



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2019-0103281
(43) 공개일자 2019년09월04일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/341 (2006.01) *A61K 31/18* (2006.01)
A61K 47/02 (2006.01) *A61K 47/12* (2006.01)
A61K 47/40 (2006.01) *A61K 9/00* (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01) *A61P 9/04* (2006.01)
- (52) CPC특허분류
A61K 31/341 (2013.01)
A61K 31/18 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2019-7022537
- (22) 출원일자(국제) 2018년01월02일
 심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2019년07월31일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2018/012114
- (87) 국제공개번호 WO 2018/128999
 국제공개일자 2018년07월12일
- (30) 우선권주장
 62/441,803 2017년01월03일 미국(US)
 62/549,932 2017년08월24일 미국(US)

- (71) 출원인
카르디옥실 파마슈티칼스 인코포레이티드
 미국 노스캐롤라이나 27517 채플 힐 풀리 로드
 1450 스위트 212 익스체인지 이스트
- (72) 발명자
케슬러, 폴, 디.
 미국 21742 메릴랜드주 헤이거스타운 애번리 힐즈
 코트 10604
유잉, 윌리엄, 알.
 미국 08534 뉴저지주 페닝턴 페닝턴 록키 힐 로드
 311
(뒷면에 계속)
- (74) 대리인
양영준, 심미성

전체 청구항 수 : 총 32 항

(54) 발명의 명칭 **니트록실 공여 화합물의 투여 방법**

(57) 요약

개시된 대상은 용량 증량 요법에서 니트록실 공여 화합물 및 이러한 화합물을 포함하는 제약 조성물의 사용 방법을 제공한다.

(52) CPC특허분류

A61K 47/02 (2013.01)
A61K 47/12 (2013.01)
A61K 47/40 (2013.01)
A61K 9/0019 (2013.01)
A61P 9/00 (2018.01)
A61P 9/04 (2018.01)

(72) 발명자

보렝텡, 마리아

프랑스 78430 루브신느 세멩 뒤 피르 볼랑 14

가리멜라, 투샤르

미국 08558 뉴저지주 스킬맨 하트워 드라이브 83

스톡, 엘리스, 지.

미국 06525 코네티컷주 우드브리지 올드 퀴리 로드
61

명세서

청구범위

청구항 1

환자에게 니트록실 공여 화합물, 또는 니트록실 공여 화합물 및 적어도 1종의 제약상 허용되는 부형제를 포함하는 제약 조성물을 약 4시간 동안 약 6 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 의 양으로 정맥내로 투여하는 것; 및

환자에게 니트록실 공여 화합물, 또는 니트록실 공여 화합물 및 적어도 1종의 제약상 허용되는 부형제를 포함하는 제약 조성물을 약 44시간 동안 약 12 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 의 양으로 정맥내로 투여하는 것

을 포함하는, 심혈관 질환의 치료를 위해 환자에게 니트록실 요법을 투여하는 초기 용량 증량 요법 방법.

청구항 2

환자에게 니트록실 공여 화합물, 또는 니트록실 공여 화합물 및 적어도 1종의 제약상 허용되는 부형제를 포함하는 제약 조성물을 약 4시간 동안 약 3 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 의 양으로 정맥내로 투여하는 것;

환자에게 니트록실 공여 화합물, 또는 니트록실 공여 화합물 및 적어도 1종의 제약상 허용되는 부형제를 포함하는 제약 조성물을 약 4시간 동안 약 6 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 의 양으로 정맥내로 투여하는 것; 및

환자에게 니트록실 공여 화합물, 또는 니트록실 공여 화합물 및 적어도 1종의 제약상 허용되는 부형제를 포함하는 제약 조성물을 약 40시간 동안 약 12 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 의 양으로 정맥내로 투여하는 것

을 포함하는, 심혈관 질환의 치료를 위해 환자에게 니트록실 요법을 투여하는 초기 용량 증량 요법 방법.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 심혈관 질환이 심부전인 방법.

청구항 4

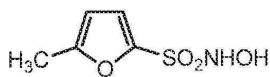
제3항에 있어서, 심혈관 질환이 급성 비대상성 심부전인 방법.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 용량 증량 요법이 저혈압의 위험을 제거하거나, 최소화하거나 또는 감소시키는 것인 방법.

청구항 6

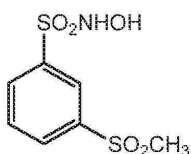
제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 니트록실 공여 화합물이 화학식 (1)의 화합물인 방법.



(1)

청구항 7

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 니트록실 공여 화합물이 화학식 (2)의 화합물인 방법.



(2)

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 조성물이 약 5 내지 약 6의 pH에서 제제화된 것인 방법.

청구항 9

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 조성물이 약 5.5 내지 약 6.2의 pH에서 제제화된 것인 방법.

청구항 10

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 조성물이 약 6의 pH에서 제제화된 것인 방법.

청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 적어도 1종의 제약상 허용되는 부형제가 완충제인 방법.

청구항 12

제11항에 있어서, 완충제가 아세트산칼륨인 방법.

청구항 13

제11항에 있어서, 완충제가 인산칼륨인 방법.

청구항 14

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 추가로 안정화제를 포함하는 방법.

청구항 15

제14항에 있어서, 안정화제가 시클로텍스트린인 방법.

청구항 16

제15항에 있어서, 시클로텍스트린이 시클로텍스트린 분자당 6 또는 7개의 술폰-n-부틸 에테르 기를 갖는 β -시클로텍스트린의 술폰-n-부틸 에테르 유도체인 방법.

청구항 17

제15항 또는 제16항에 있어서, 시클로텍스트린이 캡티솔®인 방법.

청구항 18

제15항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, 조성물에 존재하는 니트록실 공여 화합물과 시클로텍스트린 간의 몰비가 약 0.02:1 내지 약 2:1인 방법.

청구항 19

제15항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, 조성물에 존재하는 니트록실 공여 화합물과 시클로텍스트린 간의 몰비가 약 0.05:1 내지 약 1.5:1인 방법.

청구항 20

제15항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, 조성물에 존재하는 니트록실 공여 화합물과 시클로텍스트린 간의 몰비가 약 0.5:1 내지 약 1:1인 방법.

청구항 21

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 적어도 1종의 제약상 허용되는 부형제가 시클로텍스트린인 방법.

청구항 22

제21항에 있어서, 시클로텍스트린이 시클로텍스트린 분자당 6 또는 7개의 술폰-n-부틸 에테르 기를 갖는 β -시

클로텍스트린의 술폰-n-부틸 에테르 유도체인 방법.

청구항 23

제21항 또는 제22항에 있어서, 시클로텍스트린이 캡티솔®인 방법.

청구항 24

제21항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, 조성물에 존재하는 니트록실 공여 화합물과 시클로텍스트린 간의 몰비가 약 0.02:1 내지 약 2:1인 방법.

청구항 25

제21항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, 조성물에 존재하는 니트록실 공여 화합물과 시클로텍스트린 간의 몰비가 약 0.05:1 내지 약 1.5:1인 방법.

청구항 26

제21항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, 조성물에 존재하는 니트록실 공여 화합물과 시클로텍스트린 간의 몰비가 약 0.5:1 내지 약 1:1인 방법.

청구항 27

환자에게 니트록실 공여 화합물, 또는 니트록실 공여 화합물 및 적어도 1종의 제약상 허용되는 부형제를 포함하는 제약 조성물을 약 4시간 동안 약 6 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 의 양으로 정맥내로 투여하는 단계; 및

환자에게 니트록실 공여 화합물, 또는 니트록실 공여 화합물 및 적어도 1종의 제약상 허용되는 부형제를 포함하는 제약 조성물을 약 44시간 동안 약 12 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 의 양으로 정맥내로 투여하며, 여기서 환자는 심혈관 질환의 치료를 위해 니트록실 요법이 투여되는 것인 단계

를 포함하는 초기 용량 증량 요법의 사용을 포함하는, 심혈관 질환의 치료를 위해 니트록실 요법을 수용하는 환자에서 유해 사건의 위험을 감소시키는 방법.

청구항 28

환자에게 니트록실 공여 화합물, 또는 니트록실 공여 화합물 및 적어도 1종의 제약상 허용되는 부형제를 포함하는 제약 조성물을 약 4시간 동안 약 3 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 의 양으로 정맥내로 투여하는 단계;

환자에게 니트록실 공여 화합물, 또는 니트록실 공여 화합물 및 적어도 1종의 제약상 허용되는 부형제를 포함하는 제약 조성물을 약 4시간 동안 약 6 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 의 양으로 정맥내로 투여하는 단계; 및

환자에게 니트록실 공여 화합물, 또는 니트록실 공여 화합물 및 적어도 1종의 제약상 허용되는 부형제를 포함하는 제약 조성물을 약 40시간 동안 약 12 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 의 양으로 정맥내로 투여하며, 여기서 환자는 심혈관 질환의 치료를 위해 니트록실 요법이 투여되는 것인 단계

를 포함하는 초기 용량 증량 요법의 사용을 포함하는, 심혈관 질환의 치료를 위해 니트록실 요법을 수용하는 환자에서 유해 사건의 위험을 감소시키는 방법.

청구항 29

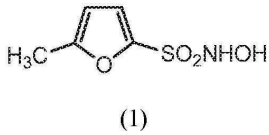
제27항 또는 제28항에 있어서, 심혈관 질환이 심부전인 방법.

청구항 30

제29항에 있어서, 심혈관 질환이 급성 비대상성 심부전인 방법.

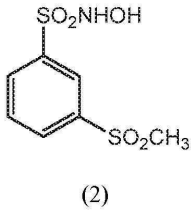
청구항 31

제27항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서, 니트록실 공여 화합물이 화학식 (1)의 화합물인 방법.



청구항 32

제27항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서, 니트록실 공여 화합물이 화학식 (2)의 화합물인 방법.



발명의 설명

기술분야

배경기술

- [0001] 1. 배경기술
- [0002] 니트록실 (HNO)은 심부전 심장의 시험관내 및 생체내 모델에서 긍정적인 심혈관 효과를 갖는 것으로 밝혀졌다. 그러나, 생리학적 pH에서, HNO는 차아질산으로 이량체화하여, 후속적으로 아산화질소로 탈수되므로; 이러한 준안정성으로 인해, 치료 용도를 위한 HNO는 공여자 화합물로부터 계내에서 생성되어야 한다. 니트록실을 공여할 수 있는 다양한 화합물이, 니트록실에 반응성인 것으로 알려지거나 추측되는 장애를 치료하는데 있어서의 용도가 기재되고 제안되었다. 예를 들어, 미국 특허 번호 6,936,639; 7,696,373; 8,030,356; 8,268,890; 8,227,639; 8,318,705; 8,987,326 및 9,464,061; 및 미국 허여전 공개 번호 2009/0281067; 2009/0298795; 2011/0136827; 2011/0144067; 2015/36697; 및 2015/0344437을 참조한다.
- [0003] 미국 특허 8,987,326은 심혈관 질환 (예를 들어, 심부전)을 치료하는데 대단히 효과적이고, 적합한 독성학적 프로파일을 갖는 니트록실 공여 화합물을 기재한다. 1종의 이러한 니트록실 공여자인 N-히드록시-5-메틸푸란-2-술폰아미드는 전임상 모델에서 및 상 I/IIa 연구에서 평가되었다. 이들 연구에서, N-히드록시-5-메틸푸란-2-술폰아미드는 말초 혈관확장 및 증대된 수축성 및 증진된 이완성을 입증하였다. 문헌 [Cowart D, Venuti R, Guptill J, Noveck R, Foo S. A phase 1 study of the safety and pharmacokinetics of the intravenous nitroxyl prodrug, CXL-1427. *J Am Coll Cardiol* 2015 65 A876; *European Heart Failure 2016 Congress in Florence, Italy, May 21-24, 2016*; 및 *Eur J Heart Fail.* 2017 Oct 19(10):1321-1332]. 상 I 및 상 IIa 연구에서, N-히드록시-5-메틸푸란-2-술폰아미드의 주입은 건강한 환자에서 및 진행성 심부전에 의해 입원한 환자에서 안전하고 내약성이 우수한 것으로 확인되었다. 혈압에 대한 니트록실 공여 화합물의 주입 효과는 혈관확장으로 인한 혈압 강하와, 양성 근수축 효과로 인한 속발성인 증진된 수축성으로 인한 유지된 혈압의 균형으로 이루어질 수 있다. 따라서, 이러한 주입은 혈압에서의 전체적 감소 (저혈압)를 초래할 수 있고, 지나친 저혈압은 일반적으로 바람직하지 않다고 여겨진다.
- [0004] 따라서, 환자에게 니트록실 공여 화합물을 투여하며, 유해 사건, 예컨대 저혈압 및 다른 바람직하지 않은 부작용의 위험은 제거하거나, 최소화하거나 또는 감소시키는 방법에 대한 미충족 임상적 필요가 존재한다.
- [0005] 본 출원의 섹션 1에서의 임의의 참고문헌의 인용은 이러한 참고문헌이 본 출원에 대한 선행 기술임을 인정하는 것으로 해석되어서는 안 된다.

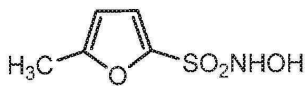
발명의 내용

[0006] 2. 개시내용의 요약

[0007] 본 개시내용은 니트록실 공여 화합물의 투여를 위한 용량 증량 요법을 제공함으로써 미충족 임상적 필요를 극복한다. 본 개시내용의 용량 증량 요법은 니트록실 공여 화합물, 또는 니트록실 공여 화합물 및 적어도 1종의 제약상 허용되는 부형제를 포함하는 제약 조성물을, 최종 투여량이 적어도 2시간 동안 도달되지 않는 양으로 제공한다. 한 실시양태에서, 니트록실 공여 화합물의 최종 투여량은 적어도 4시간 동안 도달되지 않는다. 또 다른 실시양태에서, 니트록실 공여 화합물의 최종 투여량은 적어도 6시간 동안 도달되지 않는다. 또 다른 실시양태에서, 니트록실 공여 화합물의 최종 투여량은 적어도 8시간 동안 도달되지 않는다. 또 다른 실시양태에서, 니트록실 공여 화합물의 최종 투여량은 적어도 10시간 동안 도달되지 않는다. 또 다른 실시양태에서, 니트록실 공여 화합물의 최종 투여량은 적어도 12시간 동안 도달되지 않는다. 또 다른 실시양태에서, 니트록실 공여 화합물의 최종 투여량은 약 2시간까지 도달되지 않는다. 또 다른 실시양태에서, 니트록실 공여 화합물의 최종 투여량은 약 4시간까지 도달되지 않는다. 또 다른 실시양태에서, 니트록실 공여 화합물의 최종 투여량은 약 6시간까지 도달되지 않는다. 또 다른 실시양태에서, 니트록실 공여 화합물의 최종 투여량은 약 8시간까지 도달되지 않는다. 또 다른 실시양태에서, 니트록실 공여 화합물의 최종 투여량은 약 10시간까지 도달되지 않는다. 또 다른 실시양태에서, 니트록실 공여 화합물의 최종 투여량은 약 12시간까지 도달되지 않는다. 본 개시내용의 방법은 니트록실 공여 화합물의 사용과 연관된 유해 사건의 위험을 제거하거나 최소화하거나 또는 감소시키기 위해 설계된다.

