(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 102665714 A
(43)申请公布日 2012.09.12

(21)申请号 201080051907.0

(22)申请日 2010.11.16

(30)优先权数据
61/261,925 2009.11.17 US

(85)PCT申请进入国家阶段日
2012.05.16

(86)PCT申请的申请数据
PCT/US2010/056857 2010.11.16

(87)PCT申请的公布数据
WO2011/062906 EN 2011.05.26

(71)申请人 沪亚生物国际有限责任公司
地址 美国加利福尼亚州

(72)发明人 加里·T·艾略特

(74)专利代理机构 北京英赛嘉华知识产权代理有限责任公司 11204
代理人 王达佐 安佳宁

(51)Int.Cl.
A61K 31/402(2006.01)
A61K 31/40(2006.01)
A61K 9/22(2006.01)
A61K 9/20(2006.01)
A61K 9/08(2006.01)
A61P 9/00(2006.01)

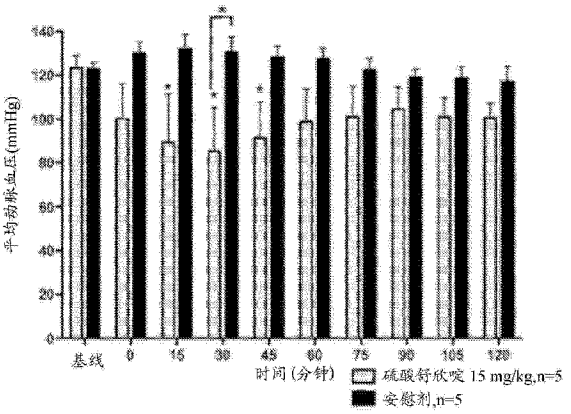
权利要求书 1 页 说明书 18 页 附图 1 页

(54)发明名称

心房纤颤的治疗

(57)摘要

能通过给予患有心房纤颤(AF)或处于患有AF的风险中的个体包含一定量的活性剂的组合物以使个体中的活性剂的$C_{最大值}$为约1μM至约20μM来治疗或预防心房纤颤(AF),其中所述活性剂为4-甲氧基-N-(3,5-双-(1-吡咯烷基)-4-羟基苄基)苯磺酰胺(舒欣啶)或其药物可接受的盐。



CN 102665714 A

1. 治疗心房纤颤 (AF) 的方法，其包括给予患有 AF 或处于患有 AF 的风险中的个体包含一定量的活性剂的组合物以使所述个体中所述活性剂的最大稳态血浆浓度 ($C_{最大值}$) 为约 1μM 至约 20μM，所述活性剂为 4- 甲氧基 -N-(3,5- 双 -(1- 吡咯烷基)-4- 羟基苄基) 苯磺酰胺或其药物可接受的盐。

2. 如权利要求 1 所述的方法，其中所述 $C_{最大值}$ 为约 2μM 至约 10μM。

3. 如权利要求 1 所述的方法，其中所述活性剂的量为约 3mg/kg 至约 30mg/kg。

4. 如权利要求 3 所述的方法，其中所述活性剂的量为约 5mg/kg 至约 10mg/kg。

5. 如权利要求 1 至 4 中任一权利要求所述的方法，其中所述活性剂为 4- 甲氧基 -N-(3,5- 双 -(1- 吡咯烷基)-4- 羟基苄基) 苯磺酰胺硫酸盐。

6. 如权利要求 1 至 4 中任一权利要求所述的方法，其中所述组合物还包含药物可接受的赋形剂。

7. 如权利要求 6 所述的方法，其中所述药物可接受的赋形剂选自缓冲剂、稀释剂、稳定剂，及其组合。

8. 如权利要求 1 所述的方法，其中所述给予使用肌肉注射、静脉注射、皮下注射或口服给药、经皮给药、吸入给药、直肠给药、舌下给药、颊部给药、阴道给药或鼻腔给药。

心房纤颤的治疗

[0001] 相关专利申请的交叉引用

[0002] 本申请要求于2009年11月17日提交的第61/261,925号美国临时申请的优先权，其整体内容并入本文作为参考。

发明领域

[0003] 本发明涉及使用4-甲氧基-N-(3,5-双-(1-吡咯烷基)-4-羟基苄基)苯磺酰胺(舒欣啶)或舒欣啶的药物可接受的盐治疗心房纤颤(AF)。

[0004] 发明背景

[0005] 在整个本公开中，通过标识引用来参考各种公开、专利以及公开的专利说明书。这些公开、专利以及公开的专利说明书的公开内容以它们的整体形式并入本公开作为参考，从而描述本发明所涉及的领域的现状。

