



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 110520116 A

(43)申请公布日 2019.11.29

(21)申请号 201880014677.7

E·G·斯托克

(22)申请日 2018.01.02

(74)专利代理机构 北京坤瑞律师事务所 11494

(30)优先权数据

代理人 封新琴

62/441,803 2017.01.03 US

(51)Int.Cl.

62/549,932 2017.08.24 US

A61K 31/18(2006.01)

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

A61P 9/04(2006.01)

2019.08.28

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/US2018/012114 2018.01.02

(87)PCT国际申请的公布数据

W02018/128999 EN 2018.07.12

(71)申请人 卡尔迪奥克斯尔制药公司

地址 美国北卡罗来纳州

(72)发明人 P·D·凯斯勒 W·R·尤因

M·伯伦坦 T·加里梅拉

权利要求书3页 说明书27页

(54)发明名称

供硝酰化合物的给予方法

(57)摘要

本公开主题提供了在剂量递增方案中使用供硝酰化合物和包含此类化合物的药物组合物的方法。

1. 一种用于向患者给予硝酰疗法以治疗心血管疾病的初始剂量递增方案方法,其包括:

以约6 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 的量向所述患者静脉内给予供硝酰化合物或包含所述供硝酰化合物和至少一种药学上可接受的赋形剂的药物组合物持续约4小时;以及

以约12 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 的量向所述患者静脉内给予所述供硝酰化合物或包含所述供硝酰化合物和至少一种药学上可接受的赋形剂的药物组合物持续约44小时。

2. 一种用于向患者给予硝酰疗法以治疗心血管疾病的初始剂量递增方案方法,其包括:

以约3 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 的量向患者静脉内给予供硝酰化合物或包含供硝酰化合物和至少一种药学上可接受的赋形剂的药物组合物持续约4小时;

以约6 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 的量向所述患者静脉内给予所述供硝酰化合物或包含所述供硝酰化合物和至少一种药学上可接受的赋形剂的药物组合物持续约4小时;以及

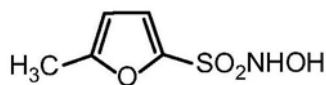
以约12 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 的量向所述患者静脉内给予所述供硝酰化合物或包含所述供硝酰化合物和至少一种药学上可接受的赋形剂的药物组合物持续约40小时。

3. 权利要求1或2的方法,其中所述心血管疾病是心力衰竭。

4. 权利要求3的方法,其中所述心血管疾病是急性失代偿性心力衰竭。

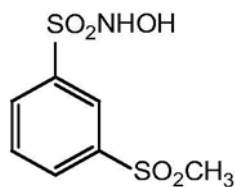
5. 权利要求1至4中任一项的方法,其中所述剂量递增方案消除、最小化或降低了低血压的风险。

6. 权利要求1至5中任一项的方法,其中所述供硝酰化合物是式(1)的化合物:



(1)。

7. 权利要求1至5中任一项的方法,其中所述供硝酰化合物是式(2)的化合物:



(2)。

8. 权利要求1至7中任一项的方法,其中所述组合物是在约5至约6的pH下配制的。

9. 权利要求1至7中任一项的方法,其中所述组合物是在约5.5至约6.2的pH下配制的。

10. 权利要求1至7中任一项的方法,其中所述组合物是在约6的pH下配制的。

11. 权利要求1至10中任一项的方法,其中所述至少一种药学上可接受的赋形剂是缓冲剂。

12. 权利要求11的方法,其中所述缓冲剂是乙酸钾。

13. 权利要求11的方法,其中所述缓冲剂是磷酸钾。

14. 权利要求1至13中任一项的方法,其还包括稳定剂。

15. 权利要求14的方法,其中所述稳定剂是环糊精。

16. 权利要求15的方法,其中所述环糊精是 β -环糊精的磺基-正丁基醚衍生物,每个环

糊精分子具有6或7个磺基-正丁基醚基团。

17. 权利要求15或16的方法,其中所述环糊精是CAPTISOL[®]。

18. 权利要求15至17中任一项的方法,其中所述组合物中存在的供硝酰化合物和环糊精之间的摩尔比是从约0.02:1至约2:1。

19. 权利要求15至17中任一项的方法,其中所述组合物中存在的供硝酰化合物和环糊精之间的摩尔比是从约0.05:1至约1.5:1。

20. 权利要求15至17中任一项的方法,其中所述组合物中存在的供硝酰化合物和环糊精之间的摩尔比是从约0.5:1至约1:1。

21. 权利要求1至7中任一项的方法,其中所述至少一种药学上可接受的赋形剂是环糊精。

22. 权利要求21的方法,其中所述环糊精是β-环糊精的磺基-正丁基醚衍生物,每个环糊精分子具有6或7个磺基-正丁基醚基团。

23. 权利要求21或22的方法,其中所述环糊精是CAPTISOL[®]。

24. 权利要求21至23中任一项的方法,其中所述组合物中存在的供硝酰化合物和环糊精之间的摩尔比是从约0.02:1至约2:1。

25. 权利要求21至23中任一项的方法,其中所述组合物中存在的供硝酰化合物和环糊精之间的摩尔比是从约0.05:1至约1.5:1。

26. 权利要求21至23中任一项的方法,其中所述组合物中存在的供硝酰化合物和环糊精之间的摩尔比是从约0.5:1至约1:1。

27. 一种降低接受硝酰疗法以治疗心血管疾病的患者的不良事件的风险的方法,其包括使用包括以下步骤的初始剂量递增方案:

以约6μg/kg/min的量向所述患者静脉内给予供硝酰化合物或包含所述供硝酰化合物和至少一种药学上可接受的赋形剂的药物组合物持续约4小时;以及

以约12μg/kg/min的量向所述患者静脉内给予所述供硝酰化合物或包含所述供硝酰化合物和至少一种药学上可接受的赋形剂的药物组合物持续约44小时,其中向所述患者给予硝酰疗法以治疗心血管疾病。

28. 一种降低接受硝酰疗法以治疗心血管疾病的患者的不良事件的风险的方法,其包括使用包括以下步骤的初始剂量递增方案:

以约3μg/kg/min的量向患者静脉内给予供硝酰化合物或包含供硝酰化合物和至少一种药学上可接受的赋形剂的药物组合物持续约4小时;

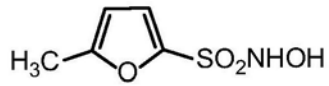
以约6μg/kg/min的量向所述患者静脉内给予所述供硝酰化合物或包含所述供硝酰化合物和至少一种药学上可接受的赋形剂的药物组合物持续约4小时;以及

以约12μg/kg/min的量向所述患者静脉内给予所述供硝酰化合物或包含所述供硝酰化合物和至少一种药学上可接受的赋形剂的药物组合物持续约40小时,其中向所述患者给予硝酰疗法以治疗心血管疾病。

29. 权利要求27或28的方法,其中所述心血管疾病是心力衰竭。

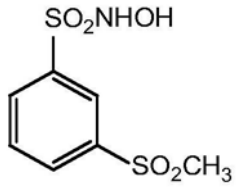
30. 权利要求29的方法,其中所述心血管疾病是急性失代偿性心力衰竭。

31. 权利要求27至30中任一项的方法,其中所述供硝酰化合物是式(1)的化合物:



(1)。

32. 权利要求27至30中任一项的方法,其中所述供硝酰化合物是式(2)的化合物:



(2)。

供硝酰化合物的给予方法

1. 背景技术

[0001] 已经显示硝酰 (HNO) 在心衰的体外和体内模型中具有积极的心血管效应。然而,在生理pH下,HNO二聚化成连二次硝酸,其随后脱水成一氧化二氮;由于这种亚稳定性,用于治疗用途的HNO必须从供体化合物原位生成。已经描述了多种能够供给硝酰的化合物并建议将其用于治疗已知或怀疑对硝酰有反应的障碍。参见例如,美国专利号6,936,639;7,696,373;8,030,356;8,268,890;8,227,639;8,318,705;8,987,326和9,464,061;以及美国授权前公开号2009/0281067;2009/0298795;2011/0136827;2011/0144067;2015/36697;和2015/0344437。

[0002] 美国专利8,987,326描述了高效治疗心血管疾病(例如,心力衰竭)并具有合适的毒理学特性的供硝酰化合物。已经在临床前模型和I/IIa期研究中对一种这样的硝酰供体N-羟基-5-甲基咪喃-2-磺酰胺进行了评价。在这些研究中,N-羟基-5-甲基咪喃-2-磺酰胺展示了外周血管扩张和增加的收缩变力性以及改善的松弛性。Cowart D, Venuti R, Guptill J, Noveck R, Foo S. A phase I study of the safety and pharmacokinetics of the intravenous nitroxyl prodrug, CXL-1427. J Am Coll Cardiol 2015 65A876; 2016年5月21日-24日,在意大利的佛罗伦萨举行的欧洲2016年心衰大会(European Heart Failure 2016 Congress);以及Eur J Heart Fail. 2017年10月19(10):1321-1332。在I期和IIa期研究中发现,向健康的患者以及因晚期心力衰竭而住院的患者输注N-羟基-5-甲基咪喃-2-磺酰胺是安全的且耐受良好。输注供硝酰化合物对血压的影响可能包括降低血压(血管舒张引起的)以及维持血压(正性肌力作用继发收缩力增强引起的)之间的平衡。因此,此类输注可能引起血压整体下降(低血压),并且通常认为过度的低血压是不利的。

[0003] 因此,存在对消除、最小化或降低不良事件(如低血压)和其他不期望的副作用的风险的向患者给予供硝酰化合物的方法的未满足的临床需求。

[0004] 在本申请的第1部分中的对任何参考文献的引用不应被解释为承认此类参考文献是本申请的现有技术。

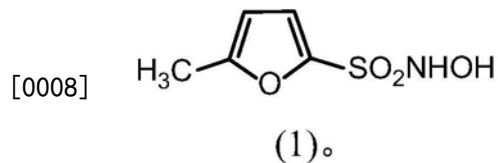
2. 发明内容

[0005] 本公开文本通过提供用于给予供硝酰化合物的剂量递增方案克服了未满足的临床需求。本公开文本的剂量递增方案以持续至少2小时未达到最终剂量的量提供了供硝酰化合物或包含供硝酰化合物和至少一种药学上可接受的赋形剂的药物组合物。在一个实施方案中,持续至少4小时未达到供硝酰化合物的最终剂量。在另一个实施方案中,持续至少6小时未达到供硝酰化合物的最终剂量。在另一个实施方案中,持续至少8小时未达到供硝酰化合物的最终剂量。在另一个实施方案中,持续至少10小时未达到供硝酰化合物的最终剂量。在另一个实施方案中,持续至少12小时未达到供硝酰化合物的最终剂量。在另一个实施方案中,直到约2小时才达到供硝酰化合物的最终剂量。在另一个实施方案中,直到约4小时才达到供硝酰化合物的最终剂量。在另一个实施方案中,直到约6小时才达到供硝酰化合物的最终剂量。在另一个实施方案中,直到约8小时才达到供硝酰化合物的最终剂量。在另一

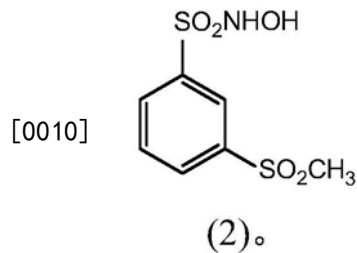
个实施方案中,直到约10小时才达到供硝酰化合物的最终剂量。在另一个实施方案中,直到约12小时才达到供硝酰化合物的最终剂量。本公开文本的方法旨在消除、最小化或降低与供硝酰化合物的使用有关的不良事件的风险。

[0006] 本公开文本提供了向患者给予硝酰疗法的方法,其包括以第一量给予初始剂量的供硝酰化合物或包含供硝酰化合物和至少一种药学上可接受的赋形剂的药物组合物持续第一段时间的持续时间;任选地以第二量给予第二剂量的供硝酰化合物或包含供硝酰化合物和至少一种药学上可接受的赋形剂的药物组合物持续第二段时间的持续时间;以及以最终量给予最终剂量的供硝酰化合物或包含供硝酰化合物和至少一种药学上可接受的赋形剂的药物组合物持续最终一段时间的持续时间。

