию в плазме.

В контексте настоящего документа, и если не указано иное, термины "около" и "приблизительно" при их применении в связи с дозами, количествами или массовыми процентами ингредиентов композиции или лекарственной формы означают дозу, количество или массовый процент, которые специалист в настоящей области признает как обеспечивающий фармакологический эффект, эквивалентный эффекту, получаемому от указанной дозы, количества или массовых процентов. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления термины "около" и "приблизительно" при применении в таком контексте подразумевают дозу, количество или массовый процент в пределах 30%, в пределах 20%, в пределах 15%, в пределах 10% или в пределах 5% от указанной дозы, указанного количества или массового процента.

"Лечить", "лечение" и "осуществлять лечение" используют в настоящем описании для обозначения введения фармацевтической композиции или состава для профилактических и/или терапевтических целей. Термин "терапевтическое лечение" относится к введению средства лечения пациенту, уже страдающему от такого патологического состояния, как аритмия. Таким образом, в соответствии с предпочтительными вариантами осуществления, лечение представляет собой введение млекопитающему терапевтически эффективных количеств антиаритмического средства.

"Субъектом" лечения является прокариотическая или эукариотическая клетка, культура ткани, ткань или животное, например млекопитающее, в том числе человек. К отличным от человека животным,

подлежащим лечению, относятся, например, обезьяна, мышь, собака, зайцевые, такие как кролик, домашний скот, спортивные животные и домашние животные. В контексте настоящего документа, и если не указано иное, "пациентом" является субъект-человек.

В контексте настоящего документа термин "антиаритмическое средство" относится к молекуле, оказывающей терапевтический эффект лечения аритмии или облегчения ассоциированных с ней симптомов у субъекта. Неограничивающие примеры аритмий включают суправентрикулярную тахикардию, такую как фибрилляция предсердий, преждевременные сокращения желудочков, желудочковую тахикардию и фибрилляцию желудочков. Согласно одному аспекту антиаритмическое средство представляет собой сулькардин или его фармацевтически приемлемую соль. Согласно другому аспекту антиаритмическое средство представляет собой сульфат сулькардина.

В контексте настоящего документа фармацевтически приемлемая соль сулькардина может быть действующим средством в составе, пригодном для лечения аритмии. Примерами таких солей сулькардина являются следующие: (А) соли неорганических кислот, такие как ацетат, борат, бикарбонат, сульфат, гидрохлорид, бромиды, хлориды, йодид, гидробромид, гидройодид, нитрат, фосфат, дифосфат и фторфосфатные соли; (В) соли органических кислот, такие как амсонат (4,4-диаминостильбен-2,2-дисульфонат), битартрат, бутират, цитрат, эдетат кальция, камзилат, эдисилат, эстолат, эзилат, глютамат, глюконат, глюцептат, лактат, лактобионат, лаурат, малат, малеат, манделат, метилбромид, метилнитрат, метилсульфат, мукат, олеат, оксалат, пальмитат, памоат (1,1-метен-бис-2-гидрокси-3-нафтоат, эинбонат), памоат, пантотенат, салицилат, стеарат, субацетат, сукцинат, сульфат, сульфосалицилат, сурамат, пропионат, валерат, фунарат, фумарат и тартрат; и (С) соли щелочных металлов и соли щелочно-земельных металлов, такие как натриевые, калиевые, литиевые и кальциевые соли сулькардина. В данном контексте фармацевтически приемлемая соль может иметь более одного заряженного атома в своей структуре и, следовательно, один или более противоионов.

Фразы "эффективное количество", "терапевтически эффективное количество" и "фармацевтически эффективное количество" обозначают количество действующего средства, такого как настоящим раскрываемое антиаритмическое средство, которое оказывает терапевтический эффект. Дозы действующего средства, которые можно применять при лечении, являются терапевтически эффективными количествами. Таким образом, терапевтически эффективное количество представляет собой количество действующего средства, которое производит требуемый терапевтический эффект, который оценивают по результатам клинических испытаний и/или исследований на модельных животных. В соответствии с конкретными вариантами осуществления действующее средство вводят в заранее определенной дозе; следовательно, терапевтически эффективное количество будет представлять собой количество вводимой дозы. Такое количество также может зависеть от роста, массы, пола, возраста и истории болезни пациента.

"Носитель" или "вспомогательное вещество" представляет собой соединение или материал, применяемые для облегчения введения соединения, например, для контроля высвобождения и/или биодоступности соединения. К твердым носителям относятся, например, крахмал, лактоза, дикальция фосфат, сахароза и каолин. К жидким носителям относятся, например, стерильная вода, солевой раствор, буферы, неионогенные поверхностно-активные вещества и пищевые масла, такие как жидкое масло, арахисовое и кунжутное масло. Кроме того, можно включить различные вспомогательные средства, обычно применяемые в настоящей области техники. Эти и другие подобные соединения описаны в литературе, например в Merck Index, Merck & Company, Rahway, NJ. Соображения относительно включения различных компонентов в фармацевтические композиции описаны, например, в Gilman et al. (Eds.) (1990); Goodman and Gilman's: The pharmacological basis of therapeutics, 8th Ed., Pergamon Press.