[0006] 还称为“节律障碍”的心律失常是特征为心脏中的异常电活动的疾病状态组的标题。心律失常的实例包括室性期前收缩、室性心动过速、心室纤颤和诸如心房纤颤的室上性快速心律失常。例如，心房纤颤(AF)是特征为不协调的心房激活导致心房机械功能退化的室上性快速心律失常。持续性和/或慢性AF与血栓栓塞事件和心脏衰竭的增加的风险有关，所述血栓栓塞事件包括MI和卒中。AF机制的理论涉及两个主要过程：在一个或多个快速去极化的病灶中的增加的自动节律性，以及涉及一个或多个回路的折返。

[0007] AF是需要医疗护理的最常见的心律失常，其在美国成年人群中的流行率几乎为1%(推测在美国在2006年为6百万，并且在2020年之前为9百万)。其流行率随年龄增加，以致于大于80岁的人群中有8%患有AF。随着美国和欧洲的人口特征向老龄人群转移，AF甚至将变为更流行的心血管疾病。AF的周期性发作以平均50%/年在患者中发生。因此，AF是卫生保健系统中的主要负担，同时每年每次病例的平均花费在美国为$3600。

[0008] AF与不利地影响生命质量的症状有关，例如包括呼吸短促、胸部不适或疼痛以及体力不支。患者保持AF越长，则心房中的血栓形成的风险越大，因此血栓栓塞性卒中的风险越大，并因此需要长期抗凝剂治疗。认为在美国的所有卒中病例中有很大比例继发于持续性或慢性AF。在AF患者中以显著更高的发生率发生的其它严重心脏病例包括心脏衰竭和心肌梗死(MI)。

[0009] AF的治疗围绕着心脏复律以及在持续性和慢性病例中使用抗凝剂。能通过使用抗心律失常药物(AAD)或恢复窦性心律(SR)的电心脏复律来实现患有急性症状性AF或阵发性AF的患者的心脏复律。或者，医师可以使用减缓AV节点传导的药物来选择简单控制速率，并由此控制患有AF的患者的心室反应速率。

[0010] 目前对于患者的节律控制是否优于速率控制存在着广泛的争论，尽管大部分的舆论领袖倾向于使他们的患者处于SR并且不需要抗凝。使用任一方法评价严重的心血管(CV)后遗症或死亡的发生率的研究在此时为不确定的。需要使患者首先在麻醉师的处理下镇静的通过心脏除颤进行的心脏复律并非是没有意义的工作，并且通过心脏除颤进行的心脏复律与肌肉疼痛和皮肤烧伤的显著发生率有关。抗心律失常药物落在诸多基于作用机制

的药物学分类之内。存在五种验证的 AAD 类别：

[0011] 类别 I：钠通道阻滞剂

[0012] 类别 II：β-阻滞剂

[0013] 类别 III：K-通道阻滞剂

[0014] 类别 IV：Ca-通道阻滞剂

[0015] 类别 V：其它（腺苷、地高辛等）

[0016] 对此，新的抗 AF 药物的开发不幸地未提高药理学心脏复律的普及，这是因为低有效率、药物诱导的尖端扭转型室性心动过速 (TdeP)、室性心动过速或与目前可用的作用剂有关的其它严重心律失常的风险。药理学心脏复律仍然比电心脏复律有效性更低，因此心脏除颤保留了难治的急性心房纤颤的治疗主体。

[0017] 大部分的销售的作用剂，例如心律平、氟卡尼和伊布利特具有诱发 TdeP 的风险；因此，这些作用剂的大部分不推荐用于患有缺血性心脏病、先兆性 MI 和延长的 QT 综合征中的任一种的患者，或具有缺血性心脏病、先兆性 MI 和延长的 QT 延长综合征中的任一种的历史的患者。大量的这些作用剂，例如索他洛尔、氟卡尼、心律平和决奈达隆还对心脏收缩性表现出副作用，使得它们在心脏衰竭中为禁忌的。最常见的严重不利情况为致心律失常作用，其通常与人类 Ether-à-go-go- 相关基因 (hERG)- 编码的钾通道 I_{Kr} 的阻滞有关，导致 QT- 间隔延长和可能致命的室性心律失常 TdeP。尤其地，对 I_{Kr} 缺少抑制活性的 Na- 通道阻滞剂还可以为与它们增加动作电位时间的能力有关的高度致心律失常（氟卡尼），这导致显著形式的 Ca 超载并诱发折返节律。