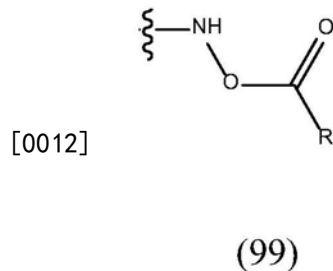
[0007] 在一个具体实施方案中,本公开文本的方法中所用的供硝酰化合物是式(1)的化合物:




[0009] 在另一个实施方案中,本公开文本的方法中所用的供硝酰化合物是式(2)的化合物:



[0011] 应理解,术语“供硝酰化合物”既包括具有游离N-羟基的化合物(例如,式(1)或(2)的化合物)又包括如下所描绘的N-羟基被酯化的化合物:



[0013] 其中  代表所述化合物的芳香族、杂芳香族或杂环部分(关于R的定义,参见第3.3部分)。

3. 具体实施方式

[0014] 本发明包括以下内容:

[0015] (1) 一种用于向患者给予硝酰疗法以治疗心血管疾病的初始剂量递增方案方法,其包括:

[0016] 以第一剂量向患者静脉内给予供硝酰化合物或包含供硝酰化合物和至少一种药学上可接受的赋形剂的药物组合物持续所述剂量递增方案的第一时间段的持续时间；

[0017] 任选地以第二剂量向所述患者静脉内给予所述供硝酰化合物或包含所述供硝酰化合物和至少一种药学上可接受的赋形剂的药物组合物持续所述剂量递增方案的第二时间段的持续时间；以及

[0018] 以最终剂量向所述患者静脉内给予所述供硝酰化合物或包含所述供硝酰化合物和至少一种药学上可接受的赋形剂的药物组合物持续所述剂量递增方案的最终时间段的持续时间，其中向所述患者给予硝酰疗法以治疗心血管疾病。

[0019] (2) 前述(1)的方法，其中所述心血管疾病是心力衰竭。

[0020] (3) 前述(2)的方法，其中所述心血管疾病是急性失代偿性心力衰竭。

[0021] (4) 前述(1)至(3)中任一项的方法，其中所述第一剂量在约 $1\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 至约 $9\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 的范围内。

[0022] (5) 前述(1)至(3)中任一项的方法，其中所述第一剂量是约 $3\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 。

[0023] (6) 前述(1)至(3)中任一项的方法，其中所述第一剂量是约 $6\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 。

[0024] (7) 前述(1)至(6)中任一项的方法，其中所述第二剂量在约 $3\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 至约 $12\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 的范围内。

[0025] (8) 前述(1)至(6)中任一项的方法，其中所述第二剂量是约 $6\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 。

[0026] (9) 前述(1)至(8)中任一项的方法，其中所述最终剂量在约 $4\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 至约 $24\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 的范围内。

[0027] (10) 前述(1)至(8)中任一项的方法，其中所述最终剂量是约 $12\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 。

[0028] (11) 前述(1)至(10)中任一项的方法，其中所述第一段时间在约1小时至约6小时的范围内。

[0029] (12) 前述(1)至(10)中任一项的方法，其中所述第一段时间是约4小时。

[0030] (13) 前述(1)至(12)中任一项的方法，其中所述第二段时间在约1小时至约6小时的范围内。

[0031] (14) 前述(1)至(12)中任一项的方法，其中所述第二段时间是约4小时。

[0032] (15) 前述(1)至(14)中任一项的方法，其中所述最终一段时间在约4小时至约168小时的范围内。

[0033] (16) 前述(1)至(14)中任一项的方法，其中所述最终一段时间是约40小时。

[0034] (17) 前述(1)至(14)中任一项的方法，其中所述最终一段时间是约44小时。

[0035] (18) 前述(1)至(3)中任一项的方法，其包括：

[0036] 以约 $6\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 的量向所述患者静脉内给予所述供硝酰化合物或包含所述供硝酰化合物和至少一种药学上可接受的赋形剂的药物组合物持续约4小时；以及

[0037] 以约 $12\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 的量向所述患者静脉内给予所述供硝酰化合物或包含所述供硝酰化合物和至少一种药学上可接受的赋形剂的药物组合物持续约44小时。

[0038] (19) 前述(1)至(3)中任一项的方法，其包括：

[0039] 以约 $3\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 的量向患者静脉内给予供硝酰化合物或包含供硝酰化合物和至少一种药学上可接受的赋形剂的药物组合物持续约4小时；

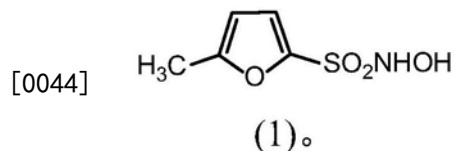
[0040] 以约 $6\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 的量向所述患者静脉内给予所述供硝酰化合物或包含所述供硝

酰化合物和至少一种药学上可接受的赋形剂的药物组合物持续约4小时;以及

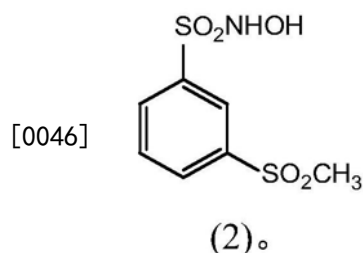
[0041] 以约12 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 的量向所述患者静脉内给予所述供硝酰化合物或包含所述供硝酰化合物和至少一种药学上可接受的赋形剂的药物组合物持续约40小时。

[0042] (20) 前述(1)至(19)中任一项的方法,其中所述剂量递增方案消除、最小化或降低了低血压的风险。

[0043] (21) 前述(1)至(20)中任一项的方法,其中所述供硝酰化合物是式(1)的化合物:



[0045] (22) 前述(1)至(20)中任一项的方法,其中所述供硝酰化合物是式(2)的化合物:



[0047] (23) 前述(1)至(22)中任一项的方法,其中所述组合物是在约5至6的pH下配制的。

[0048] (24) 前述(1)至(22)中任一项的方法,其中所述组合物是在约5.5至6.2的pH下配制的。

[0049] (25) 前述(1)至(22)中任一项的方法,其中所述组合物是在约6的pH下配制的。

[0050] (26) 前述(1)至(25)中任一项的方法,其中所述至少一种药学上可接受的赋形剂是缓冲剂。

[0051] (27) 前述(26)的方法,其中所述缓冲剂是乙酸钾。

[0052] (28) 前述(26)的方法,其中所述缓冲剂是磷酸钾。

[0053] (29) 前述(1)至(28)中任一项的方法,其还包括稳定剂。

[0054] (30) 前述(29)的方法,其中所述稳定剂是环糊精。

[0055] (31) 前述(30)的方法,其中所述环糊精是 β -环糊精的磺基-正丁基醚衍生物,每个环糊精分子具有6或7个磺基-正丁基醚基团。

[0056] (32) 前述(30)或(31)的方法,其中所述环糊精是CAPTISOL[®]。

[0057] (33) 前述(30)至(32)中任一项的方法,其中所述组合物中存在的供硝酰化合物和环糊精之间的摩尔比是从约0.02:1至约2:1。

[0058] (34) 前述(30)至(32)中任一项的方法,其中所述组合物中存在的供硝酰化合物和环糊精之间的摩尔比是从约0.05:1至约1.5:1。

[0059] (35) 前述(30)至(32)中任一项的方法,其中所述组合物中存在的供硝酰化合物和环糊精之间的摩尔比是从约0.5:1至约1:1。

[0060] (36) 前述(1)至(22)中任一项的方法,其中所述至少一种药学上可接受的赋形剂是环糊精。

[0061] (37) 前述(36)的方法,其中所述环糊精是 β -环糊精的磺基-正丁基醚衍生物,每个环糊精分子具有6或7个磺基-正丁基醚基团。

[0062] (38) 前述 (36) 或 (37) 的方法, 其中所述环糊精是 **CAPTISOL[®]**。

[0063] (39) 前述 (36) 至 (38) 中任一项的方法, 其中所述组合物中存在的供硝酰化合物和环糊精之间的摩尔比是从约 0.02:1 至约 2:1。

[0064] (40) 前述 (36) 至 (38) 中任一项的方法, 其中所述组合物中存在的供硝酰化合物和环糊精之间的摩尔比是从约 0.05:1 至约 1.5:1。

[0065] (41) 前述 (36) 至 (38) 中任一项的方法, 其中所述组合物中存在的供硝酰化合物和环糊精之间的摩尔比是从约 0.5:1 至约 1:1。

[0066] (42) 一种降低接受硝酰疗法以治疗心血管疾病的患者的不良事件的风险的方法, 其包括使用包括以下步骤的初始剂量递增方案:

[0067] 以第一剂量向患者静脉内给予供硝酰化合物或包含供硝酰化合物和至少一种药学上可接受的赋形剂的药物组合物持续所述剂量递增方案的第一时间段的持续时间;

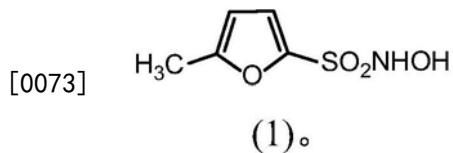
[0068] 任选地以第二剂量向所述患者静脉内给予所述供硝酰化合物或包含所述供硝酰化合物和至少一种药学上可接受的赋形剂的药物组合物持续所述剂量递增方案的第二时间段的持续时间; 以及

[0069] 以第三剂量向所述患者静脉内给予所述供硝酰化合物或包含所述供硝酰化合物和至少一种药学上可接受的赋形剂的药物组合物持续所述剂量递增方案的最终时间段的持续时间, 其中向所述患者给予硝酰疗法以治疗心血管疾病。

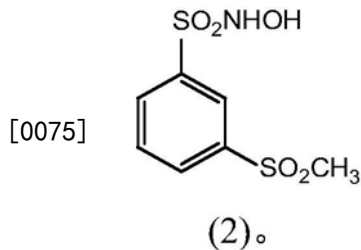
[0070] (43) 前述 (42) 的方法, 其中所述心血管疾病是心力衰竭。

[0071] (44) 前述 (43) 的方法, 其中所述心血管疾病是急性失代偿性心力衰竭。

[0072] (45) 前述 (42) 至 (44) 中任一项的方法, 其中所述供硝酰化合物是式 (1) 的化合物:



[0074] 46. 前述 (42) 至 (44) 中任一项的方法, 其中所述供硝酰化合物是式 (2) 的化合物:



[0076] 3.1 定义

[0077] 除非另外清楚地指示, 否则如本文所用的以下术语具有以下指示的含义。

[0078] “药学上可接受的盐”是指本文公开的任何治疗剂的盐, 所述盐可以包括本领域中已知的多种有机和无机抗衡离子中的任一种, 并且所述盐是药学上可接受的。当治疗剂含有酸性官能团时, 抗衡离子的各种示例性实施方案是钠、钾、钙、镁、铵、四烷基铵等。当治疗剂含有碱性官能团时, 举例来说, 药学上可接受的盐可以包括有机或无机酸 (如盐酸盐、氢溴酸盐、酒石酸盐、甲磺酸盐、乙酸盐、马来酸盐、草酸盐等) 作为抗衡离子。说明性的盐包括但不限于硫酸盐、柠檬酸盐、乙酸盐、氯化物、溴化物、碘化物、硝酸盐、硫酸氢盐、磷酸盐、酸式磷酸盐、乳酸盐、水杨酸盐、酸式柠檬酸盐、酒石酸盐、油酸盐、丹宁酸盐、泛酸盐、酒石酸

氢盐、抗坏血酸盐、琥珀酸盐、马来酸盐、苯磺酸盐、富马酸盐、葡糖酸盐、葡糖醛酸盐 (glucaronate)、糖酸盐、甲酸盐、苯甲酸盐、谷氨酸盐、甲磺酸盐、乙磺酸盐、苯磺酸盐和对甲苯磺酸盐。因此,盐可以由具有酸性官能团(如羧酸官能团)的本文公开的式中的任何一个的化合物和药学上可接受的无机或有机碱制备。合适的碱包括但不限于碱金属(如钠、钾和锂)的氢氧化物;碱土金属(如钙和镁)的氢氧化物;其他金属(如铝和锌)的氢氧化物;氨和有机胺,如未经取代或羟基取代的单-、二-或三烷基胺;二环己基胺;三丁基胺;吡啶;N-甲基-N-乙基胺;二乙基胺;三乙基胺;单-、二-或三-(2-羟基-低级烷基胺),如单-、二-或三-(2-羟基乙基)胺、2-羟基-叔丁基胺或三-(羟基甲基)甲基胺;N,N-二-低级烷基-N-(羟基-低级烷基)-胺,如N,N-二甲基-N-(2-羟基乙基)胺或三-(2-羟基乙基)胺;N-甲基-D-葡糖胺;以及氨基酸,如精氨酸、赖氨酸等。盐还可以由具有碱性官能团(如氨基官能团)的本文公开的式中的任何一个的化合物和药学上可接受的无机或有机酸制备。合适的酸包括氢硫酸、柠檬酸、乙酸、盐酸(HCl)、溴化氢(HBr)、碘化氢(HI)、硝酸、磷酸、乳酸、水杨酸、酒石酸、抗坏血酸、琥珀酸、马来酸、苯磺酸、富马酸、葡糖酸、葡糖醛酸、甲酸、苯甲酸、谷氨酸、甲磺酸、乙磺酸、苯磺酸和对甲苯磺酸。