[0008] 본 개시내용은 초기 투여량의 니트록실 공여 화합물, 또는 니트록실 공여 화합물 및 적어도 1종의 제약상 허용되는 부형제를 포함하는 제약 조성물을 제1 기간의 지속기간 동안 제1 양으로 투여하는 것; 제2 투여량의 니트록실 공여 화합물, 또는 니트록실 공여 화합물 및 적어도 1종의 제약상 허용되는 부형제를 포함하는 제약 조성물을 제2 기간의 지속기간 동안 제2 양으로 임의로 투여하는 것; 및 최종 투여량의 니트록실 공여 화합물, 또는 니트록실 공여 화합물 및 적어도 1종의 제약상 허용되는 부형제를 포함하는 제약 조성물을 최종 기간의 지속기간 동안 최종 양으로 투여하는 것을 포함하는, 환자에게 니트록실 요법을 투여하는 방법을 제공한다.

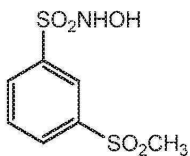
[0009] 특정한 실시양태에서, 개시내용의 방법에 사용된 니트록실 공여 화합물은 화학식 (1)의 화합물이다:



(1)

[0010]

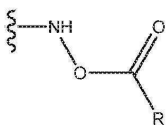
[0011] 또 다른 실시양태에서, 개시내용의 방법에 사용된 니트록실 공여 화합물은 화학식 (2)의 화합물이다:



(2)

[0012]

[0013] 용어 "니트록실 공여 화합물"은 유리 N-히드록시 기를 갖는 화합물 (예를 들어, 화학식 (1) 또는 (2)의 화합물) 및 N-히드록시 기가 에스테르화된 하기 나타낸 바와 같은 화합물을 둘 다 포함하는 것이 이해될 것이다:



(99)

[0014]

[0015] 여기서 ^{~~~~~}는 화합물의 방향족, 헤테로방향족 또는 헤테로시클릭 부분을 나타낸다 (R의 정의에 대해서는 섹션 3.3 참조).

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

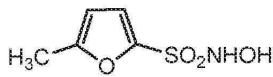
- [0016] 3. 상세한 설명
- [0017] 본 발명은 하기를 포함한다:
- [0018] (1) 환자에게 니트록실 공여 화합물, 또는 니트록실 공여 화합물 및 적어도 1종의 제약상 허용되는 부형제를 포함하는 제약 조성물을 용량 증량 요법의 제1 기간의 지속기간 동안 제1 투여량으로 정맥내로 투여하는 것;
- [0019] 환자에게 니트록실 공여 화합물, 또는 니트록실 공여 화합물 및 적어도 1종의 제약상 허용되는 부형제를 포함하는 제약 조성물을 용량 증량 요법의 제2 기간의 지속기간 동안 제2 투여량으로 정맥내로 임의로 투여하는 것; 및
- [0020] 환자에게 니트록실 공여 화합물, 또는 니트록실 공여 화합물 및 적어도 1종의 제약상 허용되는 부형제를 포함하는 제약 조성물을 용량 증량 요법의 최종 기간의 지속기간 동안 최종 투여량으로 정맥내로 투여하며, 여기서 환자는 심혈관 질환의 치료를 위해 니트록실 요법이 투여되는 것
- [0021] 을 포함하는, 심혈관 질환의 치료를 위해 환자에게 니트록실 요법을 투여하는 초기 용량 증량 요법 방법.
- [0022] (2) 상기 (1)에 있어서, 심혈관 질환이 심부전인 방법.
- [0023] (3) 상기 (2)에 있어서, 심혈관 질환이 급성 비대상성 심부전인 방법.
- [0024] (4) 상기 (1) 내지 (3) 중 어느 하나에 있어서, 제1 투여량이 약 1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 내지 약 9 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 의 범위인 방법.
- [0025] (5) 상기 (1) 내지 (3) 중 어느 하나에 있어서, 제1 투여량이 약 3 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 인 방법.
- [0026] (6) 상기 (1) 내지 (3) 중 어느 한 항에 있어서, 제1 투여량이 약 6 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 인 방법.
- [0027] (7) 상기 (1) 내지 (6) 중 어느 하나에 있어서, 제2 투여량이 약 3 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 내지 약 12 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 의 범위인 방법.
- [0028] (8) 상기 (1) 내지 (6) 중 어느 하나에 있어서, 제2 투여량이 약 6 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 인 방법.
- [0029] (9) 상기 (1) 내지 (8) 중 어느 하나에 있어서, 최종 투여량이 약 4 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 내지 약 24 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 의 범위인 방법.
- [0030] (10) 상기 (1) 내지 (8) 중 어느 하나에 있어서, 최종 투여량이 약 12 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 인 방법.
- [0031] (11) 상기 (1) 내지 (10) 중 어느 하나에 있어서, 제1 기간이 약 1시간 내지 약 6시간의 범위인 방법.
- [0032] (12) 상기 (1) 내지 (10) 중 어느 하나에 있어서, 제1 기간이 약 4시간인 방법.
- [0033] (13) 상기 (1) 내지 (12) 중 어느 하나에 있어서, 제2 기간이 약 1시간 내지 약 6시간의 범위인 방법.
- [0034] (14) 상기 (1) 내지 (12) 중 어느 하나에 있어서, 제2 기간이 약 4시간인 방법.
- [0035] (15) 상기 (1) 내지 (14) 중 어느 하나에 있어서, 최종 기간이 약 4시간 내지 약 168시간의 범위인 방법.
- [0036] (16) 상기 (1) 내지 (14) 중 어느 하나에 있어서, 최종 기간이 약 40시간인 방법.
- [0037] (17) 상기 (1) 내지 (14) 중 어느 하나에 있어서, 최종 기간이 약 44시간인 방법.
- [0038] (18) 상기 (1) 내지 (3) 중 어느 하나에 있어서,
- [0039] 환자에게 니트록실 공여 화합물, 또는 니트록실 공여 화합물 및 적어도 1종의 제약상 허용되는 부형제를 포함하는 제약 조성물을 약 4시간 동안 약 6 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 의 양으로 정맥내로 투여하는 것; 및
- [0040] 환자에게 니트록실 공여 화합물, 또는 니트록실 공여 화합물 및 적어도 1종의 제약상 허용되는 부형제를 포함하는 제약 조성물을 약 44시간 동안 약 12 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 의 양으로 정맥내로 투여하는 것

- [0041] 을 포함하는 방법.
- [0042] (19) 상기 (1) 내지 (3) 중 어느 하나에 있어서,
- [0043] 환자에게 니트로실 공여 화합물, 또는 니트로실 공여 화합물 및 적어도 1종의 제약상 허용되는 부형제를 포함하는 제약 조성물을 약 4시간 동안 약 3 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 의 양으로 정맥내로 투여하는 것;
- [0044] 환자에게 니트로실 공여 화합물, 또는 니트로실 공여 화합물 및 적어도 1종의 제약상 허용되는 부형제를 포함하는 제약 조성물을 약 4시간 동안 약 6 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 의 양으로 정맥내로 투여하는 것; 및
- [0045] 환자에게 니트로실 공여 화합물, 또는 니트로실 공여 화합물 및 적어도 1종의 제약상 허용되는 부형제를 포함하는 제약 조성물을 약 40시간 동안 약 12 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 의 양으로 정맥내로 투여하는 것

[0046] 을 포함하는 방법.

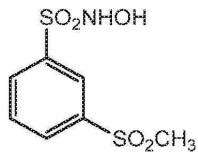
[0047] (20) 상기 (1) 내지 (19) 중 어느 하나에 있어서, 용량 증량 요법이 저혈압의 위험을 제거하거나, 최소화하거나 또는 감소시키는 것인 방법.

[0048] (21) 상기 (1) 내지 (20) 중 어느 하나에 있어서, 니트로실 공여 화합물이 화학식 (1)의 화합물인 방법.



(1)

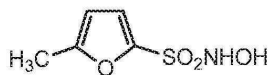
[0049] (22) 상기 (1) 내지 (20) 중 어느 하나에 있어서, 니트로실 공여 화합물이 화학식 (2)의 화합물인 방법.



(2)

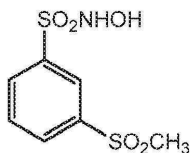
- [0051] (23) 상기 (1) 내지 (22) 중 어느 하나에 있어서, 조성물이 약 5 내지 약 6의 pH로 제제화된 것인 방법.
- [0052] (24) 상기 (1) 내지 (22) 중 어느 하나에 있어서, 조성물이 약 5.5 내지 약 6.2의 pH로 제제화된 것인 방법.
- [0053] (25) 상기 (1) 내지 (22) 중 어느 하나에 있어서, 조성물이 약 6의 pH로 제제화된 것인 방법.
- [0054] (26) 상기 (1) 내지 (25) 중 어느 하나에 있어서, 적어도 1종의 제약상 허용되는 부형제가 완충제인 방법.
- [0055] (27) 상기 (26)에 있어서, 완충제가 아세트산칼륨인 방법.
- [0056] (28) 상기 (26)에 있어서, 완충제가 인산칼륨인 방법.
- [0057] (29) 상기 (1) 내지 (28) 중 어느 하나에 있어서, 추가로 안정화제를 포함하는 방법.
- [0058] (30) 상기 (29)에 있어서, 안정화제가 시클로텍스트린인 방법.
- [0059] (31) 상기 (30)에 있어서, 시클로텍스트린이 시클로텍스트린 분자당 6 또는 7개의 술폰-n-부틸 에테르 기를 갖는 β -시클로텍스트린의 술폰-n-부틸 에테르 유도체인 방법.
- [0060] (32) 상기 (30) 또는 (31)에 있어서, 시클로텍스트린이 캡티솔(CAPTISOL)[®]인 방법.
- [0061] (33) 상기 (30) 내지 (32) 중 어느 하나에 있어서, 조성물에 존재하는 니트로실 공여 화합물과 시클로텍스트린 간의 몰비가 약 0.02:1 내지 약 2:1인 방법.
- [0062] (34) 상기 (30) 내지 (32) 중 어느 하나에 있어서, 조성물에 존재하는 니트로실 공여 화합물과 시클로텍스트린 간의 몰비가 약 0.05:1 내지 약 1.5:1인 방법.
- [0063] (35) 상기 (30) 내지 (32) 중 어느 하나에 있어서, 조성물에 존재하는 니트로실 공여 화합물과 시클로텍스트린 간의 몰비가 약 0.5:1 내지 약 1:1인 방법.

- [0065] (36) 상기 (1) 내지 (22) 중 어느 하나에 있어서, 적어도 1종의 제약상 허용되는 부형제가 시클로텍스트린인 방법.
- [0066] (37) 상기 (36)에 있어서, 시클로텍스트린이 시클로텍스트린 분자당 6 또는 7개의 술포-n-부틸 에테르 기를 갖는 β-시클로텍스트린의 술포-n-부틸 에테르 유도체인 방법.
- [0067] (38) 상기 (36) 또는 (37)에 있어서, 시클로텍스트린이 캡티솔®인 방법.
- [0068] (39) 상기 (36) 내지 (38) 중 어느 하나에 있어서, 조성물에 존재하는 니트로실 공여 화합물과 시클로텍스트린 간의 몰비가 약 0.02:1 내지 약 2:1인 방법.
- [0069] (40) 상기 (36) 내지 (38) 중 어느 하나에 있어서, 조성물에 존재하는 니트로실 공여 화합물과 시클로텍스트린 간의 몰비가 약 0.05:1 내지 약 1.5:1인 방법.
- [0070] (41) 상기 (36) 내지 (38) 중 어느 하나에 있어서, 조성물에 존재하는 니트로실 공여 화합물과 시클로텍스트린 간의 몰비가 약 0.5:1 내지 약 1:1인 방법.
- [0071] (42) 환자에게 니트로실 공여 화합물, 또는 니트로실 공여 화합물 및 적어도 1종의 제약상 허용되는 부형제를 포함하는 제약 조성물을 용량 증량 요법의 제1 기간의 지속기간 동안 제1 투여량으로 정맥내로 투여하는 단계;
- [0072] 환자에게 니트로실 공여 화합물, 또는 니트로실 공여 화합물 및 적어도 1종의 제약상 허용되는 부형제를 포함하는 제약 조성물을 용량 증량 요법의 제2 기간의 지속기간 동안 제2 투여량으로 정맥내로 임의로 투여하는 단계; 및
- [0073] 환자에게 니트로실 공여 화합물, 또는 니트로실 공여 화합물 및 적어도 1종의 제약상 허용되는 부형제를 포함하는 제약 조성물을 용량 증량 요법의 최종 기간의 지속기간 동안 제3 투여량으로 정맥내로 투여하며, 여기서 환자는 심혈관 질환의 치료를 위해 니트로실 요법이 투여되는 것인 단계
- [0074] 를 포함하는 초기 용량 증량 요법의 사용을 포함하는, 심혈관 질환의 치료를 위한 니트로실 요법을 수용하는 환자에서 유해 사건의 위험을 감소시키는 방법.
- [0075] (43) 상기 (42)에 있어서, 심혈관 질환이 심부전인 방법.
- [0076] (44) 상기 (43)에 있어서, 심혈관 질환이 급성 비대상성 심부전인 방법.
- [0077] (45) 상기 (42) 내지 (44) 중 어느 하나에 있어서, 니트로실 공여 화합물이 화학식 (1)의 화합물인 방법.



(1)

- [0078]
- [0079] 46. 상기 (42) 내지 (44) 중 어느 하나에 있어서, 니트로실 공여 화합물이 화학식 (2)의 화합물인 방법.