[0018] 尽管诸如 Na- 通道阻滞剂（类别 I）、Ca- 通道阻滞剂（类别 IV）和 β-阻滞剂（类别 II）以及地高辛和腺苷（类别 V）的抗心律失常剂全部具有某些抗 AF 性质，但是，全部为 K- 通道抑制剂并且最近被医学专家共识为混合通道阻滞剂的类别 III 抗心律失常剂对于抗 AF 适应症为优选的，这归因于它们的感观安全优势以及在心房性心律失常中的效能。复发性急性 AF、持久性 AF 和阵发性 AF 最终导致慢性 AF 的发展，在心房组织中存在电重构，所述电重构为其中不同心房表达的离子通道的相对促进改变的适应性反应。通过动作电位 (AP) 时间的缩短证明了通道穿梭中的这种变化，所述变化具有源自超快钾电流 I_{Kur}、瞬时向外的钾电流 I_{to} 和毒蕈乙酰胆碱钾电流 I_{KAch} 的相对更大的贡献，以及延迟整流的钾电流和钙电流的降低的影响，其中所述延迟整流的钾电流具有两部分：快 [I_{Kr}] 和慢 [I_{Ks}]。慢性 AF 对医疗介入是棘手的，并且在这些患者中保持 SR 是非常困难的，导致了 AF 引起 AF 的情况。

[0019] 靶向钾通道的目前可行的 AAD 趋于阻滞 3 期晚期再极化电流 I_{Kr} 和 I_{Ks}，其可以使它们在 AF 期间更低效，因为由慢性 AF 缩短 3 期，尽管该假设还未被确切地证实。目前可行的 AAD 还靶向心室中的相同离子通道，其能延长 QT 间隔，导致 TdeP 的增加的风险。在 AF 电重构之后更活跃的对心房特定通道 (I_{Kur}、I_{to}、I_{KAch}) 具有选择性的 AAD 可以提供具有最小心室致心律失常风险的有效节律控制，尽管已经报道了对于持久性 / 慢性 AF，下调这些心房选择性通道的至少一种，即 I_{KAch}。

[0020] 舒欣啶 4- 羟甲基 -N-(3,5- 双 -(1- 吡咯烷基)-4- 羟基苄基) 苯磺酰胺及其诸如硫酸舒欣啶的盐构成了具有有效抗心律失常活性的新化学物组。舒欣啶为多离子（快和慢的 Na、L-Ca 和 K_{Ito}) 通道阻滞剂，并且表示了什么是抗心律失常的取代的磺胺类的唯一实例。舒欣啶盐能用作治疗心律失常的静脉注射或口服给药，所述心律失常包括室上性快速

心律失常、室性期前收缩、室性心动过速和心室纤颤。

[0021] 此外，如在严格的临床前安全性模型中所证实的，迄今为止的迹象表明舒欣啶及盐的一个优势在于它们缺乏显著的致心律失常活性，所述临床前安全模型包括 MI 后突然死亡清醒犬模型(post-MI sudden-death conscious canine model)以及经验证的兔心室楔形模型。此外，已表明它们不提高心脏除颤阀值，也不增加如氟卡尼所示的在 MI 后犬模型中的心脏除颤失效风险。基于这些数据，舒欣啶和盐由于它们的明显的致心律失常可能性非常低，因而能有效地用于治疗在器质性心脏病的存在下的急性和复发性心房纤颤、延长的 QR 综合征以及心室性心律失常，其包括室性期前收缩 (PVC)、室性心动过速 (VT) 和心室纤颤 (VF)，所述舒欣啶和盐由于它们配制为静脉和口服给药制剂的能力而能为急性或慢性给药设定。

[0022] 发明简述

[0023] 对于体外人心房心肌细胞，已经报道了舒欣啶及其盐表现出的 IC50 值为 26μM 至 100μM。这些发现表明体内离子通道的有效的药理学阻滞需要达到超过这些 IC50 值的浓度，可能是其数倍，从而引起抗心律失常作用。但是，接近或高于该指定 IC50 范围的硫酸舒欣啶的血浆浓度被确定为与低血压、QT 延长以及对心室收缩的不期望影响等有关。因此，预期不可能实现对 AF 有效而不产生不良的副作用的舒欣啶血液浓度。

[0024] 与该预期相反，本发明允许使用舒欣啶或舒欣啶的药物可接受的盐治疗 AF，而不发生这些副作用。因此，根据本发明的一方面，提供了治疗 AF 的方法，其包括给予患有 AF 或处于患有 AF 的风险中的个体包含一定量的活性剂的组合物以使所述个体中的所述活性剂的最大稳态血浆浓度 (C 最大值) 为约 1μM 至约 20μM，所述活性剂为 4- 甲氧基 -N-(3,5- 双 -(1- 吡咯烷基)-4- 羟基苄基) 苯磺酰胺 (舒欣啶) 或其药物可接受的盐。本发明还涉及这类治疗，其中活性剂的 $C_{最大值}$ 为约 0.1μM、0.5μM、1μM、2μM、3μM、4μM 或 5μM 至约 25μM、20μM、18μM、15μM、12μM、10μM、9μM、8μM、7μM 或 6μM。