Фразы "фармацевтически приемлемый носитель" и "фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество" могут обозначать все возможные растворители, дисперсионные среды, покрытия, придающие изотоничность средства, а также замедляющие абсорбцию средства и др. Применение таких сред и средств для фармацевтически активных веществ хорошо известно в настоящей области техники. За исключением случаев, когда какая-либо традиционная среда или средство несовместимы с действующим ингредиентом, их применение предусмотрено в терапевтических композициях. В композиции также можно включить дополнительные действующие ингредиенты. К подходящим фармацевтически приемлемым вспомогательным веществам относятся без ограничения буферы, разбавители, придающие тоничность средства, стабилизаторы, антиоксиданты, консерванты и их смеси.

Термин "буфер" обозначает фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, которое стабилизирует pH фармацевтического препарата. Подходящие буферы известны в настоящей области техники и могут быть найдены в литературе. К фармацевтически приемлемым буферам относятся без ограничения глициновые буферы, гистидиновые буферы, цитратные буферы, сукцинатные буферы и фосфатные буферы. Независимо от применяемого буфера pH может быть скорректирован на уровне от около 2 до около 9, или, альтернативно, от около 2,5 до около 7, или, альтернативно, от около 3 до около 5, или, альтернативно, около 3 с помощью известной в настоящей области техники кислоты или основания, например, янтарной кислоты, соляной кислоты, уксусной кислоты, фосфорной кислоты, серной кислоты и лимонной кислоты, гидроксида натрия и гидроксида калия. К подходящим буферам относятся без ограничения глициновый буфер, гистидиновый буфер, 2-морфолиноэтансульфоновая кислота (MES), како-

дилат, фосфат, ацетат, сукцинат и цитрат. Согласно одному аспекту буфер представляет собой глициновый буфер. Согласно другому аспекту буфер представляет собой гистидиновый буфер. Концентрация буфера может составлять от около 1 до около 100 мМ, или, альтернативно, от около 2 до около 40 мМ, или, альтернативно, от около 5 до около 20 мМ.

II. Способ применения

Цель фармакологической терапии для лечения АФ зависит от того, лечат ли острую или пароксизмальную АФ для индукции быстрой кардиоверсии до нормального синусового ритма, или от того, направлена ли она на предупреждение рецидива АФ с помощью длительного приема лекарственного средства. При острой или пароксизмальной АФ у пациентов, у которых в анамнезе нет частых рецидивов, и, возможно, в некоторой степени при рецидивирующей АФ, хотя рецидивирующая АФ более устойчива к острой кардиоверсии какими-либо средствами, цель заключается в том, чтобы быстро при помощи фармакологических средств индуцировать кардиоверсию у пациента, который в настоящее время страдает от приступа АФ, как правило, путем введения однократной дозы лекарственного средства или путем введения ограниченного количества доз. В качестве альтернативы, для предупреждения повторных приступов АФ может потребоваться хроническое профилактическое лечение.

В контексте лечения острой или пароксизмальной АФ для индукции немедленной кардиоверсии считается, что эффективность сулькардина и его фармацевтически приемлемых солей зависит от пиковой концентрации в плазме, что требует поддержания высокого уровня в плазме в течение минимального периода времени, например от минут до менее одного часа, чтобы дать время на кардиоверсию до нормального синусового ритма; по истечении этого времени у пациента должен оставаться нормальный синусовый ритм без необходимости поддержания терапевтических уровней лекарственного средства в плазме, если только какое-либо другое провоцирующее событие не вызовет рецидив аритмии в будущем. У пациентов таких типов, у которых в анамнезе не было приступов АФ или которые имели в анамнезе ограниченное число приступов АФ, риск рецидива ниже, и, как правило, кардиоверсия проходит успешнее, независимо от средств вмешательства; следовательно, продолжение лекарственной терапии после кардиоверсии не показано. При острой или пароксизмальной АФ нет необходимости поддерживать постоянные уровни лекарственного средства в крови (площадь постоянной концентрации лекарственного средства под кривой зависимости концентрации в плазме от времени) в течение длительных периодов времени. Применение лекарственного средства в данной клинической ситуации сходно применению электрической кардиоверсии для быстрого возвращения сердца в нормальный синусовый ритм.

Считается, что эффективность сулькардина и его фармацевтически приемлемых солей при лечении пациентов со стойкой или часто рецидивирующей АФ зависит от площади под кривой зависимости концентрации в плазме от времени, а не от пиковой концентрации в плазме. Такие пациенты с емким анамнезом предшествующей АФ и частых рецидивов имеют гораздо более высокий риск рецидива, чем описанная выше группа с острой формой АФ. Предсердия, судя по всему, ремоделируются после частых или длительных (хронических) приступов АФ, предрасполагая пациента к более высокому риску будущих событий.