[0079] “药学上可接受的赋形剂”是指用作载体、稀释剂、佐剂、粘合剂和/或媒介物用于将治疗剂递送至患者,或添加到药物组合物中以提高其处理或储存特性或者允许或促进化合物或药物组合物形成用于给予的单位剂型的本身不是治疗剂的任何物质。药学上可接受的赋形剂在药学领域是已知的并且公开在例如Gennaro编辑,Remington:The Science and Practice of Pharmacy,第20版(Lippincott Williams&Wilkins,马里兰州巴尔的摩,2000)和Handbook of Pharmaceutical Excipients,American Pharmaceutical Association,华盛顿特区(例如,第1版、第2版和第3版,分别是1986年、1994年和2000年)中。如本领域技术人员应已知的,药学上可接受的赋形剂可以提供多种功能并且可以描述为润湿剂、缓冲剂、悬浮剂、润滑剂、乳化剂、崩解剂、吸收剂、防腐剂、表面活性剂、着色剂、矫味剂和甜味剂。药学上可接受的赋形剂的例子包括但不限于:(1)糖,如右旋糖、乳糖、葡萄糖和蔗糖;(2)淀粉,如玉米淀粉和马铃薯淀粉;(3)纤维素及其衍生物,如羧甲基纤维素钠、乙基纤维素、乙酸纤维素、羟基丙基甲基纤维素和羟基丙基纤维素;(4)粉状黄蓍胶;(5)麦芽;(6)明胶;(7)滑石;(8)赋形剂,如可可脂和栓剂蜡;(9)油,如花生油、棉籽油、红花油、芝麻油、橄榄油、玉米油和大豆油;(10)二醇,如丙二醇;(11)多元醇,如甘油、山梨醇、甘露醇和聚乙二醇;(12)酯,如油酸乙酯和月桂酸乙酯;(13)琼脂;(14)缓冲剂,如乙酸钾、氢氧化镁和氢氧化铝;(15)海藻酸;(16)无热原水;(17)等渗盐水;(18)林格氏液;(19)乙醇;(20)pH缓冲溶液;(21)聚酯、聚碳酸酯和/或聚酸酐;以及(22)用于药物配制品的其他无毒相容性物质。

[0080] “单位剂型”是指适合作为单一剂量用于人或动物的物理离散单位。每个单位剂型可以含有经计算产生所需效果的预定量的治疗剂。

[0081] 除非另外清楚地指示,否则“患者”是指动物,如哺乳动物,包括但不限于人。因此,本文公开的方法可用于人类疗法和兽医应用。在具体实施方案中,患者是哺乳动物。在某些实施方案中,患者是人。

[0082] “治疗有效量”是指治疗剂或其药学上可接受的盐的这样的量,所述量与其效力和毒性潜力参数组合并且基于执业专业的知识应以给予的治疗形式是有效的。如本领域

所理解的,有效量能以一个或多个剂量来给予。

[0083] “治疗(treat、treating或treatment)”包括哺乳动物(特别是人)疾病状态的治疗,并且包括:抑制疾病状态,即阻止其发展;和/或缓解疾病状态,即导致疾病状态消退;和/或降低和/或最小化风险;和/或降低疾病状态复发的风险,即使临床疾病状态的病症可能出现也可能尚未出现。治疗可以是降低或最小化尚未出现临床疾病状态的患者的疾病状态风险的治疗和/或最小化或降低复发风险的治疗。

[0084] “预防(prevent、preventing)”等包括哺乳动物(特别是人)亚临床疾病状态的预防性治疗,旨在降低临床疾病状态发生的可能性。基于已知与普通群体相比增加患上临床疾病状态的风险的因素,可以选择患者进行预防性疗法。

[0085] “对硝酰疗法有反应的”病症包括给予在生理条件下供给有效量的硝酰的化合物治疗和/或预防病症的任何病症,那些术语如在本文中所定义。在给予硝酰供体后其症状被压制或减弱的病症是对硝酰疗法有反应的病症。

[0086] “肺高压”或“PH”是指肺动脉压升高的病症。PH的当前血液动力学定义是大于或等于25mmHg的静息时平均肺动脉压(MPAP)。Badesch等人,J.Amer.Coll.Cardiol.54(增刊):S55-S66(2009)。

[0087] “临床相关低血压”通过以下来定义:在输注过程中和最后输注完成后长达6小时,SBP<90mg或低血压症状。低血压可以通过一系列体征、症状和血压测量值来评估。

[0088] “症状性低血压”是指由于低血压出现低SBP和严重的和/或非消退症状(例如,头昏目眩、眩晕等)。

[0089] “N/A”意指未评估。

[0090] “(C₁-C₆)烷基”是指具有1、2、3、4、5或6个碳原子的饱和直链和支链烃结构。当命名具有特定碳原子数的烷基残基时,旨在包括具有该碳原子数的所有几何异构体;因此,例如,“丙基”包括正丙基和异丙基,并且“丁基”包括正丁基、仲丁基、异丁基和叔丁基。(C₁-C₆)烷基的例子包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、叔丁基、正己基等。

[0091] “(C₁-C₄)烷基”是指具有1、2、3或4个碳原子的饱和直链和支链烃结构。(C₁-C₄)烷基的例子包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基和叔丁基。

[0092] “(C₃-C₅)烷基”是指具有3、4或5个碳原子的饱和直链和支链烃结构。当命名具有特定碳原子数的烷基残基时,旨在包括具有该碳原子数的所有几何异构体;因此,例如,“丙基”包括正丙基和异丙基,并且“丁基”包括正丁基、仲丁基、异丁基和叔丁基。(C₃-C₅)烷基的例子包括正丙基、异丙基、正丁基、叔丁基、正戊基等。

[0093] “(C₂-C₄)烯基”是指具有2、3或4个碳原子和在任意位置的双键的直链或支链不饱和和烃基,例如乙烯基、1-丙烯基、2-丙烯基(烯丙基)、1-丁烯基、2-丁烯基、3-丁烯基、1-甲基乙烯基、1-甲基-1-丙烯基、2-甲基-2-丙烯基、2-甲基-1-丙烯基、1-甲基-2-丙烯基等。

[0094] “(C₂-C₃)炔基”是指具有2或3个碳原子并且包括至少一个碳-碳双键的直链非环状烃基。(C₂-C₃)炔基的例子包括-乙烯基、-烯丙基和1-丙-1-炔基。

[0095] “(C₅-C₇)杂环烷基”是指含有1、2、3或4个各自独立地选自氮、氧和硫的环杂原子的5元、6元或7元的饱和或不饱和的桥接的单环的或二环的杂环。(C₅-C₇)杂环烷基的例子包括吡唑基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、四氢-噁嗪基、四氢呋喃、硫代坊(thiolane)、二硫代坊、吡咯啉、吡咯烷、吡唑啉、吡唑烷、咪唑啉、咪唑烷、四唑、哌啶、哒嗪、噻啶、吡嗪、四氢呋喃

酮、 γ -丁内酯、 α -吡喃、 γ -吡喃、二氧戊环、四氢吡喃、二噁烷、二氢噻吩、哌嗪、三嗪、四嗪、吗啉、硫代吗啉、二氮杂环庚烷、噁嗪、四氢-噁嗪基、异噻唑、吡唑烷等。

[0096] “(5元或6元)杂芳基”是指5或6个成员的单环的芳香族杂环,即包含至少一个各自独立地选自氮、氧和硫的环杂原子(例如,1、2、3或4个环杂原子)的单环的芳香族环。-(5元或6元)杂芳基的例子包括吡啶基、吡咯基、呋喃基、咪唑基、噁唑基、咪唑基、噻唑基、异噻唑基、1,2,3-噁二唑基、1,3,4-噁二唑基、1,2,5-噁二唑基、1,2,3-三唑基、吡唑基、异噻唑基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、1,2,3-噻二唑基、1,3,4-噻二唑基、1,2,5-噻二唑基、1,3,5-三嗪基和苯硫基等。

[0097] “卤基”是指-F、-Cl、-Br或-I。

[0098] “ β -环糊精的磺基-正丁基醚衍生物”是指具有至少一个通过用 $-(\text{CH}_2)_4\text{S}(\text{O})_2\text{OH}$ 或 $-(\text{CH}_2)_4\text{S}(\text{O})_2\text{O}^-Z^+$ 取代其氢原子以分别提供 $-\text{O}-(\text{CH}_2)_4\text{S}(\text{O})_2\text{OH}$ 或 $-\text{O}-(\text{CH}_2)_4\text{S}(\text{O})_2\text{O}^-Z^+$ 基团而衍生的-OH基团的 β -环糊精,其中 Z^+ 是阳离子,例如钠、钾、铵、四甲基铵等。在一个实施方案中,每个Z是钠。

[0099] 3.2使用供硝酰化合物和包含它们的药物组合物的方法

[0100] 本公开文本提供了用递增剂量方案向患者给予硝酰疗法的方法,认为所述递增剂量方案可消除、最小化或降低与使用供硝酰化合物有关的不良事件的风险。在一个实施方案中,不良事件是低血压。在一个实施方案中,低血压是临床相关低血压。在另一个实施方案中,低血压是症状性低血压。

[0101] 在一个实施方案中,本公开文本提供了向患者给予硝酰疗法的方法,其包括以第一量给予初始剂量的供硝酰化合物或包含供硝酰化合物和至少一种药学上可接受的赋形剂的药物组合物持续第一段时间的持续时间;任选地以第二量给予第二剂量的供硝酰化合物或包含供硝酰化合物和至少一种药学上可接受的赋形剂的药物组合物持续第二段时间的持续时间;以及以最终量给予最终剂量的供硝酰化合物或包含供硝酰化合物和至少一种药学上可接受的赋形剂的药物组合物持续最终一段时间的持续时间。在一个实施方案中,第一段时间和最终一段时间之和是至少4小时。在一个实施方案中,第一段时间和最终一段时间之和是至少8小时。在一个实施方案中,第一段时间和最终一段时间之和是至少12小时。在一个实施方案中,第一段时间和最终一段时间之和是至少16小时。在一个实施方案中,第一段时间和最终一段时间之和是至少24小时。在一个实施方案中,第一段时间和最终一段时间之和是至少36小时。在一个实施方案中,第一段时间和最终一段时间之和是至少48小时。在一个实施方案中,第一段时间和最终一段时间之和是至少96小时。在另一个实施方案中,第一段时间和最终一段时间之和是约12小时、16小时、24小时、36小时、48小时、96小时或168小时。在另一个实施方案中,第一段时间和最终一段时间之和是约24小时、36小时或48小时。在另一个实施方案中,第一段时间和最终一段时间之和是约48小时。

[0102] 在一个实施方案中,第一剂量在约 $1\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 至约 $9\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 的范围内。在另一个实施方案中,第一剂量在约 $2\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 至约 $8\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 的范围内。在另一个实施方案中,第一剂量在约 $2\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 至约 $7\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 的范围内。在另一个实施方案中,第一剂量在约 $3\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 至约 $6\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 的范围内。在另一个实施方案中,第一剂量在约 $2\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 至约 $5\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 的范围内。在另一个实施方案中,第一剂量在约 $2.5\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 至约 $4\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 的范围内。在另一个实施方案中,第一剂量在约 $4\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 至约 $8\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 的范围内。在另

案中,第一段时间在约2小时至约6小时的范围内。在另一个实施方案中,第一段时间在约3小时至约5小时的范围内。在另一个实施方案中,第一段时间是约1小时、2小时、约3小时、约4小时、约5小时或约6小时。在另一个实施方案中,第一时间段是约3小时。在另一个实施方案中,第一段时间是约4小时。在另一个实施方案中,第一段时间是约5小时。在另一个实施方案中,第一段时间是约6小时。