[0025] 附图简述

[0026] 图 1 表示在快速 IV 滴注之后的硫酸舒欣啶的药物动力学 (PK) 曲线。注射的硫酸舒欣啶的总量为 8mg/kg。

[0027] 图 2 示出在突然死亡模型中给予麻醉的狗 45 分钟的静脉硫酸舒欣啶滴注的血液动力学效果。在 X 轴上的时间表示在完成 45 分钟的药物滴注之后的时间。

[0028] 发明详述

[0029] 在整个本申请中，文本涉及本发明化合物、组合物和方法的多种实施方案。所述的各种实施方案仅为示例性的，并不应解释为对可供选择的类别的描述。相反，本文提供的描述可以为重叠的范围。所讨论的实施方案仅为示例性的，并且不意图限制本发明的范围。

[0030] I. 定义

[0031] 除非另有所指，则本说明书中使用的术语和措辞具有下列含义：

[0032] 在本描述中采用的“治疗 (treat)”、“治疗 (treatment)”和“治疗 (treating)”是指为了预防和 / 或治疗目的给予药物组合物或制剂。术语“治疗性治疗”是指向已经患有诸如心律失常的疾病状态的患者给予治疗。因此，在优选的实施方案中，治疗为给予哺乳动物治疗有效量的抗心律失常剂。

[0033] 治疗的“个体”为原核或真核细胞、组织培养物、组织或动物，例如，包括人类在内

的哺乳动物。经受治疗的非人类的动物包括，例如类人猿、鼠科动物、犬科动物、诸如兔子的兔科动物、家畜、运动动物（sport animal）以及宠物。

[0034] 本文所用的“抗心律失常剂”是指在个体中具有治疗心律失常或缓解相关症状的治疗作用的分子。心律失常的非限制性实例包括诸如心房纤颤的室上性快速心律失常、室性期前收缩、室性心动过速和心室纤颤。在一方面，抗心律失常剂为 4- 甲氧基 -N-(3,5- 双 -(1- 吡咯烷基)-4- 羟基苄基) 苯磺酰胺（舒欣啶）或其药物可接受的盐。在另一方面，抗心律失常剂为硫酸舒欣啶。

[0035] 根据本发明，舒欣啶 4- 甲氧基 -N-(3,5- 双 -(1- 吡咯烷基)-4- 羟基苄基) 苯磺酰胺的药物可接受的盐能为可用于治疗心律失常的制剂中的活性剂。示例性的这类舒欣啶盐为 :(A) 无机酸盐，例如，乙酸盐、硼酸盐、碳酸氢盐、硫酸盐、盐酸盐、溴化物、氯化物、碘化物、氢溴酸盐、氢碘酸盐、硝酸盐、磷酸盐、磷酸氢盐和氟磷酸盐 ;(B) 有机酸盐，例如，安索酸盐 (4,4- 二氨基均二苯代乙烯 -2,2- 二磺酸盐)、酒石酸氢盐、丁酸盐、柠檬酸盐、乙二胺四乙酸钙、右旋樟脑磺酸盐、乙二磺酸盐、丙酸酯月桂硫酸盐、乙磺酸盐、谷氨酸盐、葡糖酸盐、葡庚糖酸盐、乳酸盐、乳糖醛酸盐、月桂酸盐、苹果酸盐、马来酸盐、扁桃酸盐、甲基溴化物、甲基硝酸盐、甲基硫酸盐、粘酸盐、油酸盐、草酸盐、棕榈酸盐、扑酸盐 (1,1- 亚甲基 - 双 -2- 羟基 -3- 萘甲酸盐，双羟萘酸盐)、扑酸盐、泛酸盐、水杨酸盐、硬脂酸盐、次乙酸盐、琥珀酸盐、硫酸盐、磺基水杨酸盐、suramate、丙酸盐、戊酸盐、fiunarate、延胡索酸盐以及酒石酸盐 ;以及 (C) 碱金属盐和碱土金属盐，例如，舒欣啶的钠盐、钾盐、锂盐以及钙盐。在本文中，药物可接受的盐在其结构中能具有多于一个的带电原子，因此具有一个或多个抗衡离子。