(2)

- [0080]
- [0081] 3.1 정의
- [0082] 달리 명백하게 나타내지 않는 한, 본원에 사용된 하기 용어는 하기에 나타낸 의미를 갖는다.
- [0083] "제약상 허용되는 염"은 본원에 개시된 임의의 치료제의 염을 지칭하며, 이 염은 관련 기술분야에 공지된 다양한 임의의 유기 및 무기 반대 이온을 포함할 수 있고, 이 염은 제약상 허용된다. 치료제가 산성 관능기를 함유하는 경우에, 반대 이온의 다양한 예시적 실시양태는 나트륨, 칼륨, 칼슘, 마그네슘, 암모늄, 테트라알킬암모늄 등이다. 치료제가 염기성 관능기를 함유하는 경우에, 제약상 허용되는 염은, 예로서, 유기 또는 무기 산, 예컨대 히드로클로라이드, 히드로브로마이드, 타르트레이트, 메실레이트, 아세테이트, 말레에이트, 옥살레이트 등을

반대 이온으로서 포함할 수 있다. 예시적인 염은 술페이트, 시트레이트, 아세테이트, 클로라이드, 브로마이드, 아이오다이드, 니트레이트, 비술페이트, 포스페이트, 산 포스페이트, 락테이트, 살리실레이트, 산 시트레이트, 타르트레이트, 올레에이트, 탄네이트, 판토테네이트, 비타르트레이트, 아스코르베이트, 숙시네이트, 말레에이트, 베실레이트, 푸마레이트, 글루코네이트, 글루카로네이트, 사카레이트, 포르메이트, 벤조에이트, 글루타메이트, 메탄술포네이트, 에탄술포네이트, 벤젠술포네이트 및 p-톨루엔술포네이트 염을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 따라서, 염은 산성 관능기, 예컨대 카르복실산 관능기를 갖는 본원에 개시된 화학식 중 임의의 것의 화합물과, 제약상 허용되는 무기 또는 유기 염기로부터 제조될 수 있다. 적합한 염기는 알칼리 금속 예컨대 나트륨, 칼륨 및 리튬의 히드록시드; 알칼리 토금속 예컨대 칼슘 및 마그네슘의 히드록시드; 다른 금속, 예컨대 알루미늄 및 아연의 히드록시드; 암모니아, 및 유기 아민, 예컨대 비치환된 또는 히드록시-치환된 모노-, 디-, 또는 트리알킬아민; 디시클로헥실아민; 트리부틸 아민; 피리딘; N-메틸-N-에틸아민; 디에틸아민; 트리에틸아민; 모노-, 비스-, 또는 트리스-(2-히드록시-저급-알킬 아민), 예컨대 모노-, 비스-, 또는 트리스-(2-히드록시에틸)아민, 2-히드록시-tert-부틸아민 또는 트리스-(히드록시메틸)메틸아민, N,N-디-저급-알킬-N-(히드록시-저급-알킬)-아민, 예컨대 N,N-디메틸-N-(2-히드록시에틸)아민 또는 트리-(2-히드록시에틸)아민; N-메틸-D-글루카민; 및 아미노산 예컨대 아르기닌, 리신 등을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 염은 또한 염기성 관능기, 예컨대 아미노 관능기를 갖는 본원에 개시된 화학식 중 임의의 것의 화합물과, 제약상 허용되는 무기 또는 유기 산으로부터 제조될 수 있다. 적합한 산은 히드로젠 술페이트, 시트르산, 아세트산, 염산 (HCl), 브로민화수소 (HBr), 아이오딘화수소 (HI), 질산, 인산, 락트산, 살리실산, 타르타르산, 아스코르브산, 숙신산, 말레산, 베실산, 푸마르산, 글루콘산, 글루카론산, 포름산, 벤조산, 글루탐산, 메탄술포산, 에탄술포산, 벤젠술포산 및 p-톨루엔술포산을 포함한다.

[0084] "제약상 허용되는 부형제"는 환자에게 치료제를 전달하기 위한 담체, 희석제, 아주반트, 결합제 및/또는 비히클로서 사용되거나, 또는 그의 취급 또는 저장 특성을 개선시키거나 또는 화합물 또는 제약 조성물을 투여를 위한 단위 투여 형태로 형성하는 것을 허용하거나 용이하게 하기 위해 제약 조성물에 첨가되는, 그 자체로는 치료제가 아닌 임의의 물질을 지칭한다. 제약상 허용되는 부형제는 제약 기술분야에 공지되어 있고, 예를 들어 문헌 [Gennaro, Ed., *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 20th Ed. (Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore, MD, 2000) 및 *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, American Pharmaceutical Association, Washington, D.C., (예컨대, 1st, 2nd 및 3rd Eds., 1986, 1994 및 2000, 각각)]에 개시되어 있다. 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지될 바와 같이, 제약상 허용되는 부형제는 다양한 기능을 제공할 수 있고, 습윤제, 완충제, 현탁화제, 운환제, 유화제, 봉해제, 흡수제, 보존제, 계면활성제, 착색제, 향미제 및 감미제로서 기재될 수 있다. 제약상 허용되는 부형제의 예는 비제한적으로 하기를 포함한다: (1) 당, 예컨대 텍스트로스, 락토스, 글루코스 및 수크로스; (2) 전분, 예컨대 옥수수 전분 및 감자 전분; (3) 셀룰로스 및 그의 유도체, 예컨대 소듐 카르복시메틸 셀룰로스, 에틸 셀룰로스, 셀룰로스 아세테이트, 히드록시프로필메틸셀룰로스 및 히드록시프로필셀룰로스; (4) 분말화 트라가칸트; (5) 맥아; (6) 젤라틴; (7) 활석; (8) 부형제, 예컨대 코코아 버터 및 좌제 왁스; (9) 오일, 예컨대 땅콩 오일, 목화씨 오일, 홍화 오일, 참깨 오일, 올리브 오일, 옥수수 오일 및 대두 오일; (10) 글리콜, 예컨대 프로필렌 글리콜; (11) 폴리올, 예컨대 글리세린, 소르비톨, 만니톨 및 폴리에틸렌 글리콜; (12) 에스테르, 예컨대 에틸 올레에이트 및 에틸 라우레이트; (13) 한천; (14) 완충제, 예컨대 아세트산칼륨, 수산화마그네슘 및 수산화알루미늄; (15) 알긴산; (16) 발열원-무함유 물; (17) 등장성 염수; (18) 링거액; (19) 에틸 알콜; (20) pH 완충제 용액, (21) 폴리에스테르, 폴리카르보네이트 및/또는 폴리무수물; 및 (22) 제약 제제에 사용되는 다른 비독성의 상용성 물질.

[0085] "단위 투여 형태"는 인간 또는 동물에 대한 단일 투여량으로서 적합한 물리적 이산 단위를 지칭한다. 각각의 단위 투여 형태는 목적하는 효과를 생성하도록 계산된 치료제의 미리 결정된 양을 함유할 수 있다.

[0086] 달리 명백하게 나타내지 않는 한, "환자"는 동물, 예컨대, 인간을 포함하나 이에 제한되지는 않는 포유동물을 지칭한다. 따라서, 본원에 개시된 방법은 인간 요법 및 수의학적 적용에 유용할 수 있다. 특정한 실시양태에서, 환자는 포유동물이다. 특정 실시양태에서, 환자는 인간이다.

[0087] "치료 유효량"은 치료제 또는 그의 제약상 허용되는 염이, 그의 효능 및 독성에 대한 잠재력의 파라미터와 조합될 뿐만 아니라 실시 전문가의 지식에 기초하여, 주어진 치료 형태에서 효과적이어야 하는 이러한 양을 지칭한다. 관련 기술분야에서 이해되는 바와 같이, 유효량은 1회 이상의 용량으로 투여될 수 있다.

[0088] "치료하다", "치료하는" 또는 "치료"는 포유동물, 특히 인간에서 질환-상태의 치료를 포함하고, 하기를 포함한다: 질환-상태를 억제하는 것, 즉 그의 발생을 정지시키는 것; 및/또는 질환-상태를 완화시키는 것, 즉 질환 상

태의 퇴행을 유발하는 것; 및/또는 위험을 감소시키고/거나 최소화하는 것; 및/또는 임상 질환 상태의 병태가 나타나거나 또는 아직 나타나지 않는 경우라도 질환 상태의 재발의 위험을 감소시키는 것. 치료는 임상 질환 상태가 아직 나타나지 않은 환자에서 질환 상태의 위험을 감소시키거나 최소화하는 치료, 및/또는 재발의 위험을 최소화하거나 또는 감소시키는 치료일 수 있다.

- [0089] "예방하다", "예방하는" 등은 임상 질환-상태의 발생 확률을 감소시키는 것을 목표로 하는, 포유동물, 특히 인간에서의 준임상 질환-상태의 예방적 치료를 포함한다. 환자는 예방 요법을 위해 일반적인 집단에 비해 임상 질환 상태를 앓는 위험을 증가시키는 것으로 알려진 인자를 기초로 하여 선택될 수 있다.
- [0090] "니트록실 요법에 반응성"인 상태는 생리학적 조건 하에 유효량의 니트록실을 공여하는 화합물의 투여가 상태를 치료하고/거나 예방하는 임의의 상태를 포함하며, 이들 용어는 본원에 정의된 바와 같다. 니트록실 공여자의 투여 후 증상이 억제되거나 감소되는 상태는 니트록실 요법에 반응성인 상태이다.
- [0091] "폐고혈압" 또는 "PH"는 폐동맥압이 상승하는 상태를 지칭한다. PH의 현행 혈류역학 정의는 안정시 평균 폐동맥압 (MPAP)이 25 mmHg 이상인 것을 의미한다 (Badesch *et al.*, *J. Amer. Coll. Cardiol.* 54(Suppl.):S55-S66 (2009)).
- [0092] "임상적으로 관련된 저혈압"은 주입 동안 SBP < 90 mg 또는 저혈압의 증상에 의해 정의되고, 최종 주입 후 최대 6시간에 종료된다. 저혈압은 신호, 증상 및 혈압 측정의 수집에 의해 평가될 수 있다.
- [0093] "중후성 저혈압"은 낮은 SBP 및 저혈압으로 인한 유의한 및/또는 비-해소성인 증후 (예를 들어, 몽롱함, 어지럼증 등) 둘 다의 존재를 지칭한다.
- [0094] "N/A"는 평가되지 않음을 의미한다.
- [0095] "(C₁-C₆)알킬"은 1, 2, 3, 4, 5 또는 6개의 탄소 원자를 갖는 포화 선형 및 분지형 탄화수소 구조를 지칭한다. 구체적 수의 탄소를 갖는 알킬 잔기가 명명된 경우에, 그 수의 탄소를 갖는 모든 기하 이성질체가 포괄되는 것으로 의도되고; 따라서, 예를 들어, "프로필"은 n-프로필 및 이소-프로필을 포함하고, "부틸"은 n-부틸, sec-부틸, 이소-부틸 및 tert-부틸을 포함한다. (C₁-C₆)알킬 기의 예는 메틸, 에틸, n-프로필, 이소-프로필, n-부틸, tert-부틸, n-헥실 등을 포함한다.
- [0096] "(C₁-C₄)알킬"은 1, 2, 3 또는 4개의 탄소 원자를 갖는 포화 선형 및 분지형 탄화수소 구조를 지칭한다. (C₁-C₄)알킬 기의 예는 메틸, 에틸, n-프로필, 이소-프로필, n-부틸 및 tert-부틸을 포함한다.
- [0097] "(C₃-C₅)알킬"은 3, 4, 또는 5개의 탄소 원자를 갖는 포화 선형 및 분지형 탄화수소 구조를 지칭한다. 구체적 수의 탄소를 갖는 알킬 잔기가 명명된 경우에, 그 수의 탄소를 갖는 모든 기하 이성질체가 포괄되는 것으로 의도되고; 따라서, 예를 들어, "프로필"은 n-프로필 및 이소-프로필을 포함하고, "부틸"은 n-부틸, sec-부틸, 이소-부틸 및 tert-부틸을 포함한다. (C₃-C₅)알킬 기의 예는 n-프로필, 이소-프로필, n-부틸, tert-부틸, n-펜틸 등을 포함한다.
- [0098] "(C₂-C₄)알케닐"은 2, 3 또는 4개의 탄소 원자 및 임의의 위치에서 이중 결합을 갖는 직쇄 또는 분지형 불포화 탄화수소 라디칼, 예를 들어, 에테닐, 1-프로페닐, 2-프로페닐 (알릴), 1-부테닐, 2-부테닐, 3-부테닐, 1-메틸 에테닐, 1-메틸-1-프로페닐, 2-메틸-2-프로페닐, 2-메틸-1-프로페닐, 1-메틸-2-프로피닐 등을 지칭한다.
- [0099] "(C₂-C₃)알킬닐"은 2 또는 3개의 탄소 원자를 갖고 적어도 1개의 탄소-탄소 이중 결합을 포함하는 직쇄 비-시클릭 탄화수소를 지칭한다. (C₂-C₃)알케닐의 예는 -비닐, -알릴 및 1-프로프-1-에닐을 포함한다.
- [0100] "(C₅-C₇)헤테로시클로알킬"은 질소, 산소 및 황으로부터 각각 독립적으로 선택된 1, 2, 3 또는 4개의 고리 헤테로원자를 포함하는 5-, 6-, 또는 7-원, 포화 또는 불포화, 가교, 모노- 또는 비시클릭-헤테로사이클을 지칭한다. (C₅-C₇)헤테로시클로알킬 기의 예는 피라졸릴, 피롤리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 테트라히드로-옥사지닐, 테트라히드로푸란, 티올란, 디티올란, 피롤린, 피롤리딘, 피라졸린, 피라졸리딘, 이미다졸린, 이미다졸리딘, 테트라졸, 피페리딘, 피리다진, 피리미딘, 피라진, 테트라히드로푸라논, γ-부티로락톤, α-피란, γ-피란, 디옥솔란, 테트라히드로피란, 디옥산, 디히드로티오펜, 피페라진, 트리아진, 테트라진, 모르폴린, 티오모르폴린, 디아제판, 옥사진, 테트라히드로-옥사지닐, 이소티아졸, 피라졸리딘 등을 포함한다.