[0106] 在一个实施方案中,最终一段时间是至少12小时。在另一个实施方案中,最终一段时间是至少16小时。在另一个实施方案中,最终一段时间是至少18小时。在另一个实施方案中,最终一段时间是至少24小时。在另一个实施方案中,最终一段时间是至少36小时。在另一个实施方案中,最终一段时间是至少48小时。在另一个实施方案中,最终一段时间是至少96小时。在另一个实施方案中,最终一段时间在约4小时至无限小时数的范围内,由治疗的持续时间决定。在另一个实施方案中,最终一段时间在约4小时至约168小时的范围内。在另一个实施方案中,最终一段时间在约8小时至约96小时的范围内。在另一个实施方案中,最终一段时间在约16小时至约48小时的范围内。在另一个实施方案中,最终一段时间在约24小时至约48小时的范围内。在另一个实施方案中,最终一段时间在约36小时至约48小时的范围内。在另一个实施方案中,最终一段时间是约36小时、约37小时、约38小时、约39小时、约40小时、约41小时、约42小时、约43小时、约44小时、约45小时、约46小时、约47小时或约48小时。在另一个实施方案中,最终一段时间是约40小时。在另一个实施方案中,最终一段时间是约44小时。

[0107] 在一个实施方案中,第一段时间在约2小时至约6小时的范围内;并且最终一段时间在约8小时至约96小时的范围内。在另一个实施方案中,第一段时间在约3小时至约5小时的范围内;并且最终一段时间在约36小时至约48小时的范围内。在另一个实施方案中,第一段时间是约1小时、约2小时、约3小时、约4小时、约5小时或约6小时;并且最终一段时间是约36小时、约37小时、约38小时、约39小时、约40小时、约41小时、约42小时、约43小时、约44小时、约45小时、约46小时、约47小时或约48小时。在另一个实施方案中,第一段时间是约4小时;并且最终一段时间是约40小时。在另一个实施方案中,第一段时间是约4小时;并且最终一段时间是约44小时。

[0108] 尽管本公开文本描述了具有两个步骤的剂量递增方案,但是在同样的时间内也有可能具有更多步骤,使得剂量以更小的步骤递增。如果需要,每个剂量都可以递增地大于前一剂量,或者剂量可以每小时、每2小时、每3小时、每4小时、每5小时、每6小时、每7小时或每8小时递增。在一个实施方案中,剂量递增方案具有三个步骤。在另一个实施方案中,剂量递增方案具有四个步骤。在另一个实施方案中,剂量递增方案具有五个步骤。忽略剂量递增步骤的步数,特别优选的是使用上述量的初始剂量和最终剂量。

[0109] 在一些实施方案中,本公开文本提供了包括三个步骤的剂量递增方案。根据这些实施方案,所述方法包括以第一量给予初始剂量的供硝酰化合物或包含供硝酰化合物和至少一种药学上可接受的赋形剂的药物组合物持续第一段时间的持续时间;以第二量给予第二剂量的供硝酰化合物或包含供硝酰化合物和至少一种药学上可接受的赋形剂的药物组合物持续第二段时间的持续时间;以及以最终量给予最终剂量的供硝酰化合物或包含供硝酰化合物和至少一种药学上可接受的赋形剂的药物组合物持续最终一段时间的持续时间。在递增方法包括三个步骤的实施方案中,初始剂量和最终剂量及其各自给予的持续时间如

上关于两步方案所述。

[0110] 在三步剂量递增方案的一个实施方案中,第二剂量在约 $3\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 至约 $12\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 的范围内。在另一个实施方案中,第二剂量在约 $3\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 至约 $8\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 的范围内。在另一个实施方案中,第二剂量在约 $5\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 至约 $7\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 的范围内。在另一个实施方案中,第二剂量在约 $6\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 至约 $12\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 的范围内。在另一个实施方案中,第二剂量在约 $8\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 至约 $12\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 的范围内。在另一个实施方案中,第二剂量在约 $8\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 至约 $10\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 的范围内。在另一个实施方案中,第二剂量在约 $10\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 至约 $12\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 的范围内。在另一个实施方案中,第二剂量是约 $3\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 、约 $4\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 、约 $5\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 、约 $6\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 、约 $7\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 、约 $8\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 、约 $9\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 、约 $10\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 、约 $11\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 或约 $12\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 。在另一个实施方案中,第二剂量是约 $6\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 、约 $9\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 或约 $12\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 。在另一个实施方案中,第二剂量是约 $6\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 或约 $9\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 。在另一个实施方案中,第二剂量是约 $6\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 或约 $12\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 。在另一个实施方案中,第二剂量是约 $9\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 或约 $12\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 。在另一个实施方案中,第二剂量是约 $6\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 。在另一个实施方案中,第二剂量是约 $9\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 。在另一个实施方案中,第二剂量是约 $12\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 。

[0111] 在一个实施方案中,第二段时间在约1小时至约6小时的范围内。在另一个实施方案中,第二段时间在约2小时至约6小时的范围内。在另一个实施方案中,第二段时间在约3小时至约5小时的范围内。在另一个实施方案中,第二段时间是约1小时、约2小时、约3小时、约4小时、约5小时或约6小时。在另一个实施方案中,第二时间段是约3小时。在另一个实施方案中,第二段时间是约4小时。在另一个实施方案中,第二段时间是约5小时。在另一个实施方案中,第二段时间是约6小时。

[0112] 在一个实施方案中,第一段时间和第二段时间之和是至少2小时。在另一个实施方案中,第一段时间和第二段时间之和是至少4小时。在另一个实施方案中,第一段时间和第二段时间之和是至少8小时。在另一个实施方案中,第一段时间和第二段时间之和是至少12小时。在另一个实施方案中,第一段时间和第二段时间之和是至少16小时。在另一个实施方案中,第一段时间和第二段时间之和是至少24小时。在另一个实施方案中,第一段时间和第二段时间之和是至少36小时。在一个实施方案中,第一段时间和第二段时间之和是至少48小时。在另一个实施方案中,第一段时间和第二段时间之和是约4小时、5小时、6小时、7小时、8小时、9小时、10小时、11小时或12小时。在另一个实施方案中,第一段时间和第二段时间之和是约4小时。在另一个实施方案中,第一段时间和第二段时间之和是约6小时。在另一个实施方案中,第一段时间和第二段时间之和是约8小时。在另一个实施方案中,第一段时间和第二段时间之和是约10小时。在另一个实施方案中,第一段时间和第二段时间之和是约12小时。

[0113] 在一个实施方案中,第一剂量在约 $2\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 至约 $8\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 的范围内;并且第二剂量在约 $3\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 至约 $12\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 的范围内。在另一个实施方案中,第一剂量在约 $2\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 至约 $5\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 的范围内;并且第二剂量在约 $5\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 至约 $7\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 的范围内。在另一个实施方案中,第一剂量是约 $3\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 、约 $6\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 或约 $9\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$;并且第二剂量是约 $6\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 、约 $9\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 或约 $12\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 。在另一个实施方案中,第一剂量是约 $3\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$;并且第二剂量是约 $6\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 。在另一个实施方案中,第一剂量是约 3μ

g/kg/min;并且第二剂量是约9 μ g/kg/min。在另一个实施方案中,第一剂量是约6 μ g/kg/min;并且第二剂量是约9 μ g/kg/min。在另一个实施方案中,第一剂量是约3 μ g/kg/min;并且第二剂量是约12 μ g/kg/min。在另一个实施方案中,第一剂量是约6 μ g/kg/min;并且第二剂量是约12 μ g/kg/min。在另一个实施方案中,第一剂量是约9 μ g/kg/min;并且第二剂量是约12 μ g/kg/min。

[0114] 在一个实施方案中,第二剂量在约3 μ g/kg/min至约8 μ g/kg/min的范围内;并且最终剂量在约8 μ g/kg/min至约18 μ g/kg/min的范围内。在另一个实施方案中,第二剂量在约5 μ g/kg/min至约7 μ g/kg/min的范围内;并且最终剂量在约10 μ g/kg/min至约14 μ g/kg/min的范围内。在另一个实施方案中,第二剂量是约6 μ g/kg/min、约9 μ g/kg/min或约12 μ g/kg/min;并且最终剂量是约6 μ g/kg/min、约9 μ g/kg/min、约12 μ g/kg/min或约16 μ g/kg/min。在另一个实施方案中,第二剂量是约6 μ g/kg/min;并且最终剂量是约12 μ g/kg/min。在另一个实施方案中,第二剂量是约6 μ g/kg/min;并且最终剂量是约16 μ g/kg/min。在另一个实施方案中,第二剂量是约9 μ g/kg/min;并且最终剂量是约12 μ g/kg/min。在另一个实施方案中,第二剂量是约9 μ g/kg/min;并且最终剂量是约16 μ g/kg/min。在另一个实施方案中,第二剂量是约12 μ g/kg/min;并且最终剂量是约16 μ g/kg/min。

[0115] 在一个实施方案中,第一剂量在约2 μ g/kg/min至约8 μ g/kg/min的范围内;第二剂量在约3 μ g/kg/min至约12 μ g/kg/min的范围内;并且最终剂量在约8 μ g/kg/min至约18 μ g/kg/min的范围内。在另一个实施方案中,第一剂量在约2 μ g/kg/min至约5 μ g/kg/min的范围内;第二剂量在约5 μ g/kg/min至约7 μ g/kg/min的范围内;并且最终剂量在约10 μ g/kg/min至约14 μ g/kg/min的范围内。在另一个实施方案中,第一剂量是约3 μ g/kg/min、约6 μ g/kg/min或约9 μ g/kg/min;第二剂量是约6 μ g/kg/min、约9 μ g/kg/min或约12 μ g/kg/min;并且最终剂量是约6 μ g/kg/min、约9 μ g/kg/min、约12 μ g/kg/min或约16 μ g/kg/min。在另一个实施方案中,第一剂量是约3 μ g/kg/min;第二剂量是约6 μ g/kg/min;并且最终剂量是约12 μ g/kg/min。在另一个实施方案中,第一剂量是约3 μ g/kg/min;第二剂量是约6 μ g/kg/min;并且最终剂量是约16 μ g/kg/min。在另一个实施方案中,第一剂量是约3 μ g/kg/min;第二剂量是约9 μ g/kg/min;并且最终剂量是约12 μ g/kg/min。在另一个实施方案中,第一剂量是约3 μ g/kg/min;第二剂量是约9 μ g/kg/min;并且最终剂量是约16 μ g/kg/min。在另一个实施方案中,第一剂量是约6 μ g/kg/min;第二剂量是约9 μ g/kg/min;并且最终剂量是约12 μ g/kg/min。在另一个实施方案中,第一剂量是约6 μ g/kg/min;第二剂量是约9 μ g/kg/min;并且最终剂量是约16 μ g/kg/min。在另一个实施方案中,第一剂量是约6 μ g/kg/min;第二剂量是约12 μ g/kg/min;并且最终剂量是约16 μ g/kg/min。

[0116] 在一个实施方案中,第一段时间在约1小时至约6小时的范围内;并且第二段时间在约1小时至约6小时的范围内。在另一个实施方案中,第一段时间在约2小时至约6小时的范围内;并且第二段时间在约2小时至约6小时的范围内。在另一个实施方案中,第一段时间在约3小时至约5小时的范围内;并且第二段时间在约3小时至约5小时的范围内。在另一个实施方案中,第一段时间是约1小时、约2小时、约3小时、约4小时、约5小时或约6小时;并且第二段时间是约1小时、约2小时、约3小时、约4小时、约5小时或约6小时。在另一个实施方案中,第一段时间是约4小时;并且第二段时间是约4小时。

[0117] 在一个实施方案中,第二段时间在约2小时至约6小时的范围内;并且最终一段时

间在约8小时至约96小时的范围内。在另一个实施方案中,第二段时间在约3小时至约5小时的范围内;并且最终一段时间在约16小时至约48小时的范围内。在另一个实施方案中,第二段时间是约1小时、2小时、约3小时、约4小时、约5小时或约6小时;并且最终一段时间是约36小时、约37小时、约38小时、约39小时、约40小时、约41小时、约42小时、约43小时、约44小时、约45小时、约46小时、约47小时或约48小时。在另一个实施方案中,第二段时间是约4小时;并且最终一段时间是约40小时。