[0036] 措辞“有效量”、“治疗有效量”和“药物有效量”表示具有治疗作用的活性剂的量，所述活性剂例如目前公开的抗心律失常剂。可用于治疗的活性剂的剂量为治疗有效量。因此，治疗有效量为产生期望治疗效果的活性剂的量，如通过临床试验结果和 / 或模型动物研究所判断的。在特定实施方案中，以预定剂量来给予活性剂 ;因此，治疗有效量为所给予剂量的量。该量和抗心律失常剂的量能通过常规方法来常规地测定，并将随不同因素而变化，所述因素例如所涉及的特定心律失常情况。该量还能取决于患者身高、体重、性别、年龄和病史。

[0037] “载体”或“赋形剂”是用于促进化合物给予的化合物或材料，所述促进化合物给予例如控制化合物的释放和 / 或生物利用度。固态载体包括，例如，淀粉、乳糖、磷酸氢钙、蔗糖和高岭土。液态载体包括，例如无菌水、盐水、缓冲剂、非离子表面活性剂以及诸如油、花生油和芝麻油的可食用油。此外，可以包括各种佐剂，例如在本领域常用的佐剂。这些或其它这类化合物在文献中描述，例如，在 Merck Index(默克索引)、Merck & Company, Rahway, N.J. 中描述。对在药物组合物中包含的各种组分的注意事项例如描述在 Gilman 等人 (编辑)(1990);GOODMAN AND GILMAN’S:THE PHARMACOLOGICAL BASIS OF THERAPEUTICS(古德曼和吉尔曼 :治疗学的药理学基础), 第八版 , Pergamon Press 中。

[0038] 措辞“药物可接受的载体”和“药物可接受的赋形剂”能注解任何或所有溶剂、分散介质、涂层、等渗剂和吸收延迟剂等。用于药物活性物质的这类介质和作用剂在本领域中公知。除了与活性成分不相容的任何常规介质或试剂，可预期其在治疗组合物中的用途。还能将辅助活性成分并入组合物。合适的药物可接受的赋形剂包括但不限于，缓冲剂、稀释剂、

张度剂、稳定剂、抗氧化剂、防腐剂及其混合物。

[0039] 术语“缓冲剂”是指药物可接受的赋形剂，其稳定药物制剂的 pH。合适的缓冲剂在本领域中公知，并能在文献中找到。药物可接受的缓冲剂包括但不限于甘氨酸缓冲剂、组氨酸缓冲剂、柠檬酸盐缓冲剂、琥珀酸盐缓冲剂和磷酸盐缓冲剂。独立于所用的缓冲剂，使用本领域已知的酸或碱能将 pH 调节为约 2 至约 9，或为约 2.5 至约 7，或为约 3 至约 5，或为约 3，所述本领域已知的酸或碱例如为琥珀酸、盐酸、乙酸、磷酸、硫酸和柠檬酸，氢氧化钠和氢氧化钾。合适的缓冲剂包括但不限于甘氨酸缓冲剂、组氨酸缓冲剂、2- 吗啉代乙磺酸 (MES)、甲次砷酸盐、磷酸盐、乙酸盐、琥珀酸盐和柠檬酸盐。在一方面，缓冲剂为甘氨酸缓冲剂。在另一方面，缓冲剂为组氨酸缓冲剂。缓冲剂的浓度能为约 1mM 至约 100mM，或为约 2mM 至约 40mM，或为约 5mM 至约 20mM。

[0040] 术语“稀释剂”、“填充剂”、“稀释剂 (dilutant)”和“稀释剂 (thinner)”是指除了活性药物之外，向片剂或胶囊添加的非活性成分。可以将稀释剂用作结合剂、崩解剂 (有助于使得片剂在消化系统中分裂) 或香味增强剂。在一方面，稀释剂为固体，例如淀粉、纤维素衍生物和硬脂酸镁。在另一方面，稀释剂为液体，例如水、盐水和右旋糖溶液 (例如，5%)。

[0041] 措辞“张度剂”是指用于调节制剂张度的药物可接受的作用剂的种类。等张性通常涉及相对于溶液的渗透压，通常相对于人类血清。制剂能为低渗的、等渗的或高渗的。在一方面，制剂为等渗的。等渗制剂为液体或由固体形式重组的液体，例如由冻干形式重组的液体，并表示与诸如生理盐水和血清的其它进行比较的溶液相比，具有相同张度的溶液。合适的等渗剂包括但不限于氯化钠，氯化钾，甘露醇，蔗糖，甘油和源自如本文所定义的氨基酸、糖的任何组分及其组合。在一些实施方案中，甘露醇存在的浓度为约 1% 至约 20%(w/v%)，或者为约 2% 至约 10%，或者为约 2.5% 至约 5%。在一方面，甘露醇以约 3% 的形式存在。