Предупреждение рецидивирующей АФ или лечение пациентов с хронической АФ с кардиоверсией нуждается в поддержании пиковой и минимальной концентрации лекарственного средства на протяжении периода приема дозы в пределах диапазона, который сводит к минимуму риск нежелательных явлений, связанных с высокими концентрациями в плазме, и при этом поддерживает уровни в крови, которые выше определенной минимально фармакологически активной концентрации. Соответственно, при лечении пациентов с рецидивирующей или хронической АФ с кардиоверсией определенную роль играет введение действующего средства в течение более длительного периода, например, посредством состава с контролируемым высвобождением или путем медленной внутривенной инфузии. В медицинских условиях с острой/пароксизмальной АФ цель состоит в том, чтобы достичь довольно высокого уровня в крови в течение периода, составляющего от нескольких минут до часа или двух, что даст достаточно времени для сердца, чтобы оно отреагировало на терапию лекарственным средством и вернулось в нормальный синусовый ритм. Введение лекарственного средства путем непрерывной кратковременной инфузии на протяжении такого периода, в отличие от введения лекарственного средства путем быстрого внутривенного введения, снижает пиковые концентрации в плазме, сводя к минимуму риск гипотензии, которая может возникнуть при применении антиаритмических средств, обладающих активностью в отношении I_{Ca} кальциевого ионного канала или обладающих ваголитическим действием, при этом позволяя достичь высоких уровней в крови на протяжении периода времени, достаточного для того, чтобы привести к кардиоверсии.

Настоящее изобретение относится к композициям и способам введения сулькардина или его фармацевтически приемлемой соли субъекту, которые позволяют получить фармакокинетический/фармакодинамический (PK/PD) профиль, подходящий для лечения АФ, например, острой или пароксизмальной АФ. В соответствии с одним вариантом осуществления, не ограничиваясь какой-либо конкретной теорией, PK/PD профиль достигается при одном или более из следующих факторов: IV введение для быстрого T_{max} и высокой C_{max} ; быстрое перераспределение для снижения риска аритмии; множественный электрофизиологический эффект на ЭКГ и противоположный QTc/TrTe и jTr профиль, пред-

ставляющий собой более низкий риск TdEP. В соответствии с одним вариантом осуществления, не ограничиваясь какой-либо конкретной теорией, также неожиданно было обнаружено, что сулькардин или его фармацевтически приемлемую соль можно вводить в определенных дозах и определенным путем, которые быстро становятся эффективными по результатам измерения с помощью определенных фармакокинетических и фармакодинамических параметров, но и быстро теряют эффект. Следовательно, сулькардин или его фармацевтически приемлемую соль можно более безопасно и эффективно вводить субъектам с применением определенных доз и определенного пути введения, что также приведет к положительным результатам.

В соответствии с одним вариантом осуществления настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей соединение, которое представляет собой N-[4-гидрокси-3,5-бис-(1-пирролидинилметил)бензил]-4-метоксибензолсульфонамид, или его фармацевтически приемлемую соль, причем композиция вызывает изменения множества параметров ЭКГ, в том числе увеличение QRS, PDur, PR и QTcF; уменьшение JTr и отсутствие эффекта или увеличение TrTe.

В соответствии с одним вариантом осуществления настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей соединение, которое представляет собой N-[4-гидрокси-3,5-бис-(1-пирролидинилметил)бензил]-4-метоксибензолсульфонамид, или его фармацевтически приемлемую соль, причем композиция вызывает дозопропорциональные изменения параметров ЭКГ, в том числе увеличение QRS, PDur, PR, QTcF; уменьшение JTr и отсутствие эффекта или увеличение TrTe.

В соответствии с одним вариантом осуществления настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей соединение, которое представляет собой N-[4-гидрокси-3,5-бис-(1-пирролидинилметил)бензил]-4-метоксибензолсульфонамид, или его фармацевтически приемлемую соль, причем композиция вызывает дозопропорциональные изменения параметров ЭКГ, в том числе увеличение QRS, PDur, PR и TrTe.

В соответствии с одним вариантом осуществления настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей соединение, которое представляет собой N-[4-гидрокси-3,5-бис-(1-пирролидинилметил)бензил]-4-метоксибензолсульфонамид, или его фармацевтически приемлемую соль, причем композиция вызывает дозопропорциональные изменения параметров ЭКГ, в том числе: уменьшение JTr.

В соответствии с одним вариантом осуществления настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей соединение, которое представляет собой N-[4-гидрокси-3,5-бис-(1-пирролидинилметил)бензил]-4-метоксибензолсульфонамид, или его фармацевтически приемлемую соль, причем композиция вызывает дозопропорциональные изменения параметров ЭКГ, в том числе: отсутствие эффекта или продление интервала TrTe.