[0118] 在一个实施方案中,第一段时间在约2小时至约6小时的范围内;第二段时间在约2小时至约6小时的范围内;并且最终一段时间在约8小时至约96小时的范围内。在另一个实施方案中,第一段时间在约3小时至约5小时的范围内;第二段时间在约3小时至约5小时的范围内;并且最终一段时间在约16小时至约48小时的范围内。在另一个实施方案中,第一段时间是约1小时、约2小时、约3小时、约4小时、约5小时或约6小时;第二段时间是约1小时、约2小时、约3小时、约4小时、约5小时或约6小时;并且最终一段时间是约36小时、约37小时、约38小时、约39小时、约40小时、约41小时、约42小时、约43小时、约44小时、约45小时、约46小时、约47小时或约48小时。在另一个实施方案中,第一段时间是约4小时;第二段时间是约4小时;并且最终一段时间是约40小时。

[0119] 在一个实施方案中,经约4小时以约6 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 的量向患者静脉内给予第一剂量的供硝酰化合物或包含供硝酰化合物和至少一种药学上可接受的赋形剂的药物组合物;然后经约44小时以约12 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 的量向患者静脉内给予第二剂量的供硝酰化合物或包含供硝酰化合物和至少一种药学上可接受的赋形剂的药物组合物。

[0120] 在一个实施方案中,经约4小时以约3 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 的量向患者静脉内给予第一剂量的供硝酰化合物或包含供硝酰化合物和至少一种药学上可接受的赋形剂的药物组合物;然后经约4小时以约6 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 的量向患者静脉内给予第二剂量的供硝酰化合物或包含供硝酰化合物和至少一种药学上可接受的赋形剂的药物组合物;然后经约40小时以约12 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 的量向患者静脉内给予第三剂量的供硝酰化合物或包含供硝酰化合物和至少一种药学上可接受的赋形剂的药物组合物。

[0121] 本公开文本的方法可以用于治疗多种对硝酰疗法有反应的病症。例如,本公开文本的方法可以用于治疗或预防心血管疾病的发生。在某些实施方案中,本公开文本的方法可以用于治疗心血管疾病、缺血/再灌注损伤、肺高压或对硝酰疗法有反应的另一种病症。在具体实施方案中,本公开文本的方法可以用于治疗心力衰竭。在一个具体实施方案中,本公开文本的方法可以用于治疗失代偿性心力衰竭(例如,急性失代偿性心力衰竭)。在某些实施方案中,本公开文本的方法可以用于治疗收缩性心力衰竭。在具体实施方案中,本公开文本的方法可以用于治疗舒张性心力衰竭。在具体实施方案中,本公开文本的方法可以用于治疗肺高压。

[0122] 在一个实施方案中,本公开文本的方法可以用于治疗心血管疾病。可以有用地用本文公开的方法治疗的心血管疾病和症状的例子包括对硝酰疗法有反应的心血管疾病,即冠状动脉阻塞、冠状动脉疾病(CAD)、心绞痛、心脏病发作、心肌梗死、高血压、缺血性心肌病和梗死、肺充血、肺水肿、心肌纤维化、瓣膜性心脏病、心包疾病、循环充血状态、外周性水肿、腹水、查加斯病(Chagas' disease)、心室肥厚、心脏瓣膜疾病、心力衰竭、舒张性心力衰竭、收缩性心力衰竭、充血性心力衰竭、急性充血性心力衰竭、急性失代偿性心力衰竭和心

脏肥厚。

[0123] 本公开文本的方法可以用于治疗心力衰竭。心力衰竭可以属于任何类型或形式，包括本文公开的任何心力衰竭。心力衰竭的非限制性例子包括早期心力衰竭，I类、II类、III类和IV类心力衰竭，急性心力衰竭，充血性心力衰竭(CHF)和急性充血性心力衰竭。在一个实施方案中，本公开文本的方法可以用于治疗急性失代偿性心力衰竭。

[0124] 在另一个实施方案中，本公开文本的方法可以用于治疗、预防缺血/再灌注损伤或延缓缺血/再灌注损伤的发作和/或发展。

[0125] 在另一个实施方案中，本公开文本的方法可以用于预防肺高压或延缓肺高压的发作和/或发展。在一个这样的实施方案中，本公开文本的方法可以用于预防肺动脉高压(PAH)或延缓肺动脉高压(PAH)的发作和/或发展。

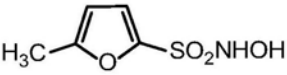
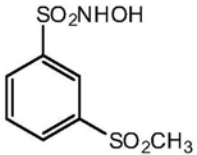
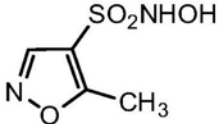
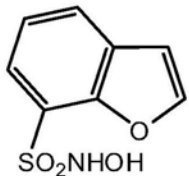
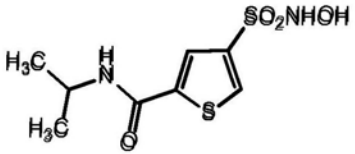
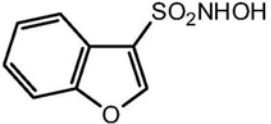
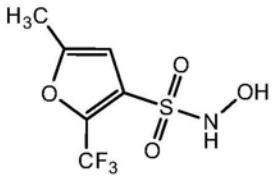
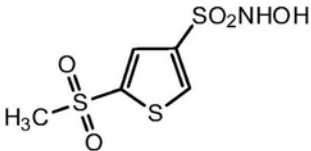
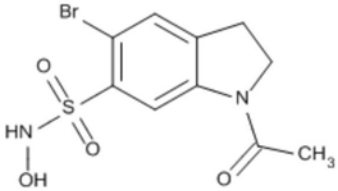
[0126] 在另一个实施方案中，本公开文本的方法可以用于降低平均肺动脉压(MPAP)。在另一个实施方案中，MPAP降低高达约50%。在另一个实施方案中，MPAP降低高达约25%。在另一个实施方案中，MPAP降低高达约20%。在另一个实施方案中，MPAP降低高达约15%。在另一个实施方案中，MPAP降低高达10%。在另一个实施方案中，MPAP降低高达约5%。在另一个实施方案中，MPAP降低至从约12mmHg至约16mmHg。在另一个实施方案中，MPAP降低至约15mmHg。

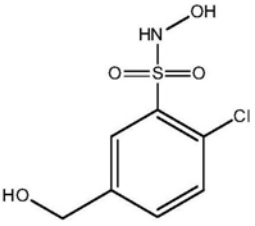
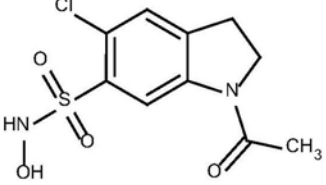
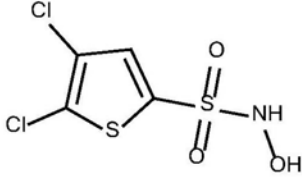
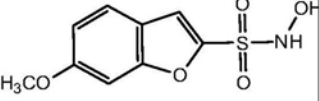
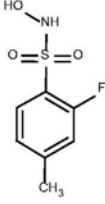
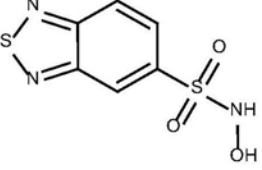
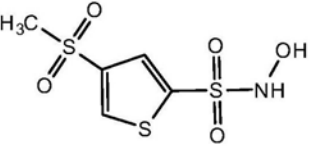
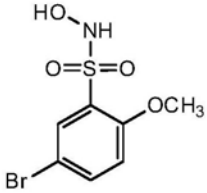
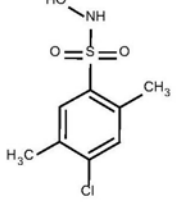
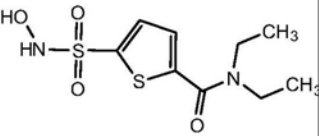
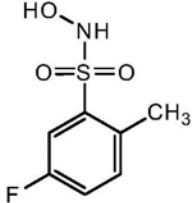
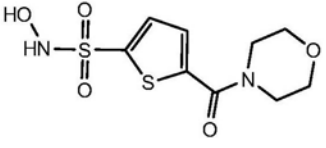
[0127] 3.3可用于本公开文本的方法中的供硝酰化合物和药物组合物

[0128] 表1提供了可以用于本公开文本的方法中的供硝酰化合物。

[0129] 表1:供硝酰化合物

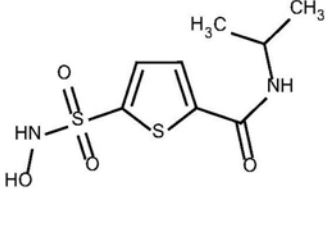
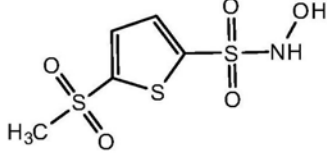
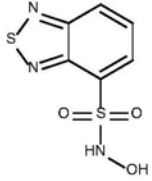
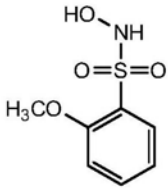
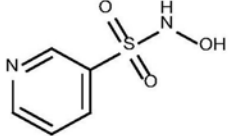
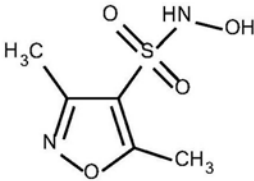
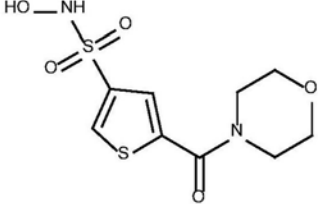
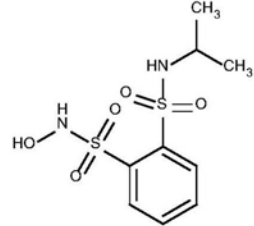
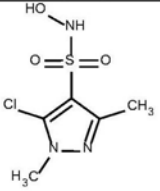
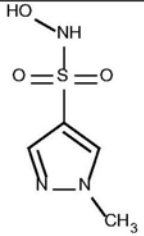
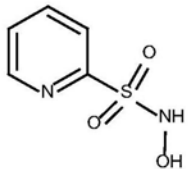
[0130]

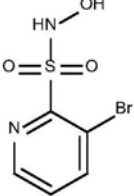
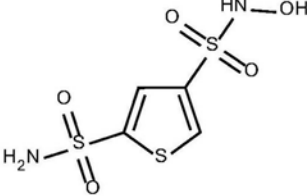
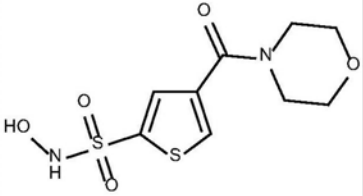
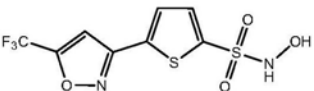
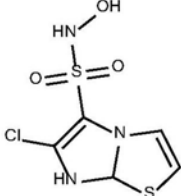
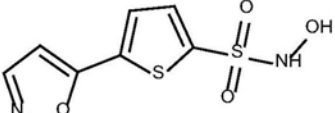
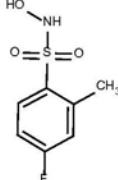
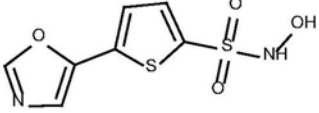
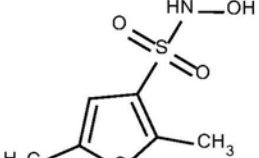
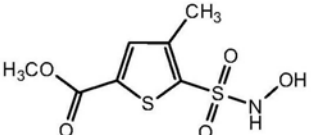
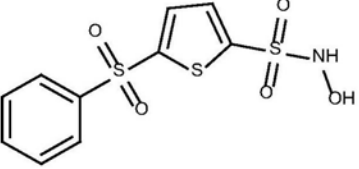
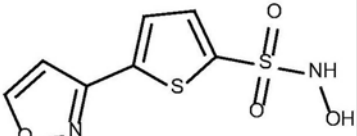
 <p><i>N</i>-羟基-5-甲基呋喃 -2-磺酰胺 (1)</p>	 <p><i>N</i>-羟基-3-甲磺酰基苯-1- 磺酰胺 (2)</p>	 <p><i>N</i>-羟基-5-甲基-1,2-噁 唑-4-磺酰胺 (3)</p>
 <p><i>N</i>-羟基-1-苯并呋喃 -7-磺酰胺 (4)</p>	 <p>4-(羟基氨磺酰基)-<i>N</i>-(丙 烷-2-基)噻吩-2-甲酰胺 (5)</p>	 <p><i>N</i>-羟基-1-苯并呋喃-3- 磺酰胺 (6)</p>
 <p><i>N</i>-羟基-5-甲基-2-(三 氟甲基)呋喃-3-磺酰 胺 (7)</p>	 <p><i>N</i>-羟基-5-甲磺酰基噻吩 -3-磺酰胺 (8)</p>	 <p>1-乙酰基-5-溴-<i>N</i>-羟基 -2,3-二氢-1H-咪唑-6- 磺酰胺 (9)</p>