[0042] 术语“稳定剂”是指药物可接受的赋形剂，其保护活性药物成分和 / 或制剂在制备、贮存和应用期间免受化学降解和 / 或物理降解。稳定剂包括但不限于糖、氨基酸、多元醇、表面活性剂、抗氧化剂、防腐剂、环糊精、聚乙二醇、白蛋白、盐、螯合剂，其中所述环糊精例如，羟基丙基 - β - 环糊精、磺丁基乙基 - β - 环糊精、β - 环糊精，所述聚乙二醇例如 PEG 3000、PEG 3350、PEG 4000、PEG 6000，所述白蛋白例如人类血清白蛋白 (HSA)、牛血清白蛋白 (BSA)，所述盐例如氯化钠、氯化镁、氯化钙，所述螯合剂例如 EDTA。在另一方面，稳定剂选自亚硫酸钠、硫酸氢钠、焦亚硫酸钠、抗坏血酸、氯化钠、EDTA、右旋糖、山梨醇、聚乙二醇 (PEG)、甘油及其组合。

[0043] 在本文中，术语“表面活性剂”是指具有两性结构的药物可接受的有机物质，即，其由相反溶解度趋势的基团、通常为油可溶的烃链和水可溶的离子基团组成。能根据表面活性部分的电荷来将表面活性剂分类为阴离子的、阳离子的和非离子的表面活性剂。通常对于生物材料的各种药物组合物和制剂，将表面活性剂用作湿润剂、乳化剂、增溶剂和分散剂。在本文所述的药物制剂的一些实施方案中，以重量 / 体积百分比 (w/v%) 表达的百分比形式描述表面活性剂的量。合适的药物可接受的表面活性剂包括但不限于聚氧乙烯山梨醇酐脂肪酸酯 (Tween)、聚氧乙烯烃基醚 (Brij)、烃基苯基聚氧乙烯醚 (Triton-X)、聚氧乙烯 - 聚氧丙烯共聚物 (泊洛沙姆，普流尼克) 或十二烷基硫酸钠 (SDS)。聚氧乙烯山梨醇酐脂肪酸酯包括聚山梨醇酯 20(以商标 Tween20™ 销售) 和聚山梨醇酯 80(以商标 Tween 80™ 销售)。聚乙烯 - 聚丙烯共聚物包括以名称 Pluronic© F68 或 Poloxamer 188™ 销售的

那些。聚氧乙烯烃基醚包括以商标 Brij™ 销售的那些。烃基苯酚聚氧乙烯醚包括以商标 Triton-X 销售的那些。当聚山梨醇酯 20(Tween 20™) 和聚山梨醇酯 80(Tween 80™) 时。

[0044] “抗氧化剂”是指能够减缓或防止其它分子氧化的分子。氧化为将电子从物质转移至氧化剂的化学反应。氧化反应能产生自由基，其启动了破坏产物治疗并最终影响产物活性的链反应。抗氧化剂通过除去自由基中间体而终止这些链反应，并通过使自身氧化而抑制其它氧化反应。因而，抗氧化剂通常为还原剂、螯合剂和氧清除剂，例如硫醇、抗坏血酸或多酚。抗氧化剂的非限制性实例包括抗坏血酸 (AA,E300)、硫代硫酸盐、蛋氨酸、生育酚 (E306)、没食子酸丙酯 (PG,E310)、叔丁基对苯二酚 (TBHQ)、丁基化的羟基苯甲醚 (BHA,E320) 和丁基化的羟基甲苯 (BHT,E321)。

[0045] “防腐剂”是天然或合成的化学物，将其添加至诸如食品、药物、涂料、生物样本、木材等的产品中以避免由微生物生长或由不期望的化学变化而引起的变质。防腐添加剂能单独地或连同其它防腐方法一起使用。防腐剂可以为抗微生物防腐剂或抗氧化剂，所述抗微生物防腐剂抑制细菌和真菌的生长，所述抗氧化剂例如氧吸收剂，其抑制组分的氧化。常规抗微生物防腐剂包括苯扎氯铵、苯甲酸、洗必泰、甘油、苯酚、山梨酸钾、硫柳汞、亚硫酸盐（二氧化硫、亚硫酸氢钠、亚硫酸氢钾等）和 EDTA 二钠。

[0046] II. 实施本发明的方式

[0047] 已经报道了在人心房心肌细胞中，舒欣啶以及盐表现的 IC50 为 26μM 至 100μM。基于这些发现，认为体内离子通道的有效药理学阻滞需要达到超过这些 IC50 值的浓度，也许为上述这些值的 2 至 3 倍，从而引起抗心律失常作用。