- [0101] "(5- 또는 6-원)헤테로아릴"은 5 또는 6원의 모노시클릭 방향족 헤테로사이클 고리, 즉, 질소, 산소 및 황으로부터 각각 독립적으로 선택되는 적어도 1개의 고리 헤테로원자, 예를 들어 1, 2, 3 또는 4개의 고리 헤테로원자를 포함하는 모노시클릭 방향족 고리를 지칭한다. (5- 또는 6-원)헤테로아릴의 예는 피리딜, 피롤릴, 푸릴, 이미다졸릴, 옥사졸릴, 이미다졸릴, 티아졸릴, 이속사졸릴, 1,2,3-옥사디아졸릴, 1,3,4-옥사디아졸릴, 1,2,5-옥사디아졸릴, 1,2,3-트리아졸릴, 피라졸릴, 이소티아졸릴, 피리다지닐, 피리미딜, 피라지닐, 1,2,3-티아디아졸릴, 1,3,4-티아디아졸릴, 1,2,5-티아디아졸릴, 1,3,5-트리아지닐, 및 티오펜을 포함한다.
- [0102] "할로"는 -F, -Cl, -Br 또는 -I를 지칭한다
- [0103] " β -시클로텍스트린의 술포-n-부틸 에테르 유도체"는 β -시클로텍스트린의 수소 원자를 $-(CH_2)_4-S(O)_2-OH$ 또는 $-(CH_2)_4-S(O)_2-O^- Z^+$ 로 대체함으로써 유도되어 $-O-(CH_2)_4-S(O)_2-OH$ 또는 $-O-(CH_2)_4-S(O)_2-O^- Z^+$ 기 (여기서 Z^+ 는 양이온 예컨대 나트륨, 칼륨, 암모늄, 테트라메틸암모늄 등임)를 각각 제공한 것인, 적어도 1개의 -OH 기를 갖는 β -시클로텍스트린을 지칭한다. 한 실시양태에서, 각각의 Z는 나트륨이다.
- [0104] 3.2 니트록실 공여 화합물 및 그를 포함하는 제약 조성물을 사용하는 방법
- [0105] 본 개시내용은 니트록실 공여 화합물의 사용과 연관된 유해 사건의 위험을 제거하거나, 최소화하거나, 또는 감소시키는 것으로 여겨지는 증량 투여 요법에 의해 환자에게 니트록실 요법을 투여하는 방법을 제공한다. 한 실시양태에서, 유해 사건은 저혈압이다. 한 실시양태에서, 저혈압은 임상적으로 관련된 저혈압이다. 또 다른 실시양태에서, 저혈압은 증후성 저혈압이다.
- [0106] 한 실시양태에서, 본 개시내용은 초기 투여량의 니트록실 공여 화합물, 또는 니트록실 공여 화합물 및 적어도 1종의 제약상 허용되는 부형제를 포함하는 제약 조성물을 제1 기간의 지속기간 동안 제1 양으로 투여하는 것; 제2 투여량의 니트록실 공여 화합물, 또는 니트록실 공여 화합물 및 적어도 1종의 제약상 허용되는 부형제를 포함하는 제약 조성물을 제2 기간의 지속기간 동안 제2 양으로 임의로 투여하는 것; 및 최종 투여량의 니트록실 공여 화합물, 또는 니트록실 공여 화합물 및 적어도 1종의 제약상 허용되는 부형제를 포함하는 제약 조성물을 최종 기간의 지속 기간 동안 최종 양으로 투여하는 것을 포함하는, 환자에게 니트록실 요법을 투여하는 방법을 제공한다. 한 실시양태에서, 제1 및 최종 기간의 합계는 적어도 4시간이다. 한 실시양태에서, 제1 및 최종 기간의 합계는 적어도 8시간이다. 한 실시양태에서, 제1 및 최종 기간의 합계는 적어도 12시간이다. 한 실시양태에서, 제1 및 최종 기간의 합계는 적어도 16시간이다. 한 실시양태에서, 제1 및 최종 기간의 합계는 적어도 24시간이다. 한 실시양태에서, 제1 및 최종 기간의 합계는 적어도 36시간이다. 한 실시양태에서, 제1 및 최종 기간의 합계는 적어도 48시간이다. 한 실시양태에서, 제1 및 최종 기간의 합계는 적어도 96시간이다. 또 다른 실시양태에서, 제1 및 최종 기간의 합계는 약 12, 16, 24, 36, 48, 96 또는 168시간이다. 또 다른 실시양태에서, 제1 및 최종 기간의 합계는 약 24, 36 또는 48시간이다. 또 다른 실시양태에서, 제1 및 최종 기간의 합계는 약 48시간이다.
- [0107] 한 실시양태에서, 제1 투여량은 약 1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 내지 약 9 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 의 범위이다. 또 다른 실시양태에서, 제1 투여량은 약 2 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 내지 약 8 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 의 범위이다. 또 다른 실시양태에서, 제1 투여량은 약 2 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 내지 약 7 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 의 범위이다. 또 다른 실시양태에서, 제1 투여량은 약 3 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 내지 약 6 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 의 범위이다. 또 다른 실시양태에서, 제1 투여량은 약 2 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 내지 약 5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 의 범위이다. 또 다른 실시양태에서, 제1 투여량은 약 2.5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 내지 약 4 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 의 범위이다. 또 다른 실시양태에서, 제1 투여량은 약 4 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 내지 약 8 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 의 범위이다. 또 다른 실시양태에서, 제1 투여량은 약 5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 내지 약 7 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 의 범위이다. 또 다른 실시양태에서, 제1 투여량은 약 5.5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 내지 약 6.5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 의 범위이다. 또 다른 실시양태에서, 제1 투여량은 약 1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$, 약 2 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$, 약 3 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$, 약 4 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$, 약 5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$, 약 6 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$, 약 7 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$, 약 8 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 또는 약 9 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이다. 또 다른 실시양태에서, 제1 투여량은 약 1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$, 약 2 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$, 약 3 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$, 약 6 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$, 또는 약 9 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이다. 또 다른 실시양태에서, 제1 투여량은 약 3 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$, 약 6 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$, 또는 약 9 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이다. 또 다른 실시양태에서, 제1 투여량은 약 3 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 또는 약 6 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이다. 또 다른 실시양태에서, 제1 투여량은 약 2 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이다. 또 다른 실시양태에서, 제1 투여량은 약 3 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이다. 또 다른 실시양태에서, 제1 투여량은 약 6 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이다.
- [0108] 한 실시양태에서, 최종 투여량은 약 4 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 내지 약 24 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 의 범위이다. 또 다른 실시양태에서, 최종 투여량은 약 6 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 내지 약 24 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 의 범위이다. 또 다른 실시양태에서, 최종 투여량은 약 8 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 내지 약 18 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 의 범위이다. 또 다른 실시양태에서, 최종 투여량은 약 10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 내지 약 14

μg/kg/분의 범위이다. 또 다른 실시양태에서, 최종 투여량은 약 11 μg/kg/분 내지 약 13 μg/kg/분의 범위이다. 또 다른 실시양태에서, 최종 투여량은 약 4 μg/kg/분 내지 약 12 μg/kg/분의 범위이다. 또 다른 실시양태에서, 최종 투여량은 약 4 μg/kg/분 내지 약 9 μg/kg/분의 범위이다. 또 다른 실시양태에서, 최종 투여량은 약 4 μg/kg/분, 약 5 μg/kg/분, 약 6 μg/kg/분, 약 7 μg/kg/분, 약 8 μg/kg/분, 약 9 μg/kg/분, 약 10 μg/kg/분, 약 11 μg/kg/분, 약 12 μg/kg/분, 약 13 μg/kg/분, 약 14 μg/kg/분, 약 15 μg/kg/분, 약 16 μg/kg/분, 약 17 μg/kg/분, 약 18 μg/kg/분, 약 19 μg/kg/분, 약 20 μg/kg/분, 약 21 μg/kg/분, 약 22 μg/kg/분, 약 23 μg/kg/분 또는 약 24 μg/kg/분이다. 또 다른 실시양태에서, 최종 투여량은 약 6 μg/kg/분, 약 9 μg/kg/분, 약 12 μg/kg/분, 또는 약 16 μg/kg/분이다. 또 다른 실시양태에서, 최종 투여량은 약 9 μg/kg/분, 약 12 μg/kg/분, 또는 약 16 μg/kg/분이다. 또 다른 실시양태에서, 최종 투여량은 약 9 μg/kg/분 또는 약 12 μg/kg/분이다. 또 다른 실시양태에서, 최종 투여량은 약 12 μg/kg/분 또는 약 16 μg/kg/분이다. 또 다른 실시양태에서, 최종 투여량은 약 6 μg/kg/분이다. 또 다른 실시양태에서, 최종 투여량은 약 9 μg/kg/분이다. 또 다른 실시양태에서, 최종 투여량은 약 12 μg/kg/분이다. 또 다른 실시양태에서, 최종 투여량은 약 16 μg/kg/분이다.

[0109] 2-단계 증량 요법의 한 실시양태에서, 제1 투여량은 약 2 μg/kg/분 내지 약 8 μg/kg/분의 범위이고; 최종 투여량은 약 6 μg/kg/분 내지 약 24 μg/kg/분의 범위이다. 또 다른 실시양태에서, 제1 투여량은 약 3 μg/kg/분 내지 약 6 μg/kg/분의 범위이고; 최종 투여량은 약 8 μg/kg/분 내지 약 18 μg/kg/분의 범위이다. 또 다른 실시양태에서, 제1 투여량은 약 3 μg/kg/분, 약 6 μg/kg/분, 또는 약 9 μg/kg/분이고; 최종 투여량은 약 6 μg/kg/분, 약 9 μg/kg/분, 약 12 μg/kg/분, 또는 약 16 μg/kg/분이다. 또 다른 실시양태에서, 제1 투여량은 약 3 μg/kg/분이고; 최종 투여량은 약 6 μg/kg/분이다. 또 다른 실시양태에서, 제1 투여량은 약 3 μg/kg/분이고; 최종 투여량은 약 12 μg/kg/분이다. 또 다른 실시양태에서, 제1 투여량은 약 6 μg/kg/분이고; 최종 투여량은 약 12 μg/kg/분이다. 또 다른 실시양태에서, 제1 투여량은 약 9 μg/kg/분이고; 최종 투여량은 약 12 μg/kg/분이다. 또 다른 실시양태에서, 제1 투여량은 약 3 μg/kg/분이고; 최종 투여량은 약 16 μg/kg/분이다. 또 다른 실시양태에서, 제1 투여량은 약 6 μg/kg/분이고; 최종 투여량은 약 16 μg/kg/분이다. 또 다른 실시양태에서, 제1 투여량은 약 9 μg/kg/분이고; 최종 투여량은 약 16 μg/kg/분이다.

[0110] 한 실시양태에서, 제1 기간은 약 6시간 내지 약 1시간의 범위이다. 또 다른 실시양태에서, 제1 기간은 약 2시간 내지 약 6시간의 범위이다. 또 다른 실시양태에서, 제1 기간은 약 3시간 내지 약 5시간의 범위이다. 또 다른 실시양태에서, 제1 기간은 약 1시간, 2시간, 약 3시간, 약 4시간, 약 5시간 또는 약 6시간이다. 또 다른 실시양태에서, 제1 기간은 약 3시간이다. 또 다른 실시양태에서, 제1 기간은 약 4시간이다. 또 다른 실시양태에서, 제1 기간은 약 5시간이다. 또 다른 실시양태에서, 제1 기간은 약 6시간이다.

[0111] 한 실시양태에서, 최종 기간은 적어도 12시간이다. 또 다른 실시양태에서, 최종 기간은 적어도 16시간이다. 또 다른 실시양태에서, 최종 기간은 적어도 18시간이다. 또 다른 실시양태에서, 최종 기간은 적어도 24시간이다. 또 다른 실시양태에서, 최종 기간은 적어도 36시간이다. 또 다른 실시양태에서, 최종 기간은 적어도 48시간이다. 또 다른 실시양태에서, 최종 기간은 적어도 96시간이다. 또 다른 실시양태에서, 최종 기간은 약 4시간 내지 치료의 지속시간에 의해 결정된 비제한적인 수의 시간의 범위이다. 또 다른 실시양태에서, 최종 기간은 약 4시간 내지 약 168시간의 범위이다. 또 다른 실시양태에서, 최종 기간은 약 8시간 내지 약 96시간의 범위이다. 또 다른 실시양태에서, 최종 기간은 약 16시간 내지 약 48시간의 범위이다. 또 다른 실시양태에서, 최종 기간은 약 24시간 내지 약 48시간의 범위이다. 또 다른 실시양태에서, 최종 기간은 약 36시간 내지 약 48시간의 범위이다. 또 다른 실시양태에서, 최종 기간은 약 36시간, 약 37시간, 약 38시간, 약 39시간, 약 40시간, 약 41시간, 약 42시간, 약 43시간, 약 44시간, 약 45시간, 약 46시간, 약 47시간 또는 약 48시간이다. 또 다른 실시양태에서, 최종 기간은 약 40시간이다. 또 다른 실시양태에서, 최종 기간은 약 44시간이다.

[0112] 한 실시양태에서, 제1 기간은 약 2시간 내지 약 6시간의 범위이고; 최종 기간은 약 8시간 내지 약 96시간의 범위이다. 또 다른 실시양태에서, 제1 기간은 약 3시간 내지 약 5시간의 범위이고; 최종 기간은 약 36시간 내지 약 48시간의 범위이다. 또 다른 실시양태에서, 제1 기간은 약 1시간, 약 2시간, 약 3시간, 약 4시간, 약 5시간 또는 약 6시간이고; 최종 기간은 약 36시간, 약 37시간, 약 38시간, 약 39시간, 약 40시간, 약 41시간, 약 42시간, 약 43시간, 약 44시간, 약 45시간, 약 46시간, 약 47시간 또는 약 48시간이다. 또 다른 실시양태에서, 제1 기간은 약 4시간이고; 최종 기간은 약 40시간이다. 또 다른 실시양태에서, 제1 기간은 약 4시간이고; 최종 기간은 약 44시간이다.

[0113] 본 개시내용이 2 단계를 갖는 용량 증량 요법을 기재하지만, 동일한 양의 시간에 보다 많은 단계를 갖는 것이

또한 가능하며, 따라서 투여량을 보다 세분된 단계로 증량한다. 원하는 경우에, 각각의 용량은 이전 용량보다 증분식으로 더 클 수 있거나, 또는 용량은 1시간마다, 2시간마다, 3시간마다, 4시간마다, 5시간마다, 6시간마다, 7시간마다, 또는 8시간마다 증량시킬 수 있다. 한 실시양태에서, 용량 증량 요법은 3 단계를 갖는다. 또 다른 실시양태에서, 용량 증량 요법은 4 단계를 갖는다. 또 다른 실시양태에서, 용량 증량 요법은 5 단계를 갖는다. 용량 증량 단계의 수와 무관하게, 초기 투여량 및 최종 투여량을 상기에 논의된 양으로 사용하는 것이 특히 바람직하다.