 <p>2-氯-<i>N</i>-羟基-5-(羟基甲基)苯-1-磺酰胺 (10)</p>	 <p>1-乙酰基-5-氯-<i>N</i>-羟基-2,3-二氢-1<i>H</i>-吲哚-6-磺酰胺 (11)</p>	 <p>4,5-二氯-<i>N</i>-羟基噻吩-2-磺酰胺 (12)</p>
 <p><i>N</i>-羟基-6-甲氧基-1-苯并呋喃-2-磺酰胺 (13)</p>	 <p>2-氟-<i>N</i>-羟基-4-甲基苯-1-磺酰胺 (14)</p>	 <p><i>N</i>-羟基-2,1,3-苯并噁二唑-5-磺酰胺 (15)</p>
 <p><i>N</i>-羟基-4-甲磺酰基噻吩-2-磺酰胺 (16)</p>	 <p>5-溴-<i>N</i>-羟基-2-甲氧基苯-1-磺酰胺 (17)</p>	 <p>4-氯-<i>N</i>-羟基-2,5-二甲基苯-1-磺酰胺 (18)</p>
 <p><i>N,N</i>-二乙基-5-(羟基氨基磺酰基)噻吩-2-甲酰胺 (19)</p>	 <p>5-氟-<i>N</i>-羟基-2-甲基苯-1-磺酰胺 (20)</p>	 <p><i>N</i>-羟基-5-(吗啉-4-羰基)噻吩-2-磺酰胺 (21)</p>

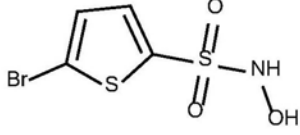
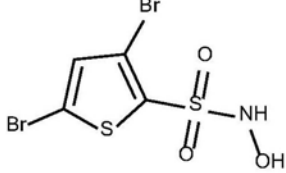
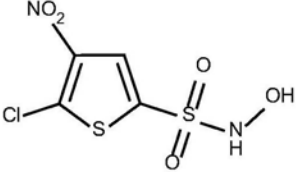
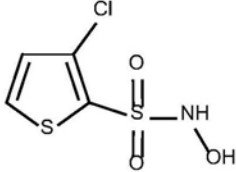
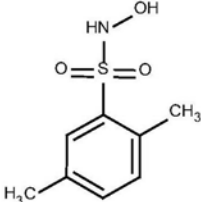
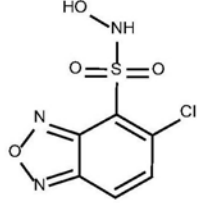
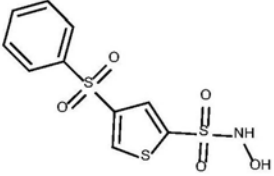
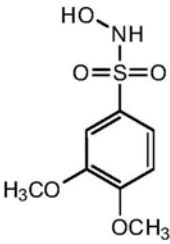
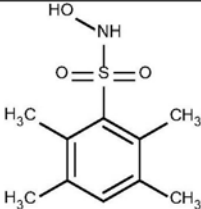
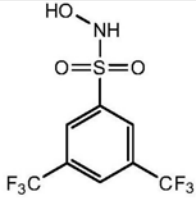
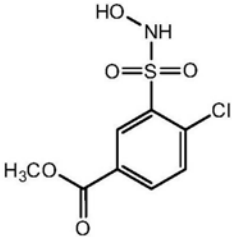
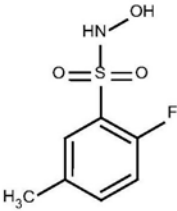
[0131]

[0132]

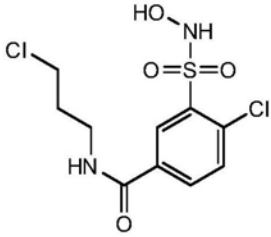
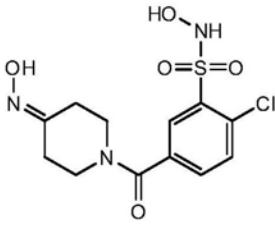
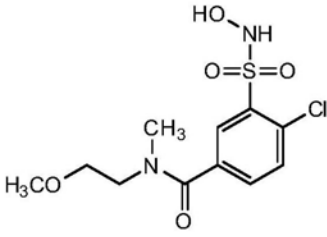
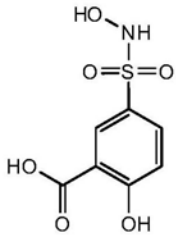
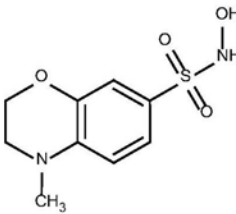
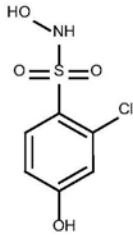
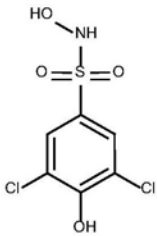
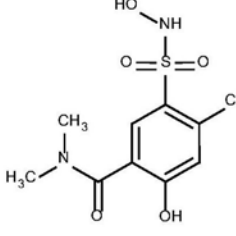
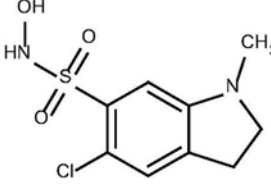
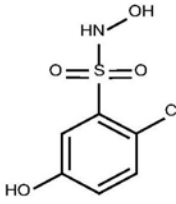
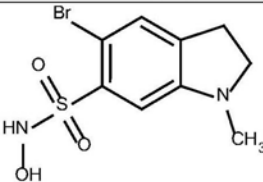
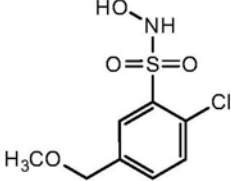
 <p>5-(羟基氨基磺酰基)-N-(丙烷-2-基)噻吩-2-甲酰胺 (22)</p>	 <p>N-羟基-5-甲磺酰基噻吩-2-磺酰胺 (23)</p>	
 <p>N-羟基-2,1,3-苯并噻二唑-4-磺酰胺 (24)</p>	 <p>N-羟基-2-甲氧基苯-1-磺酰胺 (25)</p>	 <p>N-羟基吡啶-3-磺酰胺 (26)</p>
 <p>N-羟基-3,5-二甲基-1,2-噁唑-4-磺酰胺 (27)</p>	 <p>N-羟基-5-(吗啉-4-羰基)噻吩-3-磺酰胺 (28)</p>	 <p>1-N-羟基-2-N-(丙烷-2-基)苯-1,2-二磺酰胺 (29)</p>
 <p>5-氯-N-羟基-1,3-二甲基-1H-吡唑-4-磺酰胺 (30)</p>	 <p>N-羟基-1-甲基-1H-吡唑-4-磺酰胺 (31)</p>	 <p>N-羟基吡啶-2-磺酰胺 (32)</p>

 <p>3-溴-N-羟基吡啶-2-磺酰胺 (33)</p>	 <p>4-N-羟基噻吩-2,4-二磺酰胺 (34)</p>	 <p>N-羟基-4-(吗啉-4-羰基)噻吩-2-磺酰胺 (35)</p>
 <p>N-羟基-5-[5-(三氟甲基)-1,2-噁唑-3-基]噻吩-2-磺酰胺 (36)</p>	 <p>6-氯-N-羟基-7H,7aH-咪唑并[2,1-b][1,3]噻唑-5-磺酰胺 (37)</p>	 <p>N-羟基-5-(1,2-噁唑-5-基)噻吩-2-磺酰胺 (38)</p>
 <p>4-氟-N-羟基-2-甲基苯-1-磺酰胺 (39)</p>	 <p>N-羟基-5-(1,3-噁唑-5-基)噻吩-2-磺酰胺 (40)</p>	 <p>N-羟基-2,5-二甲基噻吩-3-磺酰胺 (41)</p>
 <p>5-(羟基氨磺酰基)-4-甲基噻吩-2-甲酸甲酯 (42)</p>	 <p>5-(苯磺酰基)-N-羟基噻吩-2-磺酰胺 (43)</p>	 <p>N-羟基-5-(1,2-噁唑-3-基)噻吩-2-磺酰胺 (44)</p>

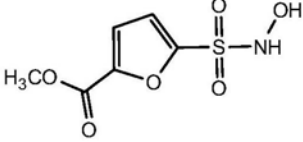
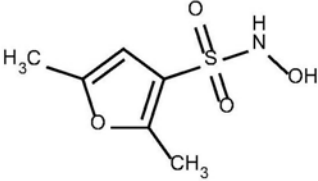
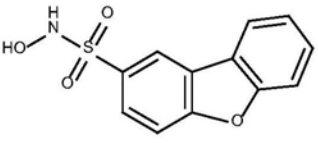
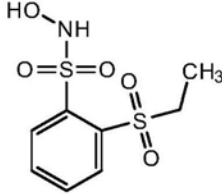
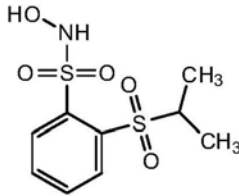
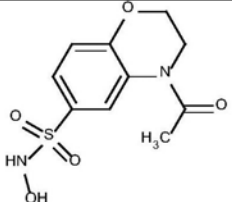
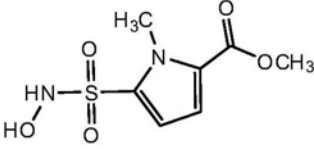
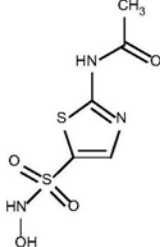
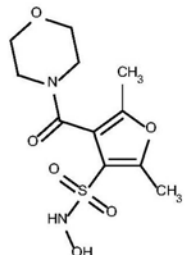
[0133]

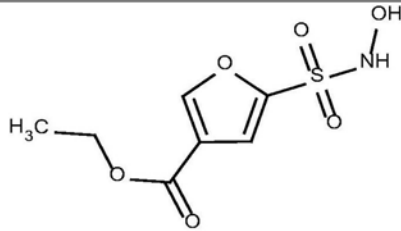
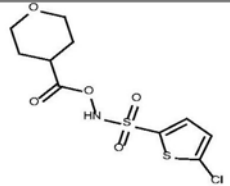
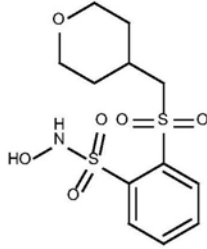
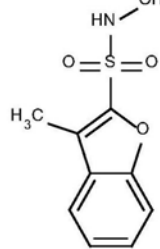
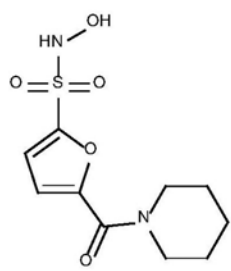
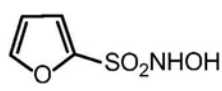
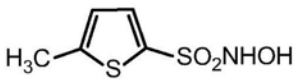
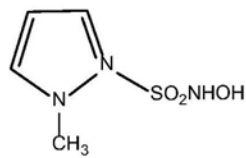
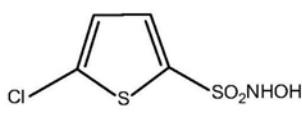
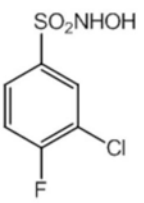
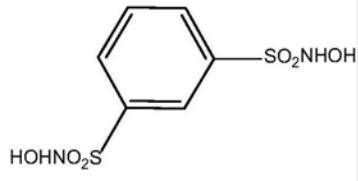
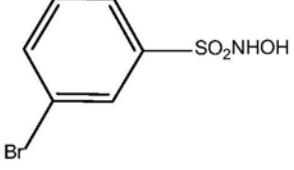
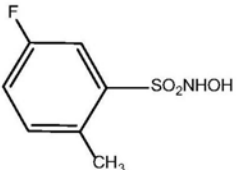
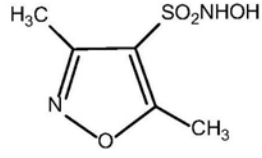
 <p>5-溴-<i>N</i>-羟基噻吩-2-磺酰胺 (45)</p>	 <p>3,5-二溴-<i>N</i>-羟基噻吩-2-磺酰胺 (46)</p>	 <p>5-氯-<i>N</i>-羟基-4-硝基噻吩-2-磺酰胺 (47)</p>
 <p>3-氯-<i>N</i>-羟基噻吩-2-磺酰胺 (48)</p>	 <p><i>N</i>-羟基-2,5-二甲基苯-1-磺酰胺 (49)</p>	 <p>5-氯-<i>N</i>-羟基-2,1,3-苯并噁二唑-4-磺酰胺 (50)</p>
 <p>4-(苯磺酰基)-<i>N</i>-羟基噻吩-2-磺酰胺 (51)</p>	 <p><i>N</i>-羟基-3,4-二甲氧基苯-1-磺酰胺 (52)</p>	 <p><i>N</i>-羟基-2,3,5,6-四甲基苯-1-磺酰胺 (53)</p>
 <p><i>N</i>-羟基-3,5-双(三氟甲基)苯-1-磺酰胺 (54)</p>	 <p>4-氯-3-(羟基氨基磺酰基)苯甲酸甲酯 (55)</p>	 <p>2-氟-<i>N</i>-羟基-5-甲基苯-1-磺酰胺 (56)</p>