[0048] 现在已经发现接近或高于所述 IC50 范围的硫酸舒欣啶血浆浓度与包括低血压、QT 延长以及对心室收缩性的影响在内的副作用有关。例如，在小型猪中的 13.6μM 的 $C_{最大值}$、在灵长类动物中的 21μM 的 $C_{最大值}$ 以及在狗中的 25μM 的 $C_{最大值}$ 导致观察到诸如低血压的副作用。因此，本领域技术人员认识到不可能实现对 AF 有效而不导致不良的副作用的硫酸舒欣啶的血液浓度。然而，本发明提供了使用舒欣啶或药物可接受的盐治疗 AF 而不导致这些副作用的方法。

[0049] 本发明一方面提供了治疗心房纤颤 (AF) 的方法，其包括给予患有 AF 或处于患有 AF 的风险的个体包含一定量的活性剂的组合物以使所述个体中的所述活性剂的最大稳态血浆浓度 ($C_{最大值}$) 为约 1μM 至约 20μM，所述活性剂为 4- 甲氧基 -N-(3,5- 双 -(1- 吡咯烷基)-4- 羟基苄基) 苯磺酰胺（舒欣啶）或其药物可接受的盐。或者，在个体中的活性剂的 $C_{最大值}$ 为约 0.1μM、0.5μM、1μM、2μM、3μM、4μM 或 5μM 至约 25μM、20μM、18μM、15μM、12μM、10μM、9μM、8μM、7μM 或 6μM。

[0050] 用于治疗 AF 的药物治疗的目标取决于其是否治疗急性或阵发性 AF 以诱导快速心脏复律直至正常窦性心律，或其是否寻求使用药物的延长给予来防止 AF 复发。在没有频繁复发历史的患者的急性或阵发性 AF 中，目标在于剧烈诱导目前正经受 AF 发作的患者的药理学心脏复律，通常使用单一药物剂量的给予或使用有限次数的剂量的给药。或者，复发的 AF 发作的预防需要长期预防性治疗。

[0051] 已经发现，在治疗急性或阵发性 AF 以诱导即时心脏复律的情况下，舒欣啶及其药物可接受的盐的效能是血浆峰浓度的函数，需要将高血浆水平维持最小的时段以提供将心脏复律回至正常窦性心律的时间，所述最小的时间段例如持续的几分钟至小于 1 小时；在

该时间之后，患者应保持正常的窦性心律，而无需持续的药物的治疗血浆水平，除非某些其它促发情况导致将来的心律失常复发。这些类型的不具有或仅具有有限的 AF 发作既往史的患者具有更低的复发风险；因此，不指示在心脏复律之后继续药物治疗。对于急性或阵发性 AF 适应症，不需要将稳定的药物血液水平（在血浆 - 时间曲线下的稳定的药物浓度面积）维持延长的时间段，从而依次在几天至几个月至几年的时间内防止 AF 复发。在该临床情况下使用药物类似于使用剧烈驱动心脏返回正常窦性心律的电心脏复律。

[0052] 还发现，舒欣啶及其药物可接受的盐在治疗患有持续性或频发性 AF 的患者中的效能是血浆 - 时间曲线下面积的函数，而不是血浆峰浓度的函数。具有显著的 AF 既往史以及频繁复发历史的这些患者处于上述急性组群复发的较高风险中。在频发性或延长性（慢性）AF 发作之后，心房似乎重构，造成患者容易处于未来事件的较高风险中。如临床医生所述，AF 引起 AF。

[0053] 在这类慢性 AF 患者中的复发性 AF 的预防需要使药物峰浓度和波谷浓度在给药期间保持在一定范围内，所述范围使与高血浆浓度有关的负面情况的风险最小化以及将血液水平保持高于某些最小药理学活性浓度。因此，在急性 / 阵发性和复发性 AF 的治疗中，通过例如控释制剂或通过缓慢静脉滴注在较长时间内给予活性剂使得作用发挥。在急性 / 阵发性 AF 药物设定中，目标在于实现将相当高的血液水平持续几分钟至一小时或两小时的时间，使得心脏具有足以响应药物治疗并倒退回正常窦性心律的时间。与通过快速 IV 推进来给予药物相反，通过在该时间段内的连续、短期滴注的负载药物钝化了血浆峰浓度，使低血压的风险最小化，同时允许在足以导致心脏复律的时间段内实现高血液水平。