[0114] 일부 실시양태에서, 본 개시내용은 3 단계를 포함하는 용량 증량 요법을 제공한다. 이들 실시양태에 따르면, 방법은 초기 투여량의 니트록실 공여 화합물, 또는 니트록실 공여 화합물 및 적어도 1종의 제약상 허용되는 부형제를 포함하는 제약 조성물을 제1 기간의 지속기간 동안 제1 양으로 투여하는 것; 제2 투여량의 니트록실 공여 화합물, 또는 니트록실 공여 화합물 및 적어도 1종의 제약상 허용되는 부형제를 포함하는 제약 조성물을 제2 기간의 지속기간 동안 제2 양으로 투여하는 것; 및 최종 투여량의 니트록실 공여 화합물, 또는 니트록실 공여 화합물 및 적어도 1종의 제약상 허용되는 부형제를 포함하는 제약 조성물을 최종 기간의 지속기간 동안 최종 양으로 투여하는 것을 포함한다. 증량 방법이 3 단계를 포함하는 실시양태에서, 초기 및 최종 용량, 및 그의 각각의 투여의 지속시간은 2단계 요법과 관련하여 상기 기재된 바와 같다.

[0115] 3-단계 증량 투여 요법의 한 실시양태에서, 제2 투여량은 약 3 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 내지 약 12 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 의 범위이다. 또 다른 실시양태에서, 제2 투여량은 약 3 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 내지 약 8 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 의 범위이다. 또 다른 실시양태에서, 제2 투여량은 약 5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 내지 약 7 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 의 범위이다. 또 다른 실시양태에서, 제2 투여량은 약 6 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 내지 약 12 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 의 범위이다. 또 다른 실시양태에서, 제2 투여량은 약 8 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 내지 약 12 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 의 범위이다. 또 다른 실시양태에서, 제2 투여량은 약 8 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 내지 약 10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 의 범위이다. 또 다른 실시양태에서, 제2 투여량은 약 10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 내지 약 12 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 의 범위이다. 또 다른 실시양태에서, 제2 투여량은 약 3 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$, 약 4 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$, 약 5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$, 약 6 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$, 약 7 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$, 약 8 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$, 약 9 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$, 약 10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$, 약 11 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 또는 약 12 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이다. 또 다른 실시양태에서, 제2 투여량은 약 6 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$, 약 9 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$, 또는 약 12 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이다. 또 다른 실시양태에서, 제2 투여량은 약 6 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 또는 약 9 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이다. 또 다른 실시양태에서, 제2 투여량은 약 6 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 또는 약 12 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이다. 또 다른 실시양태에서, 제2 투여량은 약 9 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 또는 약 12 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이다. 또 다른 실시양태에서, 제2 투여량은 약 6 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이다. 또 다른 실시양태에서, 제2 투여량은 약 9 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이다.

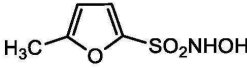

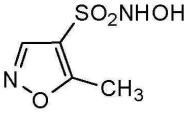
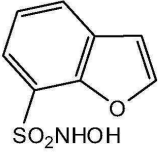
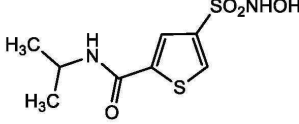
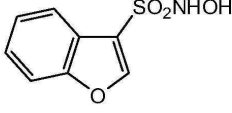
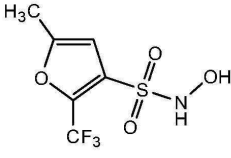
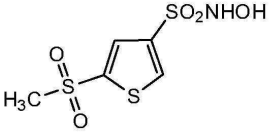
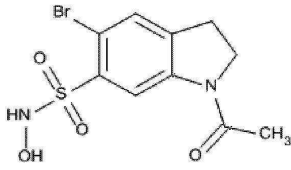
[0116] 한 실시양태에서, 제2 기간은 약 1시간 내지 약 6시간의 범위이다. 또 다른 실시양태에서, 제2 기간은 약 2시간 내지 약 6시간의 범위이다. 또 다른 실시양태에서, 제2 기간은 약 3시간 내지 약 5시간의 범위이다. 또 다른 실시양태에서, 제2 기간은 약 1시간, 약 2시간, 약 3시간, 약 4시간, 약 5시간 또는 약 6시간이다. 또 다른 실시양태에서, 제2 기간은 약 3시간이다. 또 다른 실시양태에서, 제2 기간은 약 4시간이다. 또 다른 실시양태에서, 제2 기간은 약 5시간이다. 또 다른 실시양태에서, 제2 기간은 약 6시간이다.

[0117] 한 실시양태에서, 제1 및 제2 기간의 합계는 적어도 2시간이다. 또 다른 실시양태에서, 제1 및 제2 기간의 합계는 적어도 4시간이다. 또 다른 실시양태에서, 제1 및 제2 기간의 합계는 적어도 8시간이다. 또 다른 실시양태에서, 제1 및 제2 기간의 합계는 적어도 12시간이다. 또 다른 실시양태에서, 제1 및 제2 기간의 합계는 적어도 16시간이다. 또 다른 실시양태에서, 제1 및 제2 기간의 합계는 적어도 24시간이다. 또 다른 실시양태에서, 제1 및 제2 기간의 합계는 적어도 36시간이다. 한 실시양태에서, 제1 및 제2 기간의 합계는 적어도 48시간이다. 또 다른 실시양태에서, 제1 및 제2 기간의 합계는 약 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 또는 12시간이다. 또 다른 실시양태에서, 제1 및 제2 기간의 합계는 약 4시간이다. 또 다른 실시양태에서, 제1 및 제2 기간의 합계는 약 6시간이다. 또 다른 실시양태에서, 제1 및 제2 기간의 합계는 약 8시간이다. 또 다른 실시양태에서, 제1 및 제2 기간의 합계는 약 10시간이다. 또 다른 실시양태에서, 제1 및 제2 기간의 합계는 약 12시간이다.

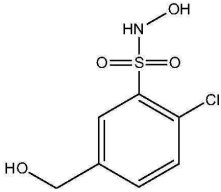
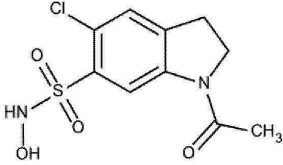
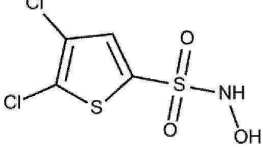
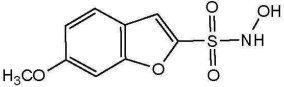
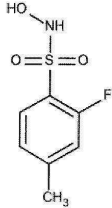
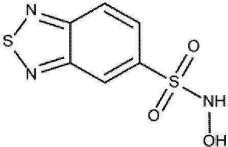
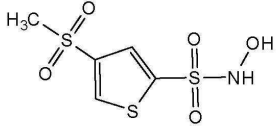
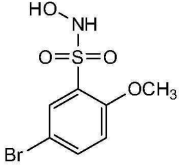
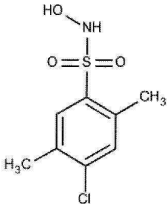
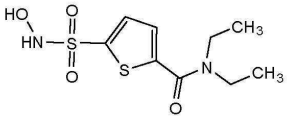
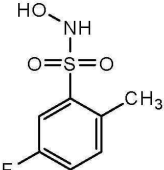
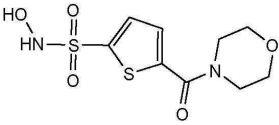
[0118] 한 실시양태에서, 제1 투여량은 약 2 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 내지 약 8 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 의 범위이고; 제2 투여량은 약 3 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 내지 약 12 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 의 범위이다. 또 다른 실시양태에서, 제1 투여량은 약 2 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 내지 약 5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 의 범위이고; 제2 투여량은 약 5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 내지 약 7 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 의 범위이다. 또 다른 실시양태에서, 제1 투여량은 약 3 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$, 약 6 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$, 또는 약 9 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이고; 제2 투여량은 약 6 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$, 약 9 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$, 또는 약 12 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이다. 또 다른 실시양태에서, 제1 투여량은 약 3 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이고; 제2 투여량은 약 6 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이다. 또 다른 실시양태에서, 제1 투여량은 약 3 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이고; 제2 투여량은 약 9 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이다. 또 다른 실시양태에서, 제1 투여량은 약 6 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이고; 제2 투여량은 약 9 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 이다. 또 다른 실시양

- [0124] 한 실시양태에서, 환자는 제1 투여량의 니트록실 공여 화합물, 또는 니트록실 공여 화합물 및 적어도 1종의 제약상 허용되는 부형제를 포함하는 제약 조성물이 약 4시간에 걸쳐 약 6 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 의 양으로 정맥내로 투여되고; 이어서, 환자는 제2 투여량의 니트록실 공여 화합물, 또는 니트록실 공여 화합물 및 적어도 1종의 제약상 허용되는 부형제를 포함하는 제약 조성물이 약 44시간에 걸쳐 약 12 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 의 양으로 정맥내로 투여된다.
- [0125] 한 실시양태에서, 환자는 제1 투여량의 니트록실 공여 화합물, 또는 니트록실 공여 화합물 및 적어도 1종의 제약상 허용되는 부형제를 포함하는 제약 조성물이 약 4시간에 걸쳐 약 3 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 의 양으로 정맥내로 투여되고; 이어서, 환자는 제2 투여량의 니트록실 공여 화합물, 또는 니트록실 공여 화합물 및 적어도 1종의 제약상 허용되는 부형제를 포함하는 제약 조성물이 약 4시간에 걸쳐 약 6 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 의 양으로 정맥내로 투여되고; 이어서, 환자는 제3 투여량의 니트록실 공여 화합물, 또는 니트록실 공여 화합물 및 적어도 1종의 제약상 허용되는 부형제를 포함하는 제약 조성물이 약 40시간에 걸쳐 약 12 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 의 양으로 정맥내로 투여된다.
- [0126] 본 개시내용의 방법은 니트록실 요법에 반응성인 다양한 상태를 치료하는데 사용될 수 있다. 예를 들어, 개시내용의 방법은 심혈관 질환의 발생을 치료하거나 또는 예방하는데 사용될 수 있다. 특정 실시양태에서, 개시내용의 방법은 심혈관 질환, 허혈/재관류 손상, 폐고혈압, 또는 니트록실 요법에 반응성인 또 다른 상태를 치료하는데 사용될 수 있다. 특정한 실시양태에서, 개시내용의 방법은 심부전을 치료하는데 사용될 수 있다. 특정한 실시양태에서, 개시내용의 방법은 대상부전성 심부전 (예를 들어, 급성 비대상성 심부전)을 치료하는데 사용될 수 있다. 특정한 실시양태에서, 개시내용의 방법은 수축기 심부전을 치료하는데 사용될 수 있다. 특정한 실시양태에서, 개시내용의 방법은 확장기 심부전을 치료하는데 사용될 수 있다. 특정한 실시양태에서, 개시내용의 방법은 폐고혈압의 치료에 사용될 수 있다.
- [0127] 한 실시양태에서, 개시내용의 방법은 심혈관 질환의 치료에 사용될 수 있다. 본원에 개시된 방법으로 유용하게 치료될 수 있는 심혈관 질환 및 증상의 예는 니트록실 요법에 반응성인 심혈관 질환, 관상 동맥 폐쇄, 관상 동맥 질환 (CAD), 협심증, 심장 발작, 심근경색, 고혈압, 허혈성 심근병증 및 경색, 폐 울혈, 폐 부종, 심장 섬유증, 심장 판막 질환, 심막 질환, 순환성 울혈성 상태, 말초 부종, 복수, 사가스병, 심실 비대, 심장 판막 질환, 심부전, 확장기 심부전, 수축기 심부전, 울혈성 심부전, 급성 울혈성 심부전, 급성 비대상성 심부전, 및 심장 비대를 포함한다.
- [0128] 개시내용의 방법은 심부전의 치료에 사용될 수 있다. 심부전은 본원에 개시된 심부전 중 어느 것을 포함한 임의의 유형 또는 형태일 수 있다. 심부전의 비제한적 예는 초기 단계 심부전, 부류 I, II, III 및 IV 심부전, 급성 심부전, 울혈성 심부전 (CHF) 및 급성 울혈성 심부전을 포함한다. 한 실시양태에서, 개시내용의 방법은 급성 비대상성 심부전을 치료하는데 사용될 수 있다.
- [0129] 또 다른 실시양태에서, 개시내용의 방법은 허혈/재관류 손상의 발병 및/또는 발생을 치료하거나 또는 예방하거나, 또는 지연시키는데 사용된다.
- [0130] 또 다른 실시양태에서, 개시내용의 방법은 폐고혈압의 발병 및/또는 발생을 예방하거나 또는 지연시키는데 사용될 수 있다. 하나의 이러한 실시양태에서, 개시내용의 방법은 폐동맥 고혈압 (PAH)의 발병 및/또는 발생을 예방하거나 또는 지연시키는데 사용될 수 있다.
- [0131] 또 다른 실시양태에서, 개시내용의 방법은 평균 폐동맥압 (MPAP)을 감소시키는데 사용될 수 있다. 또 다른 실시양태에서, MPAP는 최대 약 50%만큼 감소된다. 또 다른 실시양태에서, MPAP는 최대 약 25%만큼 감소된다. 또 다른 실시양태에서, MPAP는 최대 약 20%만큼 감소된다. 또 다른 실시양태에서, MPAP는 최대 약 15%만큼 감소된다. 또 다른 실시양태에서, MPAP는 최대 10%만큼 감소된다. 또 다른 실시양태에서, MPAP는 최대 약 5%만큼 감소된다. 또 다른 실시양태에서, MPAP는 약 12 mmHg 내지 약 16 mmHg가 되도록 감소된다. 또 다른 실시양태에서, MPAP는 약 15 mmHg가 되도록 감소된다.
- [0132] 3.3 개시내용의 방법에 유용한 니트록실 공여 화합물 및 제약 조성물
- [0133] 표 1은 본 개시내용의 방법에 사용될 수 있는 니트록실 공여 화합물을 제공한다.