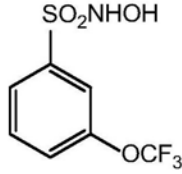
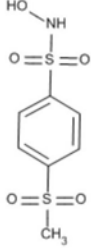
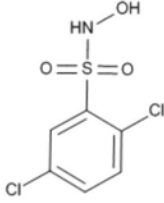
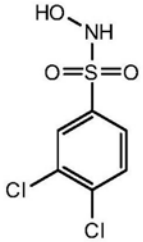
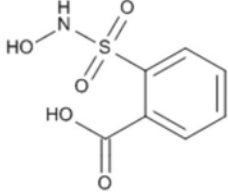
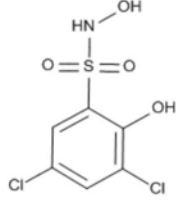
[0134]

 <p>4-氯-<i>N</i>-(3-氯丙基)-3-(羟基氨基磺酰基)-苯甲酰胺 (57)</p>	 <p>2-氯-<i>N</i>-羟基-5-[4-(羟基氨基)吡啶-1-基]苯-1-磺酰胺 (58)</p>	 <p>4-氯-3-(羟基氨基磺酰基)-<i>N</i>-(2-甲氧基乙基)-<i>N</i>-甲基苯甲酰胺 (59)</p>
 <p>2-羟基-5-(羟基氨基磺酰基)苯甲酸 (60)</p>	 <p><i>N</i>-羟基-4-甲基-3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-7-磺酰胺 (61)</p>	 <p>2-氯-<i>N</i>,4-二羟基苯-1-磺酰胺 (62)</p>
 <p>3,5-二氯-<i>N</i>,4-二羟基苯-1-磺酰胺 (63)</p>	 <p>4-氯-2-羟基-5-(羟基氨基磺酰基)-<i>N,N</i>-二甲基苯甲酰胺 (64)</p>	 <p>5-氯-<i>N</i>-羟基-1-甲基-2,3-二氢-1H-吲哚-6-磺酰胺 (65)</p>
	 <p>5-溴-<i>N</i>-羟基-1-甲基-2,3-二氢-1H-吲哚-6-磺酰胺 (67)</p>	 <p>2-氯-<i>N</i>-羟基-5-(甲氧基)苯-1-磺酰胺 (68)</p>

[0135]

2-氯- <i>N</i> ,5-二羟基苯-1-磺酰胺 (66)	二氢-1 <i>H</i> -咪唑-6-磺酰胺 (67)	甲基)苯-1-磺酰胺 (68)
 <p>5-(羟基氨磺酰基)呋喃-2-甲酸甲酯 (69)</p>	 <p><i>N</i>-羟基-2,5-二甲基咪唑-3-磺酰胺 (70)</p>	 <p><i>N</i>-羟基-8-氧杂三环[7.4.0.0]十三碳-1(9),2(7),3,5,10,12-己烯-4-磺酰胺 (71)</p>
<p>[0136]</p>  <p>2-(乙磺酰基)-<i>N</i>-羟基苯-1-磺酰胺 (72)</p>	 <p><i>N</i>-羟基-2-(丙烷-2-磺酰基)苯-1-磺酰胺 (73)</p>	 <p>4-乙酰基-<i>N</i>-羟基-3,4-二氢-2<i>H</i>-1,4-苯并噁嗪-6-磺酰胺 (74)</p>
 <p>5-(羟基氨磺酰基)-1-甲基-1<i>H</i>-吡咯-2-甲酸甲酯 (75)</p>	 <p><i>N</i>-[5-(羟基氨磺酰基)-1,3-噻唑-2-基]乙酰胺 (76)</p>	 <p><i>N</i>-羟基-2,5-二甲基-4-(吗啉-4-羰基)呋喃-3-磺酰胺 (77)</p>

 <p>5-(羟基氨基磺酰基)呋喃-3-甲酸乙酯 (78)</p>	 <p>5-氯噻吩-2-磺酰胺基 噁烷-4-甲酸酯 (79)</p>	
 <p><i>N</i>-羟基-2-(噁烷-4-基 甲磺酰基)苯-1-磺酰 胺 (80)</p>	 <p><i>N</i>-羟基-3-甲基-1-苯并呋 喃-2-磺酰胺 (81)</p>	 <p><i>N</i>-羟基-5-(哌啶-1-基 基)呋喃-2-磺酰胺 (82)</p>
<p>[0137]</p>  <p><i>N</i>-羟基呋喃-2-磺酰 胺 (83)</p>	 <p><i>N</i>-羟基-5-甲基噻吩-2-磺 酰胺 (84)</p>	 <p><i>N</i>-羟基-1-甲基-1H-吡 唑-3-磺酰胺 (85)</p>
 <p>5-氯-<i>N</i>-羟基噻吩-2- 磺酰胺 (86)</p>	 <p>3-氯-4-氟-<i>N</i>-羟基苯-1-磺 酰胺 (87)</p>	 <p>1-<i>N</i>,3-<i>N</i>-二羟基苯-1,3- 二磺酰胺 (88)</p>
		 <p><i>N</i>-羟基-3,5-二甲基-1,2- </p>

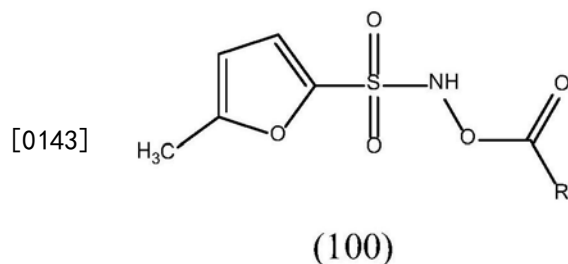
	3-溴- <i>N</i> -羟基苯-1-磺酰胺 (89)	5-氟- <i>N</i> -羟基-2-甲基苯-1-磺酰胺 (90)	噁唑-4-磺酰胺 (91)
[0138]	 <i>N</i> -羟基-3-(三氟甲氧基)苯-1-磺酰胺 (92)	 <i>N</i> -羟基-4-甲磺酰基苯-1-磺酰胺 (93)	 2,5-二氯- <i>N</i> -羟基苯-1-磺酰胺 (94)
	 3,4-二氯- <i>N</i> -羟基苯-1-磺酰胺 (95)	 2-(羟基氨磺酰基)苯甲酸 (96)	 3,5-二氯- <i>N</i> ,2-二羟基苯-1-磺酰胺 (97)

[0139] 在一个实施方案中,供硝酰化合物是式(1)的化合物。在另一个实施方案中,供硝酰化合物是式(2)的化合物。

[0140] 在具体实施方案中,表1中的供硝酰化合物可以作为其药学上可接受的盐利用。

[0141] 在其他实施方案中,表1中的供硝酰化合物可以作为其前药利用。前药包括在生理条件下可以转化成表1中的供硝酰化合物的任何化合物,例如化合物的*N*-羟基修饰为酯、碳酸酯或氨基甲酸酯的化合物。在一些实施方案中,表1中列出的化合物的*N*-羟基可以被酯化以提供化合物的前药。

[0142] 例如,本公开文本提供了式(100)的化合物的用途:

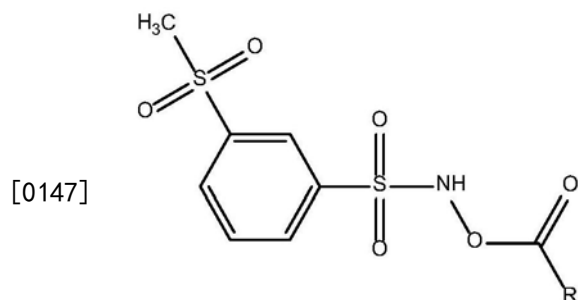


[0144] 其中R是氢、-(C₁-C₆)烷基、-(C₂-C₄)烯基、苯基、苄基、环戊基、环己基、-(C₅-C₇)杂环烷基、苄氧基、-O-(C₁-C₆)烷基、-NH₂、-NH-(C₁-C₄)烷基或-N((C₁-C₄)烷基)₂,其中所述-

(C₁-C₆) 烷基、-(C₂-C₄) 烯基、苯基、苄基、环戊基、环己基、-(C₅-C₇) 杂环烷基、苄氧基、-O-(C₁-C₆) 烷基、-NH-(C₁-C₄) 烷基或-N((C₁-C₄) 烷基)₂可以未经取代或者被一个或多个选自卤基、-(C₁-C₆) 烷基、-(C₂-C₄) 烯基、-(C₂-C₃) 炔基、-(5元或6元) 杂芳基、-O-(C₁-C₆) 烷基、-S-(C₁-C₆) 烷基、-C(卤基)₃、-CH(卤基)₂、-CH₂(卤基)、-CN、-NO₂、-NH₂、-NH-(C₁-C₄) 烷基、-N((C₁-C₄) 烷基)₂、-C(=O)(C₁-C₄) 烷基、-C(=O)O(C₁-C₄) 烷基、-OC(=O)(C₁-C₄) 烷基、-OC(=O)NH₂、-S(=O)(C₁-C₄) 烷基或-S(=O)₂(C₁-C₄) 烷基的取代基取代。在具体实施方案中,R是甲基、乙基、苄基或苯基。

[0145] 在供硝酰化合物是式(100)的化合物的具体实施方案中,R是甲基。在化合物具有式(100)的其他实施方案中,R是乙基。在供硝酰化合物是式(100)的化合物的某些实施方案中,R是甲基或乙基。在化合物具有式(100)的其他实施方案中,R是苯基。在化合物具有式(100)的其他实施方案中,R是苄基。在供硝酰化合物是式(100)的化合物的具体实施方案中,R是苄基或苯基。在化合物具有式(100)的其他实施方案中,R是-NH₂。在本段中的以上每个实施方案中,在一个实施方案中R未经取代,在另一个实施方案中R被单取代,在另外的实施方案中R被两个独立选择的取代基二取代,或者在进一步的实施方案中R被三个独立选择的取代基三取代。在本段中的以上每个实施方案的各种实施方案中,取代基是-卤基、-NH₂、-NHCH₃、-CF₃或-OCH₃,或者取代基独立地选自-卤基、-NH₂、-NHCH₃、-CF₃和-OCH₃。

[0146] 例如,本公开文本提供了式(101)的化合物的用途:



(101)