В соответствии с одним вариантом осуществления диапазон введения составляет от 20 до 1000 мг. В соответствии с одним вариантом осуществления, диапазон составляет от 20 до 600 мг. В соответствии с одним вариантом осуществления, диапазон составляет от 60 до 600 мг.

В соответствии с одним вариантом осуществления фармацевтически приемлемая соль в композиции представляет собой сульфат сулькардина.

В соответствии с одним вариантом осуществления настоящее изобретение относится к способу введения представленной в настоящем документе композиции нуждающемуся в том субъекту, причем у субъекта изменяется множество параметров ЭКГ. В соответствии с одним вариантом осуществления, у субъекта увеличиваются QRS, PDur, PR и TrTe, и у субъекта уменьшается JTr.

В соответствии с одним вариантом осуществления настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей соединение, которое представляет собой N-[4-гидрокси-3,5-бис-(1-пирролидинилметил)бензил]-4-метоксибензолсульфонамид, или его фармацевтически приемлемую соль, причем композиция дает профиль в плазме, характеризующийся после введения 600 мг композиции C_{\max} композиции у субъекта от около 5000 до около 6000 нг/мл через около 0,5 ч после введения и максимумно 25% C_{\max} через около 1,0 ч после введения.

В соответствии с одним вариантом осуществления настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей соединение, которое представляет собой N-[4-гидрокси-3,5-бис-(1-пирролидинилметил)бензил]-4-метоксибензолсульфонамид, или его фармацевтически приемлемую соль, причем композиция дает профиль в плазме, характеризующийся после введения 600 мг соединения C_{\max} соединения у субъекта от около 5000 до около 6000 нг/мл через около 0,5 ч после введения и максимумно 25% C_{\max} через около 1,0 ч после введения.

В соответствии с одним вариантом осуществления фармацевтически приемлемая соль в композиции представляет собой сульфат сулькардина.

В соответствии с одним вариантом осуществления композиция вызывает изменение QT, который не отклоняется более чем на около 40 мс после введения в количестве от около 20 до 600 мг композиции субъекту.

В соответствии с одним вариантом осуществления настоящее изобретение относится к способу введения представленной в настоящем документе композиции нуждающемуся в том субъекту, в результате чего композиция дает профиль в плазме, характеризующийся после введения 600 мг композиции C_{\max}

композиции у субъекта от около 5000 до около 6000 нг/мл через около 0,5 ч после введения и максимально 25% C_{\max} через около 1,0 ч после введения.

В соответствии с одним вариантом осуществления, настоящее изобретение относится к способу введения представленной в настоящем документе композиции нуждающемуся в том субъекту, в результате чего композиция дает профиль в плазме, характеризующийся после введения 600 мг соединения C_{\max} соединения (сулькардина) у субъекта от около 5000 до около 6000 нг/мл через около 0,5 ч после введения и максимально 25% C_{\max} через около 1,0 ч после введения.

В соответствии с одним вариантом осуществления, представленная в настоящем документе фармацевтическая композиция дополнительно содержит фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

В соответствии с одним вариантом осуществления, настоящее изобретение относится к способу лечения фибрилляции предсердий (AF), предусматривающему внутривенное введение нуждающемуся в том субъекту-человеку сулькардина или его фармацевтически приемлемой соли, что приводит в результате к изменениям множества параметров ЭКГ, в том числе увеличению QRS, PDur, PR, TrTe и QTcF и уменьшению JTr.

В соответствии с одним вариантом осуществления, настоящее изобретение относится к способу лечения фибрилляции предсердий (AF), предусматривающему внутривенное введения нуждающемуся в том субъекту-человеку сулькардина или его фармацевтически приемлемой соли, что приводит в результате к увеличению QRS, PDur, PR и TrTe и уменьшению JTr.

В соответствии с одним вариантом осуществления, сулькардин или его фармацевтически приемлемую соль вводят в диапазоне доз от около 20 до около 1000 мг. В соответствии с одним вариантом осуществления сулькардин или его фармацевтически приемлемую соль вводят в диапазоне доз от около 20 до около 600 мг. В соответствии с одним вариантом осуществления сулькардин или его фармацевтически приемлемую соль вводят в диапазоне доз от около 60 до около 600 мг.

В соответствии с одним вариантом осуществления, настоящее изобретение относится к способу лечения фибрилляции предсердий (AF), предусматривающему внутривенное введение нуждающемуся в том субъекту-человеку сулькардина или его фармацевтически приемлемой соли дозой от около 60 до около 800 мг. В соответствии с одним вариантом осуществления доза составляет от около 100 до около 800 мг. В соответствии с одним вариантом осуществления доза составляет от около 200 до около 800 мг. В соответствии с одним вариантом осуществления доза составляет от около 400 до около 800 мг.