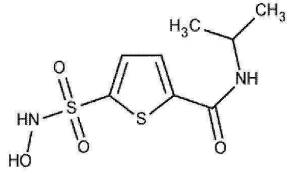
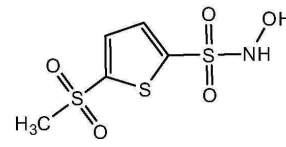
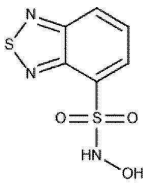
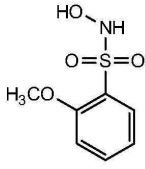
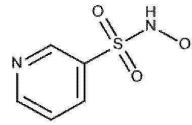
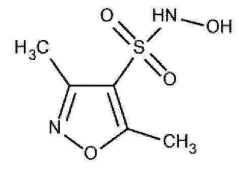
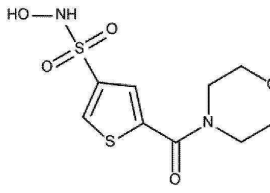
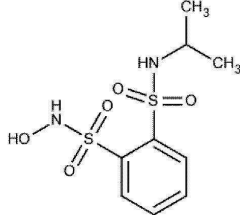
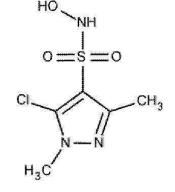
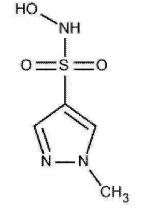
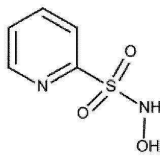
[0134] 표 1: 니트록실 공여 화합물

 <p><i>N</i>-히드록시-5-메틸푸란-2-술폰아미드 (1)</p>	 <p><i>N</i>-히드록시-3-메탄술폰닐벤젠-1-술폰아미드 (2)</p>	 <p><i>N</i>-히드록시-5-메틸-1,2-옥사졸-4-술폰아미드 (3)</p>
 <p><i>N</i>-히드록시-1-벤조푸란-7-술폰아미드 (4)</p>	 <p>4-(히드록시술폰모일)-<i>N</i>-(프로판-2-일)티오펜-2-카르복스아미드 (5)</p>	 <p><i>N</i>-히드록시-1-벤조푸란-3-술폰아미드 (6)</p>
 <p><i>N</i>-히드록시-5-메틸-2-(트리플루오로메틸)푸란-3-술폰아미드 (7)</p>	 <p><i>N</i>-히드록시-5-메탄술폰닐티오펜-3-술폰아미드 (8)</p>	 <p>1-아세틸-5-브로모-<i>N</i>-히드록시-2,3-디히드로-1H-인돌-6-술폰아미드 (9)</p>

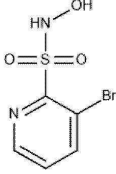
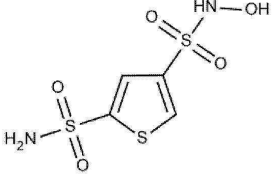
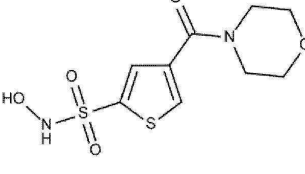
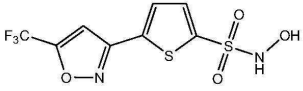
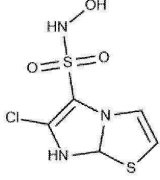
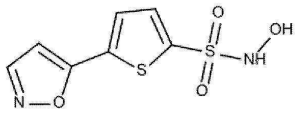
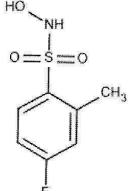
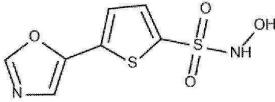
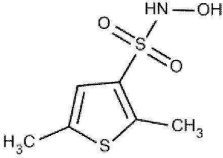
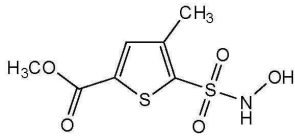
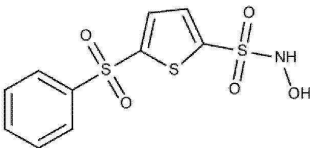
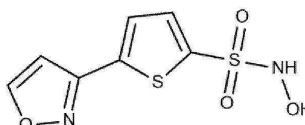
[0135]

 <p>2-클로로-N-히드록시-5-(히드록시메틸)벤젠-1- 술폰아미드 (10)</p>	 <p>1-아세틸-5-클로로-N-히드록시- 2,3-디히드로-1H-인돌-6- 술폰아미드 (11)</p>	 <p>4,5-디클로로-N- 히드록시티오펜-2-술폰아미드 (12)</p>
 <p>N-히드록시-6-메톡시-1- 벤조푸란-2-술폰아미드 (13)</p>	 <p>2-플루오로-N-히드록시-4- 메틸벤젠-1-술폰아미드 (14)</p>	 <p>N-히드록시-2,1,3- 벤조티아디아졸-5-술폰아미드 (15)</p>
 <p>N-히드록시-4- 메탄술폰닐티오펜-2-술폰아미드 (16)</p>	 <p>5-브로모-N-히드록시-2- 메톡시벤젠-1-술폰아미드 (17)</p>	 <p>4-클로로-N-히드록시-2,5- 디메틸벤젠-1-술폰아미드 (18)</p>
 <p>N,N-디에틸-5- (히드록시술폰아미드)티오펜-2- 카르복사미드 (19)</p>	 <p>5-플루오로- N-히드록시-2-메틸벤젠-1- 술폰아미드 (20)</p>	 <p>N-히드록시-5-(모르폴린-4- 카르보닐)티오펜-2-술폰아미드 (21)</p>

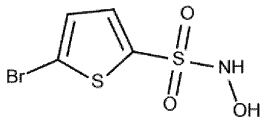
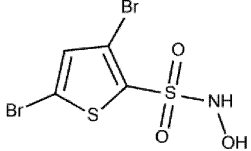
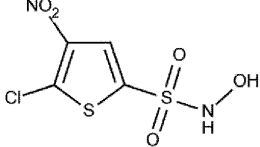
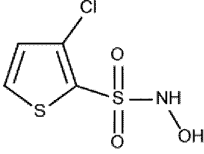
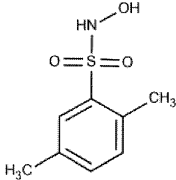
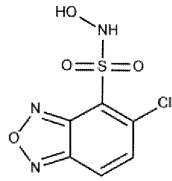
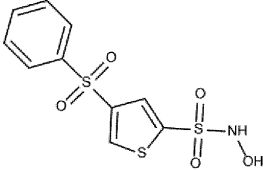
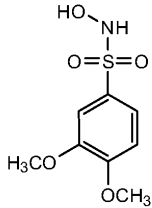
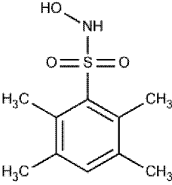
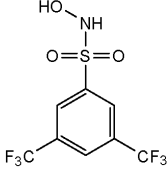
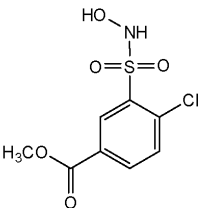
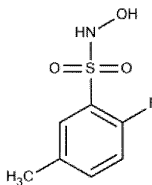
[0136]

 <p>5-(히드록시술폴모일)-N-(프로판-2-일)티오펜-2-카르복스아미드 (22)</p>	 <p>N-히드록시-5-메탄술폴닐티오펜-2-술폰아미드 (23)</p>	
 <p>N-히드록시-2,1,3-벤조티아디아졸-4-술폰아미드 (24)</p>	 <p>N-히드록시-2-메톡시벤젠-1-술폰아미드 (25)</p>	 <p>N-히드록시피리딘-3-술폰아미드 (26)</p>
 <p>N-히드록시-3,5-디메틸-1,2-옥사졸-4-술폰아미드 (27)</p>	 <p>N-히드록시-5-(모르폴린-4-카르보닐)티오펜-3-술폰아미드 (28)</p>	 <p>1-N-히드록시-2-N-(프로판-2-일)벤젠-1,2-디술폰아미드 (29)</p>
 <p>5-클로로-N-히드록시-1,3-디메틸-1H-피라졸-4-술폰아미드 (30)</p>	 <p>N-히드록시-1-메틸-1H-피라졸-4-술폰아미드 (31)</p>	 <p>N-히드록시피리딘-2-술폰아미드 (32)</p>

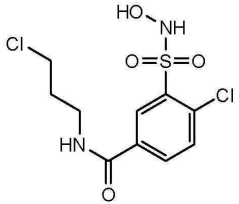
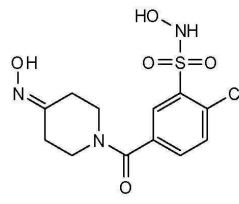
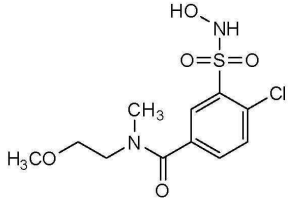
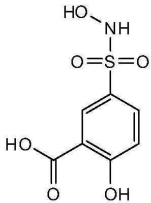
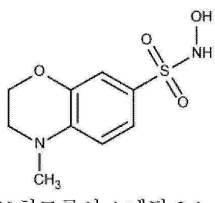
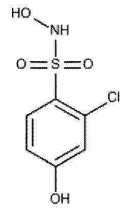
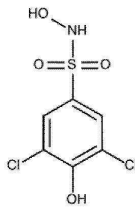
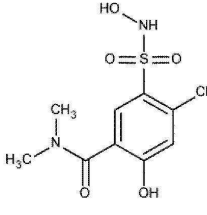
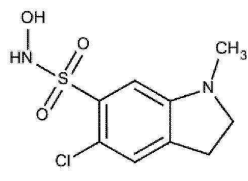
[0137]

 <p>3-브로모-N-히드록시피리딘-2- 술폰아미드 (33)</p>	 <p>4-N-히드록시티오펜-2,4- 디술폰아미드 (34)</p>	 <p>N-히드록시-4-(모르폴린-4- 카르보닐)티오펜-2-술폰아미드 (35)</p>
 <p>N-히드록시-5-[5- (트리플루오로메틸)-1,2-옥사졸- 3-일]티오펜-2-술폰아미드 (36)</p>	 <p>6-클로로-N-히드록시-7H,7aH- 이미다조[2,1-b][1,3]티아졸-5- 술폰아미드 (37)</p>	 <p>N-히드록시-5-(1,2-옥사졸-5- 일)티오펜-2-술폰아미드 (38)</p>
 <p>4-플루오로-N-히드록시-2- 메틸벤젠-1-술폰아미드 (39)</p>	 <p>N-히드록시-5-(1,3-옥사졸-5- 일)티오펜-2-술폰아미드 (40)</p>	 <p>N-히드록시-2,5-디메틸티오펜- 3-술폰아미드 (41)</p>
 <p>메틸 5-(히드록시술포모일)-4- 메틸티오펜-2-카르복실레이트 (42)</p>	 <p>5-(벤젠술포닐)-N- 히드록시티오펜-2-술폰아미드 (43)</p>	 <p>N-히드록시-5-(1,2-옥사졸-3- 일)티오펜-2-술폰아미드 (44)</p>

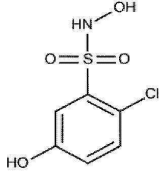
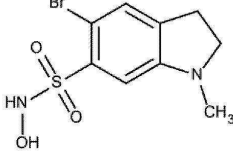
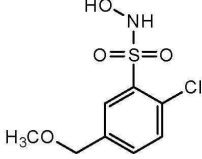
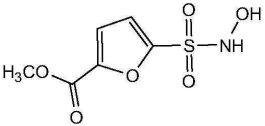
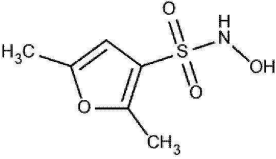
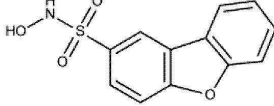


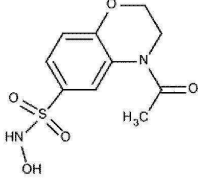
[0138]

 <p>5-브로모-N-히드록시티오펜-2- 술폰아미드 (45)</p>	 <p>3,5-디브로모-N- 히드록시티오펜-2-술폰아미드 (46)</p>	 <p>5-클로로-N-히드록시-4- 니트로티오펜-2-술폰아미드 (47)</p>
 <p>3-클로로-N-히드록시티오펜-2- 술폰아미드 (48)</p>	 <p>N-히드록시-2,5-디메틸벤젠-1- 술폰아미드 (49)</p>	 <p>5-클로로-N-히드록시-2,1,3- 벤조사디아졸-4-술폰아미드 (50)</p>
 <p>4-(벤젠술폰닐)-N- 히드록시티오펜-2-술폰아미드 (51)</p>	 <p>N-히드록시-3,4-디메톡시벤젠-1- 술폰아미드 (52)</p>	 <p>N-히드록시-2,3,5,6- 테트라메틸벤젠-1-술폰아미드 (53)</p>
 <p>N-히드록시-3,5- 비스(트리플루오로메틸)벤젠-1- 술폰아미드 (54)</p>	 <p>메틸 4-클로로-3- (히드록시술폰모일)벤조에이트 (55)</p>	 <p>2-플루오로-N-히드록시-5- 메틸벤젠-1-술폰아미드 (56)</p>

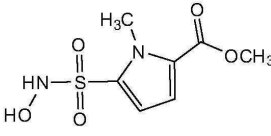
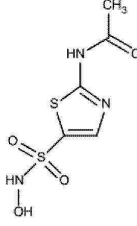
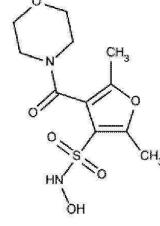
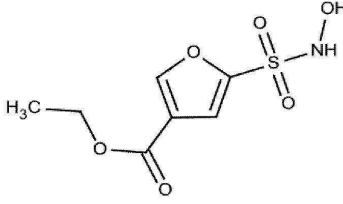
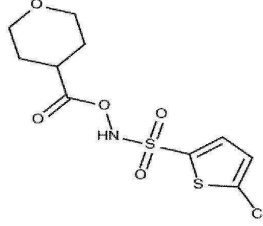
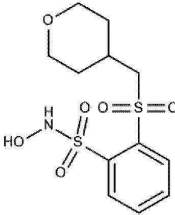
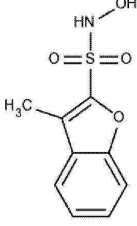
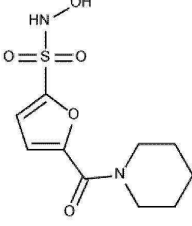
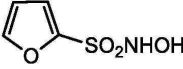
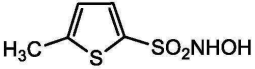
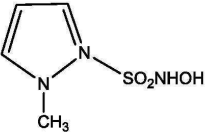
[0139]