[0148] 其中R及其一个或多个任选取代基如上关于式(100)的化合物所定义。

[0149] 在供硝酰化合物是式(101)的化合物的具体实施方案中,R是甲基。在化合物具有式(101)的其他实施方案中,R是乙基。在供硝酰化合物是式(101)的化合物的某些实施方案中,R是甲基或乙基。在化合物具有式(101)的其他实施方案中,R是苯基。在化合物具有式(101)的其他实施方案中,R是苄基。在供硝酰化合物是式(101)的化合物的具体实施方案中,R是苄基或苯基。在化合物具有式(101)的其他实施方案中,R是-NH₂。在本段中的以上每个实施方案中,在一个实施方案中R未经取代,在另一个实施方案中R被单取代,在另外的实施方案中R被两个独立选择的取代基二取代,或者在进一步的实施方案中R被三个独立选择的取代基三取代。在本段中的以上每个实施方案的各种实施方案中,取代基是-卤基、-NH₂、-NHCH₃、-CF₃或-OCH₃,或者取代基独立地选自-卤基、-NH₂、-NHCH₃、-CF₃和-OCH₃。

[0150] 本公开文本还包括包含供硝酰化合物和至少一种药学上可接受的赋形剂的药物组合物的用途。药学上可接受的赋形剂的例子包括以上描述的那些,如稳定剂、缓冲剂、载体、表面活性剂、增稠剂或乳化剂、固体粘合剂、分散或悬浮助剂、增溶剂、着色剂、矫味剂、包衣、崩解剂、润滑剂、甜味剂、防腐剂、等渗剂及其任何组合。例如Troy编辑,Remington:

The Science and Practice of Pharmacy,第21版(Lippincott Williams&Wilkins,马里兰州巴尔的摩,2005)中传授了药学上可接受的赋形剂的选择和使用。

[0151] 在各种实施方案中,所述至少一种药学上可接受的赋形剂包含至少一种环糊精种类。在一个具体实施方案中,环糊精是具有由 α (1-4) 连接键连接的葡萄糖单元的环状结构。在另一个实施方案中,环糊精是 β -环糊精,即具有由 α (1-4) 连接键连接的7个葡萄糖单元的环状结构。在另一个实施方案中,通过衍生其每个吡喃葡萄糖单元上的三个可用羟基的任何组合对环糊精进行化学修饰。

[0152] 在药学上可接受的赋形剂包含至少一种环糊精种类的一些实施方案中,环糊精是 β -环糊精的磺基(C₁-C₆) 烷基醚衍生物。在这些实施方案中的某些实施方案中,环糊精是 β -环糊精的磺基(C₁-C₆) 烷基醚衍生物,每个环糊精分子具有约6至约7个磺基(C₁-C₆) 烷基醚基团。在各种实施方案中,环糊精是 β -环糊精的磺基(C₁-C₆) 烷基醚衍生物,每个环糊精分子平均具有约6至约7个磺基(C₁-C₆) 烷基醚基团。在另一个这样的实施方案中,环糊精是 β -环糊精的磺基(C₁-C₆) 烷基醚衍生物,每个环糊精分子具有6或7个磺基(C₁-C₆) 烷基醚基团。

[0153] 在药学上可接受的赋形剂包含至少一种环糊精种类的一系列具体实施方案中,环糊精是 β -环糊精的磺基(C₃-C₅) 烷基醚衍生物。在一个这样的实施方案中,环糊精是 β -环糊精的磺基(C₃-C₅) 烷基醚衍生物,每个环糊精分子具有约6至约7个磺基(C₃-C₅) 烷基醚基团。在各种这样的实施方案中,环糊精是 β -环糊精的磺基(C₃-C₅) 烷基醚衍生物,每个环糊精分子平均具有约6至约7个磺基(C₃-C₅) 烷基醚基团。在另一个这样的实施方案中,环糊精是 β -环糊精的磺基(C₃-C₅) 烷基醚衍生物,每个环糊精分子具有6或7个磺基(C₃-C₅) 烷基醚基团。

[0154] 在药学上可接受的赋形剂包含至少一种环糊精种类的具体实施方案中,环糊精是 β -环糊精的磺基丁基醚衍生物。在这些实施方案中的某些实施方案中,环糊精是 β -环糊精的磺基丁基醚衍生物,每个环糊精分子具有约6至约7个磺基丁基醚基团。在另一个这样的实施方案中,环糊精是 β -环糊精的磺基丁基醚衍生物,每个环糊精分子平均具有约6至约7个磺基丁基醚基团。在另一个这样的实施方案中,环糊精是 β -环糊精的磺基丁基醚衍生物,每个环糊精分子具有6或7个磺基丁基醚基团。

[0155] 在药学上可接受的赋形剂包含至少一种环糊精种类的某些实施方案中,环糊精是 β -环糊精的磺基-正丁基醚衍生物。在一个这样的实施方案中,环糊精是 β -环糊精的磺基-正丁基醚衍生物,每个环糊精分子具有约6至约7个磺基-正丁基醚基团。在另一个这样的实施方案中,环糊精是 β -环糊精的磺基-正丁基醚衍生物,每个环糊精分子平均具有约6至约7个磺基-正丁基醚基团。在另一个这样的实施方案中,环糊精是 β -环糊精的磺基-正丁基醚衍生物,每个环糊精分子具有6或7个磺基-正丁基醚基团。

[0156] 在药学上可接受的赋形剂包含至少一种环糊精种类的各种具体实施方案中,环糊精在生理上相容的pH值下包含多个负电荷,例如,在一些实施方案中pH是约5.0至约6.8,在一些实施方案中pH是约5.5至约6.5,在一些实施方案中pH是约5.7至约6.3,在一些实施方案中pH是约5.8至约6.2,在一些实施方案中pH是约5.9至约6.1,并且在具体实施方案中pH是约6.0。在一个这样的实施方案中,所述至少一种药学上可接受的赋形剂包含 **CAPTISOL**[®] 环糊精(Ligand Pharmaceuticals,加利福尼亚州拉霍亚)。

[0157] 组合物中存在的供硝酰化合物和环糊精之间的摩尔比可以从约0.02:1至约2:1。在某些实施方案中,组合物中存在的供硝酰化合物和环糊精之间的摩尔比可以从约

0.05:1至约1.5:1。在某些实施方案中,组合物中存在的供硝酰化合物和环糊精之间的摩尔比可以是约0.1:1至约1:1。在某些实施方案中,组合物中存在的供硝酰化合物和环糊精之间的摩尔比可以是约0.5:1至约1:1。在某些实施方案中,组合物中存在的供硝酰化合物和环糊精之间的摩尔比可以是约0.7:1至约1:1。在某些实施方案中,组合物中存在的供硝酰化合物和环糊精之间的摩尔比可以是约0.1:1至约0.8:1。在某些实施方案中,组合物中存在的供硝酰化合物和环糊精之间的摩尔比可以是约0.1:1至约0.6:1。在某些实施方案中,组合物中存在的供硝酰化合物和环糊精之间的摩尔比可以是约0.2:1至约1:1。在某些实施方案中,组合物中存在的供硝酰化合物和环糊精之间的摩尔比可以是约0.2:1至约0.8:1。在某些实施方案中,组合物中存在的供硝酰化合物和环糊精之间的摩尔比可以是约0.4:1至约0.8:1。在某些实施方案中,组合物中存在的供硝酰化合物和环糊精之间的摩尔比可以是约0.4:1至约0.6:1。在具体实施方案中,环糊精是CAPTISOL[®]。出于计算摩尔量的目的,假设CAPTISOL[®]的平均分子量(MW)是2163g/mol。

[0158] 在供硝酰化合物作为水性组合物肠胃外(例如,静脉内)给予的实施方案中,环糊精可以在约0.001%环糊精(w/v)至约10%环糊精(w/v)的范围内存在于组合物中。在一些实施方案中,环糊精可以在约0.005%环糊精(w/v)至约8%环糊精(w/v)的范围内存在于组合物中。在某些实施方案中,环糊精可以在约0.010%环糊精(w/v)至约6%环糊精(w/v)的范围内存在于组合物中。在某些实施方案中,环糊精可以在约0.5%环糊精(w/v)至约8%环糊精(w/v)的范围内存在于组合物中。在某些实施方案中,环糊精可以在约1%环糊精(w/v)至约8%环糊精(w/v)的范围内存在于组合物中。在某些实施方案中,环糊精可以在约2%环糊精(w/v)至约8%环糊精(w/v)的范围内存在于组合物中。在某些实施方案中,环糊精可以在约2%环糊精(w/v)至约6%环糊精(w/v)的范围内存在于组合物中。在具体实施方案中,环糊精是CAPTISOL[®]。

[0159] 包含供硝酰化合物和环糊精的组合物可以在特定pH下作为浓缩物来制备。可以通过在特定pH(例如,pH是4)下,向环糊精水溶液中添加供硝酰化合物来制备这样一种浓缩物。然后将浓缩物稀释进适当的水溶液(例如,缓冲液)中并向患者给予。可替代地,可以将包含供硝酰化合物和环糊精的浓缩物冻干以形成粉末。在给予前,可以将冻干粉在适当的水性媒介物中重建。

[0160] 药物组合物可以被配制用于作为例如无菌溶液或悬浮液通过例如皮下、肌肉内、静脉内或硬膜外注射来肠胃外给予。

[0161] 在一个具体实施方案中,药物组合物被配制用于静脉内给予。在另一个实施方案中,药物组合物被配制用于通过连续输注来静脉内给予。

[0162] 适合于肠胃外给予的药物组合物的各种实施方案包括但不限于水性无菌注射溶液或非水性无菌注射溶液,各自含有例如抗氧化剂、缓冲剂、抑菌剂和使配制品与预期接受者的血液等渗的溶质;以及水性无菌悬浮液和非水性无菌悬浮液,各自含有例如悬浮剂和增稠剂。配制品可以在单位剂量或多剂量容器(例如,密封的安瓿或小瓶)中呈现,并且可以在冷冻干燥(冻干)条件下储存,在即将使用之前仅需要添加无菌液体载体(如水)。

[0163] 肠胃外给予的药物组合物可以在酸性、中性或碱性溶液中给予。在一个实施方案中,包含供硝酰化合物的药物组合物可以被配制在pH是约4至约5(例如,pH是约4、约4.5、约

4.8或约5,包括其间的值)的酸性溶液中。虽然通常认为约4的pH对于配制供硝酰组合物以实现化合物的足够稳定性而言是最佳的,但是已经发现在此类酸性条件下配制可能在肠胃外给予后潜在地引起或加剧静脉刺激。通过将供硝酰化合物配制在较低酸性或甚至中性的溶液中可以减弱刺激量。

[0164] 因此,在某些实施方案中,可用于本公开文本的方法中的药物组合物被配制用于肠胃外注射,在一些实施方案中pH是约5至约6.5,在一些实施方案中pH是约5至约6,在一些实施方案中pH是约5.5至约6,在一些实施方案中pH是约5至约5.5,在一些实施方案中pH是约5.2至约6.2,在一些实施方案中pH是约5.5至约6.2,在一些实施方案中pH是约5.8至约6.2,并且在具体实施方案中pH是约6。在另一个实施方案中,可用于本公开文本的方法中的药物组合物在约5的pH下被配制用于肠胃外注射。

[0165] 为了达到药物组合物的所需pH,可以在水性缓冲液中配制供硝酰化合物。例如,可以在磷酸盐或乙酸盐缓冲液中配制供硝酰化合物。在具体实施方案中,在磷酸钾或磷酸钠缓冲液中配制供硝酰化合物。在其他实施方案中,在磷酸钾缓冲液或磷酸钠缓冲液中配制供硝酰化合物。在其他实施方案中,在柠檬酸钾缓冲液或柠檬酸钠缓冲液中配制供硝酰化合物。

[0166] 为了维持适当的渗透压,水性缓冲液也可以包括适当的糖。例如,药物组合物可以包括适量的右旋糖。可用于本公开文本的方法中的药物组合物可以通过将包含供硝酰化合物、任选地环糊精和适当的缓冲液的浓缩液稀释进包含5%右旋糖(D5W)或2.5%右旋糖(D2.5W)的水溶液中来制备。

[0167] 对于本领域技术人员来说应清楚的是,本公开主题的特定实施方案可以按任何组合针对上文和下文指示的一个或多个实施方案。

[0168] 虽然出于理解清楚的目的已经通过说明和举例的方式相当详细地公开了本发明,但是对本领域技术人员来说清楚的是在不脱离本发明的真实精神和范围的情况下可以进行各种变化并且可以取代等同物。因此,所述描述不应被解释为限制本发明的范围。

[0169] 将本文公开的所有参考文献、出版物、专利和专利申请均通过引用以其整体特此并入。