В соответствии с одним вариантом осуществления, интервал QT у указанного субъекта-человека увеличивается на величину, составляющую не более чем около 40 мс в конце введения. В соответствии с одним вариантом осуществления, интервал QT у указанного субъекта-человека увеличивается на величину, составляющую от около 10 мс до около 40 мс в конце введения. В соответствии с одним вариантом осуществления интервал QT у указанного субъекта-человека увеличивается на величину, составляющую от около 20 до около 30 мс в конце введения.

В соответствии с одним вариантом осуществления, настоящее изобретение относится к способу лечения фибрилляции предсердий (AF), предусматривающему внутривенное введение нуждающемуся в том субъекту-человеку фармацевтически эффективного количества сулькардина или его фармацевтически приемлемой соли так, чтобы концентрация сулькардина в плазме у указанного субъекта-человека в конце введения составляла от около 370 до около 8000 нг/мл, и указанная концентрация сулькардина в плазме снижалась по меньшей мере около на 75% за около 1 ч.

В соответствии с одним вариантом осуществления, концентрация сулькардина в плазме у указанного субъекта-человека в конце введения составляет от около 1400 до около 8000 нг/мл. В соответствии с одним вариантом осуществления, концентрация сулькардина в плазме у указанного субъекта-человека в конце введения составляет от около 2000 до около 8000 нг/мл. В соответствии с одним вариантом осуществления концентрация сулькардина в плазме у указанного субъекта-человека в конце введения составляет от около 5000 до около 6000 нг/мл.

В соответствии с одним вариантом осуществления, сулькардин или его фармацевтически приемлемую соль вводят дозой от около 60 до около 800 мг. В соответствии с одним вариантом осуществления, сулькардин или его фармацевтически приемлемую соль вводят дозой от около 180 до около 800 мг. В соответствии с одним вариантом осуществления, сулькардин или его фармацевтически приемлемую соль вводят дозой от около 360 до около 800 мг. В соответствии с одним вариантом осуществления сулькардин или его фармацевтически приемлемую соль вводят дозой от около 400 до около 800 мг. В соответствии с одним вариантом осуществления сулькардин или его фармацевтически приемлемую соль вводят дозой от около 450 до около 750 мг. В соответствии с одним вариантом осуществления сулькардин или его фармацевтически приемлемую соль вводят дозой от около 500 до около 700 мг. В соответствии с одним вариантом осуществления сулькардин или его фармацевтически приемлемую соль вводят дозой от около 550 до около 650 мг. В соответствии с одним вариантом осуществления сулькардин или его фармацевтически приемлемую соль вводят дозой около 600 мг.

В соответствии с одним вариантом осуществления, сулькардин или его фармацевтически приемлемую соль вводят дозой не менее чем около 60 мг. В соответствии с одним вариантом осуществления

III. Примеры

Аспекты настоящего изобретения можно дополнительно понять в свете представленных далее примеров, которые не следует истолковывать как ограничивающие каким-либо образом объем настоящего изобретения.

Пример 1. Введение сулькардина

НБИ-3000 (сульфат сулькардина) вводили субъектам-людям в соответствии с протоколом, приведенным на ClinicalTrials.gov под идентификационным № NCT 03397641. Такой протокол во всей своей полноте включен в настоящий документ посредством ссылки.

Справочная информация: НБИ-3000 представляет собой блокатор мультиионных каналов с относительно сбалансированными ингибирующими эффектами *in vitro* на $I_{Na-Peak}$, $I_{Na-Late}$, $I_{Ca,L}$ и I_{Kr} , разработанной компанией HUYA Bioscience International для конверсии недавно начавшейся фибрилляции предсердий (AF).

Цель: в настоящем документе представлены результаты исследования безопасности, переносимости, фармакокинетики и электрокардиограммы (ЭКГ) 1-й фазы исследования однократной возрастающей дозы внутривенного (iv) НБИ-3000 у здоровых субъектов. Выбранные параметры ЭКГ и сокращения приведены в табл. 1.

Таблица 1. Параметры ЭКГ и сокращения

Параметр	Переменная ЭКГ	Исходная скорректированная переменная ЭКГ (ΔECG)	Исходная объединенная скорректированная плацебо переменная ЭКГ ($\Delta \Delta ECG$)
Частота сердечных сокращений, уд./мин.	HR	ΔHR	$\Delta \Delta HR$
Интервал PR, мс	PR	ΔPR	$\Delta \Delta PR$
Длительность зубца P, мс	PDur	$\Delta PDur$	$\Delta \Delta PDur$
Интервал QRS, мс	QRS	ΔQRS	$\Delta \Delta QRS$
Интервал QT с коррекцией по формуле Фридерича, мс	QTcF	$\Delta QTcF$	$\Delta \Delta QTcF$
Интервал от точки J до пика T, мс	JTr	ΔJTr	$\Delta \Delta JTr$
Интервал от пика T до конца T, мс	TrTe	$\Delta TrTe$	$\Delta \Delta TrTe$

Способы: 47 субъектов были рандомизированы на 6 групп по 8 субъектов для получения 1 из 5 однократных возрастающих внутривенных доз (табл. 2) НБИ-3000 или плацебо (6:2), при этом 2 группы получали дозу 600 мг. Дозы НБИ-3000 варьировали в диапазоне от 20 мг (группа А), 60 мг (группа В), 180 мг (группа С), 360 мг (группа D) до 600 мг (группа Е и F). Лекарственное средство представляло собой лиофилизированный порошок, ресуспендированный до 50 мл/мл, затем разведенный физиологическим раствором для доставки посредством внутривенной инфузии в виде 50 мл раствора на протяжении 30 мин.