 <p>4-클로로-N-(3-클로로프로필)-3-(히드록시술포모일)-벤즈아미드 (57)</p>	 <p>2-클로로-N-히드록시-5-[4-(히드록시이미노)피페리딘-1- 카르보닐]벤젠-1-술포아미드 (58)</p>	 <p>4-클로로-3-(히드록시술포모일)-N-(2- 메톡시에틸)-N-메틸벤즈아미드 (59)</p>
 <p>2-히드록시-5-(히드록시술포모일)벤조산 (60)</p>	 <p>N-히드록시-4-메틸-3,4- 디히드로-2H-1,4-벤조자진-7- 술포아미드 (61)</p>	 <p>2-클로로-N,4-디히드록시벤젠- 1-술포아미드 (62)</p>
 <p>3,5-디클로로-N,4- 디히드록시벤젠-1-술포아미드 (63)</p>	 <p>4-클로로-2-히드록시-5-(히드록시술포모일)-N,N- 디메틸벤즈아미드 (64)</p>	 <p>5-클로로-N-히드록시-1-메틸- 2,3-디히드로-1H-인돌-6- 술포아미드 (65)</p>

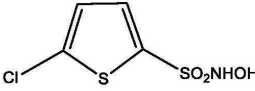
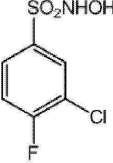
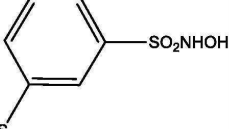
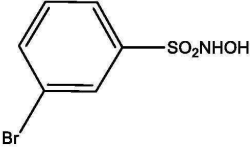
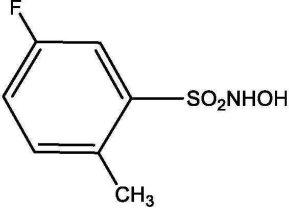
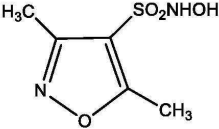
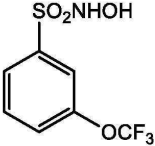
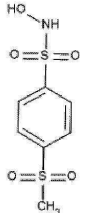
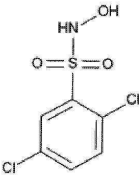
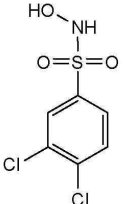
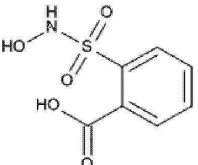
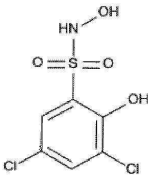
[0140]

 <p>2-클로로-N,5-디히드록시벤젠-1- 술폰아미드 (66)</p>	 <p>5-브로모-N-히드록시-1-메틸- 2,3-디히드로-1H-인돌-6- 술폰아미드 (67)</p>	 <p>2-클로로-N-히드록시-5- (메톡시메틸)벤젠-1-술폰아미드 (68)</p>
 <p>메틸 5-(히드록시술폰아미드)피란- 2-카르복실레이트 (69)</p>	 <p>N-히드록시-2,5-디메틸피란-3- 술폰아미드 (70)</p>	 <p>N-히드록시-8- 옥사트리시클로[7.4.0.0]트리테 카-1(9),2(7),3,5,10,12-헥사엔-4- 술폰아미드 (71)</p>
 <p>2-(에탄술폰닐)-N-히드록시벤젠- 1-술폰아미드 (72)</p>	 <p>N-히드록시-2-(프로판-2- 술폰닐)벤젠-1-술폰아미드 (73)</p>	 <p>4-아세틸-N-히드록시-3,4- 디히드로-2H-1,4-벤조자진-6- 술폰아미드 (74)</p>

[0141]

 <p>메틸 5-(히드록시술폴모일)-1-메틸-1H-피롤-2-카르복실레이트 (75)</p>	 <p>N-[5-(히드록시술폴모일)-1,3-티아졸-2-일]아세트아미드 (76)</p>	 <p>N-히드록시-2,5-디메틸-4-(모르폴린-4-카르보닐)푸란-3-술폰아미드 (77)</p>
 <p>에틸 5-(히드록시술폴모일)푸란-3-카르복실레이트 (78)</p>	 <p>5-클로로티오펜-2-술폰아미도옥산-4-카르복실레이트 (79)</p>	
 <p>N-히드록시-2-(옥산-4-일메탄술폴닐)벤젠-1-술폰아미드 (80)</p>	 <p>N-히드록시-3-메틸-1-벤조푸란-2-술폰아미드 (81)</p>	 <p>N-히드록시-5-(피페리딘-1-카르보닐)푸란-2-술폰아미드 (82)</p>
 <p>N-히드록시푸란-2-술폰아미드 (83)</p>	 <p>N-히드록시-5-메틸티오펜-2-술폰아미드 (84)</p>	 <p>N-히드록시-1-메틸-1H-피라졸-3-술폰아미드 (85)</p>

[0142]

 <p>5-클로로-N-히드록시티오펜-2-술폰아미드 (86)</p>	 <p>3-클로로-4-플루오로-N-히드록시벤젠-1-술폰아미드 (87)</p>	 <p>1-N,3-N-디히드록시벤젠-1,3-디술폰아미드 (88)</p>
 <p>3-브로모-N-히드록시벤젠-1-술폰아미드 (89)</p>	 <p>5-플루오로-N-히드록시-2-메틸벤젠-1-술폰아미드 (90)</p>	 <p>N-히드록시-3,5-디메틸-1,2-옥사졸-4-술폰아미드 (91)</p>
 <p>N-히드록시-3-(트리플루오로메톡시)벤젠-1-술폰아미드 (92)</p>	 <p>N-히드록시-4-메탄술폰닐벤젠-1-술폰아미드 (93)</p>	 <p>2,5-디클로로-N-히드록시벤젠-1-술폰아미드 (94)</p>
 <p>3,4-디클로로-N-히드록시벤젠-1-술폰아미드 (95)</p>	 <p>2-(히드록시술폰아미드)벤조산 (96)</p>	 <p>3,5-디클로로-N,2-디히드록시벤젠-1-술폰아미드 (97)</p>

[0143]

[0144]

한 실시양태에서, 니트록실 공여 화합물은 화학식 (1)의 화합물이다. 또 다른 실시양태에서, 니트록실 공여 화합물은 화학식 (2)의 화합물이다.

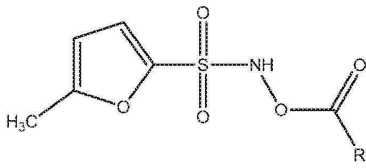
[0145]

특정 실시양태에서, 표 1의 니트록실 공여 화합물은 그의 제약상 허용되는 염으로서 사용될 수 있다.

[0146]

다른 실시양태에서, 표 1의 니트록실 공여 화합물은 그의 전구약물로서 사용될 수 있다. 전구약물은 생리학적 조건 하에 표 1의 니트록실 공여 화합물로 전환될 수 있는 임의의 화합물, 예컨대 화합물의 N-히드록시기가 에스테르, 카르보네이트 또는 카르바메이트로 변형되는 화합물을 포함한다. 일부 실시양태에서, 표 1에 열거된 화합물의 N-히드록시기는 에스테르화되어 화합물의 전구약물을 제공할 수 있다.

[0147] 예를 들어, 개시내용은 화학식 (100)의 화합물의 용도를 제공한다:



(100)

[0148]

[0149]

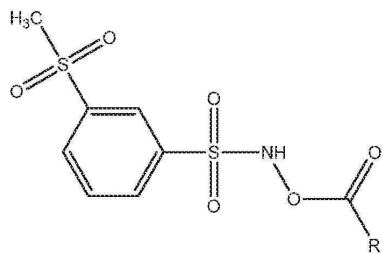
여기서 R은 수소, $-(C_1-C_6)$ 알킬, $-(C_2-C_4)$ 알케닐, 페닐, 벤질, 시클로펜틸, 시클로헥실, $-(C_5-C_7)$ 헤테로시클로알킬, 벤질옥시, $-O-(C_1-C_6)$ 알킬, $-NH_2$, $-NH-(C_1-C_4)$ 알킬, 또는 $-N((C_1-C_4)알킬)_2$ 이고, 여기서 상기 $-(C_1-C_6)$ 알킬, $-(C_2-C_4)$ 알케닐, 페닐, 벤질, 시클로펜틸, 시클로헥실, $-(C_5-C_7)$ 헤테로시클로알킬, 벤질옥시, $-O-(C_1-C_6)$ 알킬, $-NH-(C_1-C_4)$ 알킬, 또는 $-N((C_1-C_4)알킬)_2$ 는 비치환되거나, 또는 할로, $-(C_1-C_6)$ 알킬, $-(C_2-C_4)$ 알케닐, $-(C_2-C_3)$ 알킬, $-(5- 또는 6-원)헤테로아릴$, $-O-(C_1-C_6)$ 알킬, $-S-(C_1-C_6)$ 알킬, $-C(할로)_3$, $-CH(할로)_2$, $-CH_2(할로)$, $-CN$, $-NO_2$, $-NH_2$, $-NH-(C_1-C_4)$ 알킬, $-N-(C_1-C_4)알킬)_2$, $-C(=O)(C_1-C_4)알킬$, $-C(=O)O(C_1-C_4)알킬$, $-OC(=O)(C_1-C_4)알킬$, $-OC(=O)NH_2$, $-S(=O)(C_1-C_4)알킬$, 또는 $-S(=O)_2(C_1-C_4)알킬$ 로부터 선택된 1개 이상의 치환기로 치환될 수 있다. 특히 실시양태에서, R은 메틸, 에틸, 벤질 또는 페닐이다.

[0150]

특정한 실시양태에서, 니트록실 공여 화합물은, R은 메틸인 화학식 (100)의 화합물이다. 다른 실시양태에서, 화합물은, R은 에틸인 화학식 (100)을 갖는다. 특정 실시양태에서, 니트록실 공여 화합물은, R은 메틸 또는 에틸인 화학식 (100)의 화합물이다. 다른 실시양태에서, 화합물은, R은 페닐인 화학식 (100)을 갖는다. 다른 실시양태에서, 화합물은, R은 벤질인 화학식 (100)을 갖는다. 특정한 실시양태에서, 니트록실 공여 화합물은, R은 벤질 또는 페닐인 화학식 (100)의 화합물이다. 다른 실시양태에서, 화합물은, R은 $-NH_2$ 인 화학식 (100)을 갖는다. 이 단락의 각각의 상기 실시양태에서, R은 한 실시양태에서 비치환되거나, 또 다른 실시양태에서 일치환되거나, 추가의 실시양태에서 2개의 독립적으로 선택된 치환기로 일치환되거나, 또는 추가 실시양태에서 3개의 독립적으로 선택된 치환기로 삼치환된다. 이 단락의 각각의 상기 실시양태의 다양한 실시양태에서, 치환기는 $-할로$, $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-CF_3$, 또는 $-OCH_3$ 이거나, 또는 치환기들은 독립적으로 $-할로$, $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-CF_3$ 및 $-OCH_3$ 로부터 선택된다.

[0151]

예를 들어, 개시내용은 화학식 (101)의 화합물의 용도를 제공한다:



(101)

[0152]

[0153]

여기서 R 및 그의 임의적인 치환기(들)는 화학식 (100)의 화합물에 대해 상기 정의된 바와 같다.

[0154]

특정한 실시양태에서, 니트록실 공여 화합물은, R은 메틸인 화학식 (101)의 화합물이다. 다른 실시양태에서, 화합물은, R은 에틸인 화학식 (101)을 갖는다. 특정 실시양태에서 니트록실 공여 화합물은, R은 메틸 또는 에틸인 화학식 (101)의 화합물이다. 다른 실시양태에서, 화합물은, R은 페닐인 화학식 (101)을 갖는다. 다른 실시양태에서, 화합물은, R은 벤질인 화학식 (101)을 갖는다. 특정한 실시양태에서, 니트록실 공여 화합물은, R은 벤질 또는 페닐인 화학식 (101)의 화합물이다. 다른 실시양태에서, 화합물은, R은 $-NH_2$ 인 화학식 (101)을 갖는다. 이 단락의 각각의 상기 실시양태에서, R은 한 실시양태에서 비치환되거나, 또 다른 실시양태에서 일치환되거나, 추가의 실시양태에서 2개의 독립적으로 선택된 치환기로 일치환되거나, 또는 추가 실시양태에서 3개의 독립적으로 선택된 치환기로 삼치환된다. 이 단락의 각각의 상기 실시양태의 다양한 실시양태에서, 치환기

는 -할로, -NH₂, -NHCH₃, -CF₃, 또는 -OCH₃이거나, 또는 치환기들은 독립적으로 -할로, -NH₂, -NHCH₃, -CF₃ 및 -OCH₃로부터 선택된다.