Непрерывные данные холтеровского мониторинга ЭКГ в 12 отведениях регистрировали на исходном уровне и в 11 моментах времени после этого. Для каждой дозы при C_{max} рассчитывали среднее значение на исходном уровне и за вычетом плацебо ($\Delta \Delta$) интервалов ЭКГ (QTcF, HR, PR, QRS и длительность зубца P [PDur]), а также сегментов зубца T (от точки J до пика T [JTr] и от пика T до конца T [TrTe]).

Результаты: НБИ-3000 хорошо переносился без очевидных ограничивающих дозу неблагоприятных явлений или аритмий.

В табл. 2 приведены данные ЭКГ при C_{max} для каждой дозы, прогнозируемые с помощью моделирования со смешанными эффектами. НБИ-3000 вызывал дозопропорциональные изменения всех параметров ЭКГ. Увеличение QRS и PDur согласовывалось с блоком $I_{Na-Peak}$. Увеличение интервала PR согласовывалось с увеличением PDur и с подавлением как $I_{Na-Peak}$, так и $I_{Ca,L}$. Удлинение TrTe согласовывалось с блоком I_{Kr} , что, согласно ожиданиям, при выделении также будет удлинять JTr. Наблюдаемое дозозависимое уменьшение JTr, вероятно, связано с противодействующим эффектом НБИ-3000 на I_{Kr} в результате его ингибирования как $I_{Na-Late}$, так и $I_{Ca,L}$.

Таблица 2. ΔΔECG по дозе по результатам регрессионной модели зависимости концентрации от эффекта

Среднее значение, мг или уд./мин.	ΔΔQTcF	ΔΔHR	ΔΔPR	ΔΔQRS	ΔΔPDur	ΔΔJTp	ΔΔTpTe
Доза, C _{max} (N)							
20 мг, 135 нг/мл (6)	1,40	1,74	5,08	-0,08	3,17	-2,87	1,95
60 мг, 378 нг/мл (6)	2,35	2,21	6,06	0,54	3,71	-5,28	2,20
180 мг, 1530 нг/мл (6)	6,89	4,44	10,73	3,50	6,24	-15,09	3,37
360 мг, 3120 нг/мл (5)	13,50	7,70	17,53	7,81	9,93	-24,60	5,07
600 мг, 5280 нг/мл (12)	23,77	12,75	28,10	14,50	15,67	-28,10	7,72
Угловой коэффициент	0,0039	0,0019	0,0040	0,0026	0,0022	-0,0000	0,0010
P-значение	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,001	<0,0001	<0,0001

В табл. 3 показаны избранные фармакокинетические данные для каждой дозы.

Таблица 3. Избранные фармакокинетические данные

Доза НВИ-3000	N	Среднее T _{max} (час) (Min-Max)	C _{max} (нг/мл) (G. CV (%))	AUC (0-24) (нг. час/мл) (G. CV (%))	AUC (0-last) (нг. час/мл) (G. CV (%))	AUC (0-inf) (нг. час/мл) (G. CV (%))	T _{1/2} (час) (G. CV (%))
20 мг	6	0,42 (0,25-0,52)	131 (29,60)	89,7 (53,00)	86,2 (54,80)	175 (NC)	0,62 (NC)
60 мг	6	0,38 (0,25-0,52)	369 (23,80)	299 (17,40)	306 (18,30)	312 (NC)	9,16 (NC)
180 мг	6	0,46 (0,25-0,50)	1430 (41,60)	1270 (25,60)	1550 (23,00)	2050 (41,80)	54,76 (32,8)
360 мг	5	0,45 (0,27-0,50)	3170 (17,60)	2960 (23,70)	3470 (26,60)	3830 (33,80)	43,68 (48,9)
600 мг	12	0,46 (0,25-0,50)	5580 (30,50)	5810 (31,20)	6640 (30,50)	7580 (28,90)	41,14 (20,7)

Дополнительные результаты: при введении сулькардина сульфата в определенных дозах соединение не только становилось фармакодинамически активным у субъектов-людей, но также быстро становилось неэффективным. Другими словами, соединение можно вводить в определенных дозах, что приводит в результате к быстрым эффектам у субъекта, а затем соединение перестает быть эффективным для сердечно-сосудистой системы субъекта. Неизвестно, каким путем соединение удаляется или выделяется из сердечно-сосудистой системы так, чтобы оно теряло свою эффективность. Однако было обнаружено, что при введении сульфата сулькардина в количестве от около 400 до около 800 мг в соответствии с указанным выше протоколом соединение быстро начинало оказывать свой эффект, а затем быстро теряло свой эффект. Специалисты в настоящей области техники поймут, что такие эффекты могут дополнительно повышать профиль безопасности данного соединения, в силу чего можно приготовить и вводить определенные дозы и/или лекарственные формы, которые позволяют избежать нежелательных побочных эффектов.

Как видно на фиг. 1, при введении сульфата сулькардина в различных дозах данное соединение достигало C_{max} приблизительно за 0,5 ч, а затем быстро удалялось или выделялось из плазмы. Такой эффект проявлялся в диапазоне доз от около 180 до около 600 мг. Что было неожиданным, так это то, что введение приводило к быстрому изменению параметров ЭКГ, а затем субъект быстро возвращался в стабильное состояние (фиг. 2A, 2B, 2C и 2D). Подобно переключателю "включение/выключение" эффект от введения сульфата сулькардина появлялся, а затем исчезал в течение неожиданно короткого промежутка времени.

Модель зависимости концентрации от dECG, сочетающая все дозы НВИ-3000, представлена на фиг. 3A, 3B, 3C и 3D. Односторонний 95% доверительный интервал вокруг скоса НВИ-3000 представлен светлой полосой.

Выводы:

Из представленных данных видно, что НВИ-3000 является мощным ингибитором множества сердечных ионных каналов, которые играют роль в возникновении и сохранении АФ. Сильное уменьшение JTp под его действием позволяет прогнозировать отсутствие аритмий, связанных с блокадой I_{Kr}. Исходя из представленных результатов и доклинических данных, свидетельствующих о низком проаритмическом риске, данное лекарственное средство на данный момент вошло во 2-ю фазу исследований на недавно начавшейся АФ.

Специалистам в настоящей области техники также будут известны различные способы определения концентрации сулькардина в плазме у пациента в любой момент времени с помощью иммунофермент-

ных анализов, в том числе ELISA. Такие способы применимы для определения того, была ли достигнута C_{\max} у субъекта, и когда может быть прекращено введение сулькардина.

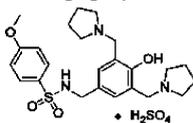
Учитывая, что ожидаемый период полувыведения сулькардина при пероральном введении составляет около 16 ч (см. Chen et al., *Fundamental & Clinical Pharmacology*. 31 (2017) 120-125), было неожиданным, что настоящий состав, вводимый в соответствии с настоящим документом, приводит в результате к быстрому профилю "включения/выключения". Такие неожиданные результаты предоставляют возможность для более безопасного достижения предусмотренных эффектов введения сулькардина, которые представлены в патентах США №№ 8541464 и 8637566. Кроме того, в отличие от описанного в работе Chen et al., в силу того что сулькардин медленно перераспределяется у субъекта, было неожиданным, что у субъекта будет иметь место быстрое перераспределение сулькардина, который составлен и введен в соответствии с настоящим изобретением. Это также дает возможность для более безопасного введения сулькардина и снижения проаритмического риска.

Изложенное выше подробное описание приведено с целью помочь специалистам в настоящей области техники реализовать на практике настоящее изобретение. Тем не менее, настоящее изобретение, описываемое и заявляемое в настоящем документе, не должно ограничиваться по объему конкретными раскрытыми в настоящем документе вариантами осуществления, поскольку такие варианты осуществления предназначены в качестве иллюстрации лишь нескольких аспектов настоящего изобретения. Предполагается, что под объем настоящего изобретения подпадают все эквивалентные варианты осуществления. Действительно, из предшествующего описания специалистам в настоящей области техники станут очевидны различные модификации настоящего изобретения, в дополнение к показанным и описанным в настоящем документе, которые не выходят за рамки сути или объема настоящего изобретения. Предполагается, что такие модификации также входят в объем прилагаемой формулы изобретения.

Все публикации, патенты, заявки на патенты и другие литературные источники, упомянутые в настоящей заявке, включены в настоящий документ посредством ссылки во всей своей полноте для всех целей в той же степени, как если бы каждая отдельная публикация, патент, заявка на патент или другой литературный источник были специально и индивидуально указаны как включенные посредством ссылки в полном своей объеме для всех целей. Упоминание литературного источника в настоящем документе не должно толковаться как признание того, что такой источник является предшествующим уровнем техники для настоящего изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения фибрилляции предсердий (AF), предусматривающий внутривенное введение нуждающемуся в том субъекту-человеку сулькардина или его фармацевтически приемлемой соли, причем введение сулькардина приводит к изменению множества параметров ЭКГ, включая увеличение QRS, PDur, PR и QTcF и уменьшение JTr, а также к отсутствию эффекта или увеличению TrTe, причем фармацевтически приемлемая соль характеризуется формулой



причем сулькардин или его фармацевтически приемлемую соль вводят в дозе от 400 до 800 мг и причем сулькардин или его фармацевтически приемлемую соль вводят в течение периода времени от 15 мин до 2 ч.