- [0155] 본 개시내용은 또한 니트록실 공여 화합물 및 적어도 1종의 제약상 허용되는 부형제를 포함하는 제약 조성물의 용도를 포함한다. 제약상 허용되는 부형제의 예는 상기 기재된 것들, 예컨대 안정화제, 완충제, 담체, 표면 활성제, 증점제 또는 유화제, 고체 결합제, 분산 또는 현탁 보조제, 가용화제, 착색제, 향미제, 코팅, 봉해제, 유효제, 감미제, 보존제, 등장화제 및 그의 임의의 조합을 포함한다. 제약상 허용되는 부형제의 선택 및 용도는, 예를 들어, 문헌 [Troy, Ed., *Remington: The Science 및 Practice of Pharmacy*, 21st Ed. (Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore, MD, 2005)]에서 교시된다.
- [0156] 다양한 실시양태에서, 적어도 1종의 제약상 허용되는 부형제는 적어도 1종의 시클로덱스트린을 포함한다. 특정한 실시양태에서, 시클로덱스트린은 α(1-4) 연결에 의해 연결된 글루코스 단위를 갖는 시클릭 구조이다. 또 다른 실시양태에서, 시클로덱스트린은 β-시클로덱스트린, 즉 α(1-4) 연결에 의해 연결된 7개의 글루코스 단위를 갖는 시클릭 구조이다. 또 다른 실시양태에서, 시클로덱스트린은 그의 각각 글루코피라노스 단위에서 3개의 이용가능한 히드록실 기의 임의의 조합을 유도체화함으로써 화학적으로 변형된다.
- [0157] 제약상 허용되는 부형제가 적어도 1종의 시클로덱스트린을 포함하는 일부 실시양태에서, 시클로덱스트린은 β-시클로덱스트린의 술포(C₁-C₆)알킬 에테르 유도체이다. 특정한 이들 실시양태에서, 시클로덱스트린은 시클로덱스트린 분자당 약 6 내지 약 7개의 술포(C₁-C₆)알킬 에테르 기를 갖는 β-시클로덱스트린의 술포(C₁-C₆)알킬 에테르 유도체이다. 다양한 실시양태에서, 시클로덱스트린은 시클로덱스트린 분자당 평균 약 6 내지 약 7개의 술포(C₁-C₆)알킬 에테르 기를 갖는 β-시클로덱스트린의 술포(C₁-C₆)알킬 에테르 유도체이다. 또 다른 이러한 실시양태에서, 시클로덱스트린은 시클로덱스트린 분자당 6 또는 7개의 술포(C₁-C₆)알킬 에테르 기를 갖는 β-시클로덱스트린의 술포(C₁-C₆)알킬 에테르 유도체이다.
- [0158] 제약상 허용되는 부형제가 적어도 1종의 시클로덱스트린을 포함하는 특정한 일련의 실시양태에서, 시클로덱스트린은 β-시클로덱스트린의 술포(C₃-C₅)알킬 에테르 유도체이다. 하나의 이러한 실시양태에서, 시클로덱스트린은 시클로덱스트린 분자당 약 6 내지 약 7개의 술포(C₃-C₅)알킬 에테르 기를 갖는 β-시클로덱스트린의 술포(C₃-C₅)알킬 에테르 유도체이다. 다양한 이러한 실시양태에서, 시클로덱스트린은 시클로덱스트린 분자당 평균 약 6 내지 약 7개의 술포(C₃-C₅)알킬 에테르 기를 갖는 β-시클로덱스트린의 술포(C₃-C₅)알킬 에테르 유도체이다. 또 다른 이러한 실시양태에서, 시클로덱스트린은 시클로덱스트린 분자당 6 또는 7개의 술포(C₃-C₅)알킬 에테르 기를 갖는 β-시클로덱스트린의 술포(C₃-C₅)알킬 에테르 유도체이다.
- [0159] 제약상 허용되는 부형제가 적어도 1종의 시클로덱스트린을 포함하는 특정한 실시양태에서, 시클로덱스트린은 β-시클로덱스트린의 술포부틸 에테르 유도체이다. 특정한 이들 실시양태에서, 시클로덱스트린은 시클로덱스트린 분자당 약 6 내지 약 7개의 술포부틸 에테르 기를 갖는 β-시클로덱스트린의 술포부틸 에테르 유도체이다. 또 다른 이러한 실시양태에서, 시클로덱스트린은 시클로덱스트린 분자당 평균 약 6 내지 약 7개의 술포부틸 에테르 기를 갖는 β-시클로덱스트린의 술포부틸 에테르 유도체이다. 또 다른 이러한 실시양태에서, 시클로덱스트린은 시클로덱스트린 분자당 6 또는 7개의 술포부틸 에테르 기를 갖는 β-시클로덱스트린의 술포부틸 에테르 유도체이다.
- [0160] 제약상 허용되는 부형제가 적어도 1종의 시클로덱스트린을 포함하는 특정 실시양태에서, 시클로덱스트린은 β-시클로덱스트린의 술포-n-부틸 에테르 유도체이다. 하나의 이러한 실시양태에서, 시클로덱스트린은 시클로덱스트린 분자당 약 6 내지 약 7개의 술포-n-부틸 에테르 기를 갖는 β-시클로덱스트린의 술포-n-부틸 에테르 유도체이다. 또 다른 이러한 실시양태에서, 시클로덱스트린은 시클로덱스트린 분자당 평균 약 6 내지 약 7개의 술포-n-부틸 에테르 기를 갖는 β-시클로덱스트린의 술포-n-부틸 에테르 유도체이다. 또 다른 이러한 실시양태에서, 시클로덱스트린은 시클로덱스트린 분자당 6 또는 7개의 술포-n-부틸 에테르 기를 갖는 β-시클로덱스트린의 술포-n-부틸 에테르 유도체이다.
- [0161] 제약상 허용되는 부형제가 적어도 1종의 시클로덱스트린을 포함하는 다양한 특정한 실시양태에서, 시클로덱스트린은 생리학상 상용성인 pH 값, 예를 들어, 일부 실시양태에서 약 5.0 내지 약 6.8, 일부 실시양태에서 약 5.5 내지 약 6.5, 일부 실시양태에서 약 5.7 내지 약 6.3, 일부 실시양태에서 약 5.8 내지 약 6.2, 일부 실시양태에

서 약 5.9 내지 약 6.1, 및 특정한 실시양태에서 약 6.0의 pH에서 다수의 음전하를 포함한다. 하나의 이러한 실시양태에서, 적어도 1종의 제약상 허용되는 부형제는 캡티솔® 시클로텍스트린 (리간드 과마슈티칼스(Ligand Pharmaceuticals), 캘리포니아주 라호야)을 포함한다.

- [0162] 조성물에 존재하는 니트록실 공여 화합물과 시클로텍스트린 간의 몰비는 약 0.02:1 내지 약 2:1일 수 있다. 특정 실시양태에서, 조성물에 존재하는 니트록실 공여 화합물과 시클로텍스트린 간의 몰비는 약 0.05:1 내지 약 1.5:1일 수 있다. 특정 실시양태에서, 조성물에 존재하는 니트록실 공여 화합물과 시클로텍스트린 간의 몰비는 약 0.1:1 내지 약 1:1일 수 있다. 특정 실시양태에서, 조성물에 존재하는 니트록실 공여 화합물과 시클로텍스트린 간의 몰비는 약 0.5:1 내지 약 1:1일 수 있다. 특정 실시양태에서, 조성물에 존재하는 니트록실 공여 화합물과 시클로텍스트린 간의 몰비는 약 0.7:1 내지 약 1:1일 수 있다. 특정 실시양태에서, 조성물에 존재하는 니트록실 공여 화합물과 시클로텍스트린 간의 몰비는 약 0.1:1 내지 약 0.8:1일 수 있다. 특정 실시양태에서, 조성물에 존재하는 니트록실 공여 화합물과 시클로텍스트린 간의 몰비는 약 0.1:1 내지 약 0.6:1일 수 있다. 특정 실시양태에서, 조성물에 존재하는 니트록실 공여 화합물과 시클로텍스트린 간의 몰비는 약 0.2:1 내지 약 1:1일 수 있다. 특정 실시양태에서, 조성물에 존재하는 니트록실 공여 화합물과 시클로텍스트린 간의 몰비는 약 0.2:1 내지 약 0.8:1일 수 있다. 특정 실시양태에서, 조성물에 존재하는 니트록실 공여 화합물과 시클로텍스트린 간의 몰비는 약 0.4:1 내지 약 0.8:1일 수 있다. 특정 실시양태에서, 조성물에 존재하는 니트록실 공여 화합물과 시클로텍스트린 간의 몰비는 약 0.4:1 내지 약 0.6:1일 수 있다. 특히 실시양태에서, 시클로텍스트린은 캡티솔®이다. 물량을 계산하기 위해, 캡티솔®은 2163 g/mol의 평균 분자량 (MW)을 갖는 것으로 가정될 것이다.
- [0163] 니트록실 공여 화합물이 수성 조성물로서 비경구로 (예를 들어, 정맥내로) 투여되는 실시양태에서, 시클로텍스트린은 약 0.001% 시클로텍스트린 (w/v) 내지 약 10% 시클로텍스트린 (w/v)의 범위 내로 조성물 중에 존재할 수 있다. 일부 실시양태에서, 시클로텍스트린은 약 0.005% 시클로텍스트린 (w/v) 내지 약 8% 시클로텍스트린 (w/v)의 범위 내로 조성물 중에 존재할 수 있다. 특정 실시양태에서, 시클로텍스트린은 약 0.010% 시클로텍스트린 (w/v) 내지 약 6% 시클로텍스트린 (w/v)의 범위 내로 조성물 중에 존재할 수 있다. 특정 실시양태에서, 시클로텍스트린은 약 0.5% 시클로텍스트린 (w/v) 내지 약 8% 시클로텍스트린 (w/v)의 범위 내로 조성물 중에 존재할 수 있다. 특정 실시양태에서, 시클로텍스트린은 약 1% 시클로텍스트린 (w/v) 내지 약 8% 시클로텍스트린 (w/v)의 범위 내로 조성물 중에 존재할 수 있다. 특정 실시양태에서, 시클로텍스트린은 약 2% 시클로텍스트린 (w/v) 내지 약 8% 시클로텍스트린 (w/v)의 범위 내로 조성물 중에 존재할 수 있다. 특정 실시양태에서, 시클로텍스트린은 약 2% 시클로텍스트린 (w/v) 내지 약 6% 시클로텍스트린 (w/v)의 범위 내로 조성물 중에 존재할 수 있다. 특히 실시양태에서, 시클로텍스트린은 캡티솔®이다.
- [0164] 니트록실 공여 화합물 및 시클로텍스트린을 포함하는 조성물은 특정 pH에서 농축물로서 제조될 수 있다. 이러한 농축물은, 니트록실 공여 화합물을 시클로텍스트린의 수용액에 특정 pH (예를 들어, 4의 pH)에서 첨가함으로써 제조될 수 있다. 이어서, 농축물은 적절한 수용액 (예를 들어, 완충제)으로 희석되고, 환자에게 투여될 수 있다. 대안적으로, 니트록실 공여 화합물 및 시클로텍스트린을 포함하는 농축물은 동결건조되어 분말을 형성할 수 있다. 동결건조 분말은 투여 전에 적절한 수성 비히클 내에 재구성될 수 있다.
- [0165] 제약 조성물은 예를 들어 멸균 용액 또는 현탁액으로서 예를 들어 피하, 근육내, 정맥내 또는 경막의 주사에 의한 비경구 투여를 위해 제제화될 수 있다.
- [0166] 하나의 특정한 실시양태에서, 제약 조성물은 정맥내 투여를 위해 제제화된다. 또 다른 실시양태에서, 제약 조성물은 연속 주입에 의한 정맥내 투여를 위해 제제화된다.
- [0167] 비경구 투여에 적합한 제약 조성물의 다양한 실시양태는, 비제한적으로, 예를 들어 항산화제, 완충제, 정박테리아제 및 의도된 수용자의 혈액과 등장성인 제제가 되도록 하는 용질을 각각 함유하는 수성 멸균 주사 용액 또는 비-수성 멸균 주사 용액; 및 예를 들어 현탁화제 및 증점제를 각각 함유하는 수성 멸균 현탁액 및 비-수성 멸균 현탁액을 포함한다. 제제는 단위-용량 또는 다중-용량 용기, 예를 들어 밀봉된 앰플 또는 바이알에 제공될 수 있고, 사용 직전에 오직 멸균 액체 담체, 예컨대 물의 첨가만을 필요로 하는 냉동 건조 (동결건조) 조건에서 저장될 수 있다.
- [0168] 비경구로 투여된 제약 조성물은 산성, 중성 또는 염기성 용액으로 투여될 수 있다. 한 실시양태에서, 니트록실 공여 화합물을 포함하는 제약 조성물은 약 4 내지 약 5의 pH, 예를 들어 약 4, 약 4.5, 약 4.8, 또는 약 5 (그 사이의 값 포함)의 pH를 갖는 산성 용액으로 제제화될 수 있다. 약 4의 pH가 일반적으로 니트록실 공여 조성물을 제제화하여 화합물의 적절한 안정성을 달성하는데 최적인 것으로 여겨지지만, 이러한 산성 조건 하의 제제화

는 잠재적으로 비경구 투여 후에 정맥 자극을 유발하거나 악화시킬 수 있음이 발견되었다. 자극의 양은 덜 산성이거나 또는 심지어 중성인 용액에서 니트록실 공여 화합물을 제제화함으로써 약화될 수 있다.

- [0169] 따라서, 특정 실시양태에서, 개시내용의 방법에 유용한 제약 조성물은 비경구 주사를 위해 일부 실시양태에서 약 5 내지 약 6.5, 일부 실시양태에서 약 5 내지 약 6, 일부 실시양태에서 약 5.5 내지 약 6, 일부 실시양태에서 약 5 내지 약 5.5, 일부 실시양태에서 약 5.2 내지 약 6.2, 일부 실시양태에서 약 5.5 내지 약 6.2, 일부 실시양태에서 약 5.8 내지 약 6.2의 pH, 및 특정한 실시양태에서 약 6의 pH에서 제제화된다. 또 다른 실시양태에서, 개시내용의 방법에 유용한 제약 조성물은 비경구 주사를 위해 약 5의 pH에서 제제화된다.
- [0170] 제약 조성물의 바람직한 pH를 달성하기 위해, 니트록실 공여자 제공 화합물은 수성 완충제 중에 제제화될 수 있다. 예를 들어, 니트록실 공여 화합물은 포스페이트 또는 아세테이트 완충제 중에 제제화될 수 있다. 특히 실시양태에서, 니트록실 공여 화합물은 인산칼륨 또는 인산나트륨 완충제 중에 제제화된다. 다른 실시양태에서, 니트록실 공여 화합물은 인산칼륨 완충제 또는 인산나트륨 완충제 중에 제제화된다. 다른 실시양태에서, 니트록실 공여 화합물은 시트르산칼륨 완충제 또는 시트르산나트륨 완충제 중에 제제화된다.
- [0171] 수성 완충제는 또한 적절한 오스몰랄농도를 유지하기 위해 적절한 당을 포함할 수 있다. 예를 들어, 제약 조성물은 적절한 양의 텍스트로스를 포함할 수 있다. 개시내용의 방법에 유용한 제약 조성물은 5% 텍스트로스 (D5W) 또는 2.5% 텍스트로스 (D2.5W)를 포함하는 수용액에 니트록실 공여 화합물, 임의로 시클로텍스트린 및 적절한 완충제를 포함하는 농축물을 희석함으로써 제조될 수 있다.
- [0172] 개시된 대상의 구체적 실시양태는 임의의 조합의 상기 및 하기에 지시된 실시양태의 하나 이상에 관한 것일 수 있음은 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 명백할 것이다.
- [0173] 본 발명은 이해의 명료함을 위해 예시 및 예로서 다소 상세하게 개시되었지만, 다양한 변화가 이루어질 수 있으며 등가물이 본 발명의 진정한 취지 및 범주로부터 벗어나지 않으면서 대체될 수 있음이 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 명백하다. 따라서, 설명은 본 발명의 범주를 제한하는 것으로 해석되어서는 안 된다.
- [0174] 본원에 개시된 모든 참고문헌, 간행물, 특허 및 특허 출원은 그 전문이 본원에 참고로 포함된다.