2. Способ по п.1, причем концентрация сулькардина в плазме у указанного субъекта-человека в конце введения составляла от 370 до 8000 нг/мл и указанная концентрация сулькардина в плазме снижалась по меньшей мере на 75% за 1 ч.

3. Способ по п.2, причем концентрация сулькардина в плазме у указанного субъекта-человека в конце введения составляет от 5000 до 6000 нг/мл.

4. Способ по п.1, причем сулькардин или его фармацевтически приемлемую соль вводят в дозе от 500 до 700 мг.

5. Способ по п.1, причем сулькардин или его фармацевтически приемлемую соль вводят в дозе 600 мг.

6. Способ по п.1, причем сулькардин или его фармацевтически приемлемую соль вводят на протяжении периода от 30 мин до 1 ч.

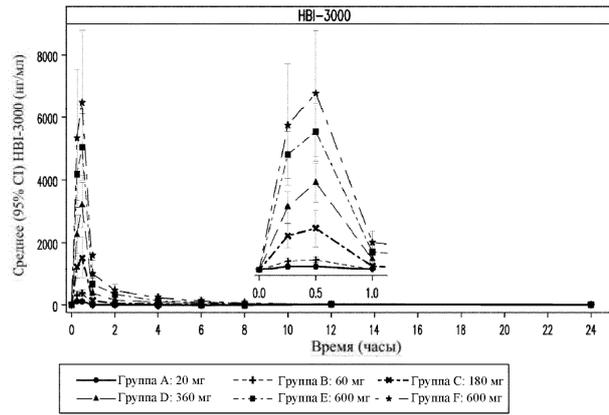
7. Способ по п.6, причем сулькардин или его фармацевтически приемлемую соль вводят на протяжении периода от 30 мин.

8. Способ по любому из пп.1-7, причем AF представляет собой острую AF.

9. Способ по любому из пп.1-7, причем AF представляет собой пароксизмальную AF.

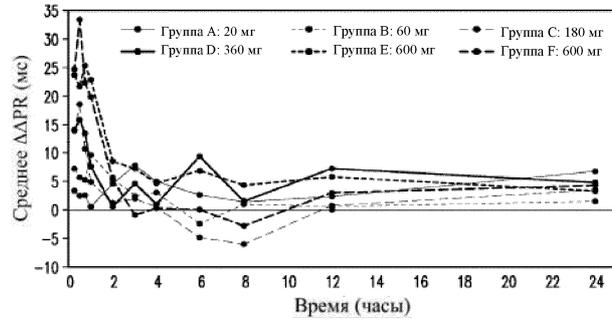
10. Способ по любому из пп.1-7, причем AF представляет собой рецидивирующую AF.

Средние значения концентрации НВ1-3000 в плазме (свободного основания сулькардина) после однократной IV инфузии 20, 60, 180, 360 или 600 мг НВ1-3000



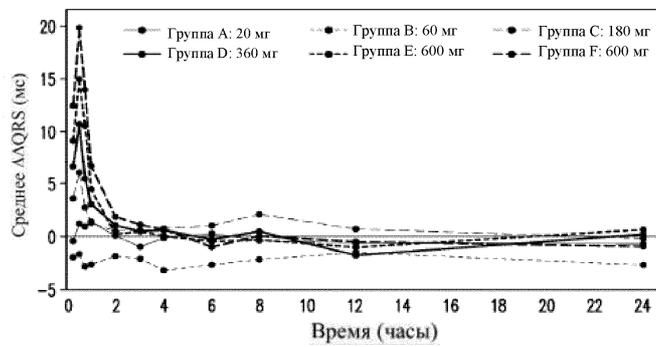
Фиг. 1

Зависимость Δ APR от лечения и времени



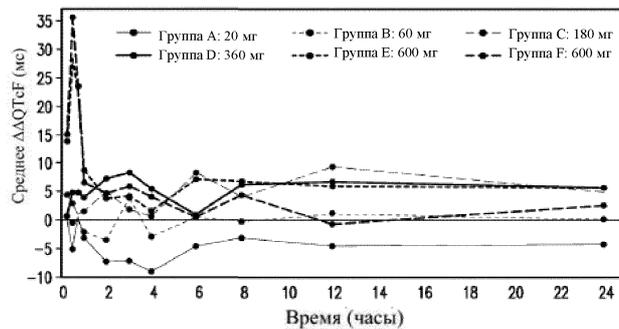
Фиг. 2А

Зависимость Δ AQRS от лечения и времени



Фиг. 2В

Зависимость Δ AQTcF от лечения и времени



Фиг. 2С