[0054] 存在用于测量作用剂 $C_{最大值}$ 的常规技术，如下述实例所示例。此外，能通过给予个体的活性剂的量、个体特征、给予途径以及其它的相关信息来确定活性剂的 $C_{最大值}$。因此，在本发明的上述实施方案的一方面，给予的活性剂的量低于约 90mg/kg、约为或者低于约 80mg/kg、约 70mg/kg、约 60mg/kg、约 50mg/kg、约 40mg/kg、约 30mg/kg、约 20mg/kg、约 10mg/kg、约 9mg/kg、约 8mg/kg、约 7mg/kg、约 6mg/kg、约 5mg/kg、约 4mg/kg、约 3mg/kg、约 2mg/kg、约 1mg/kg、约 0.7mg/kg、约 0.5mg/kg、约 0.3mg/kg、约 0.2mg/kg 或约 0.1mg/kg。在另一方面，给予的活性剂的量为约 0.1mg/kg 至约 90mg/kg，约 0.5mg/kg 至约 80mg/kg，约 1mg/kg 至约 70mg/kg，约 3mg/kg 至约 30mg/kg，或约 5mg/kg 至约 10mg/kg。

[0055] 给予的活性剂的量将部分地根据个体特征改变，所述个体特征包括但不限于个体的物种、性别和年龄。存在各种数学算法以产生例如在不同物种之间给予量的转换，例如在 GUIDANCE OF INDUSTRY-ESTIMATING THE MAXIMUM SAFE STARTING DOSE IN INITIAL CLINICAL TRIALS FOR THERAPEUTICS IN ADULT HEALTHY VOLUNTEERS（产业指导 - 在成人健康志愿者中的治疗的最初临床试验中评估最大安全起始剂量），美国卫生及公共服务部，食品和药物管理局，药物评价和研究中心 (2005 年 7 月）中所描述的，可访问 www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidan ces/ucm065014.htm。因此，在狗中的 1mg/kg 的活性剂相当于在人类中的约 0.54mg/kg，并且在狗中的 0.3mg/kg 的活性剂相当于在人类中的约 0.16mg/kg。

[0056] 此外，能根据给药的给定途径和方式通过实验确定活性剂的量和 $C_{最大值}$ 之间的转换率以及 AUC。这类确定在本领域中是常规的。

[0057] 如上所述，本发明制剂的活性剂能够为舒欣啶 4- 甲氧基 -N-(3,5- 双 -(1- 吡咯烷

基)-4-羟基苄基)苯磺酰胺的药物可接受的盐。通过下述反应化学来说明这类盐的制备。

[0058] 1. 舒欣啶与有机或无机酸的反应

[0059] 诸如叔胺 R_3N 的胺与诸如盐酸、氢溴酸或氢碘酸的强无机酸反应以产生相应的铵盐 $R_3NH^+X^-$，其中 X 为 Cl、Br 或 I。通常，通过将胺溶解在水性溶剂中，然后向胺添加稍微过量的强酸来进行该反应。在典型的方案中，将舒欣啶溶解在水性或水醇溶剂中，然后将其通过将烧瓶放置在冰浴中冷却。向冷却的搅拌溶液滴加稍微过量的强酸。在添加酸之后，使反应混合物达到室温并浓缩以沉淀相应的盐，所述盐能通过过滤分离。添加约 1.1 当量的强酸导致形成舒欣啶的单盐，同时通过添加约 2.1 当量的强酸来容易地获得二盐。

[0060] 使用水性 - 有机溶剂体系，例如，包含 1.0 至 2.0 当量的乙酸的水 - 甲醇或水 - 乙腈溶剂体系，能通过使化合物经过反相、高压液相色谱柱合成舒欣啶的有机酸盐，例如乙酸盐。因此，形成舒欣啶的单盐和二盐。参见 Streitwiesser 等人，INTRODUCTION TO ORGANIC CHEMISTRY(有机化学简介) 第 4 版，(Macmillan Publishing Co.)，第 736 页。

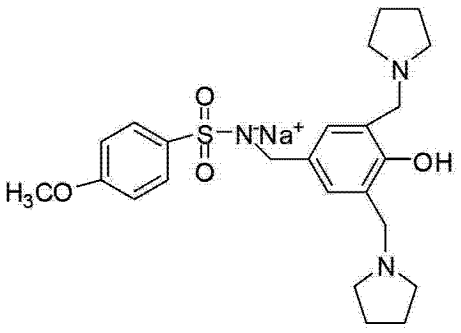
[0061] 2. 舒欣啶与烃基卤化物的反应

[0062] 通常，能通过烃基或芳烃基卤化物与适当的季胺在非反应性有机溶剂中反应来制备季铵卤化物。同样的道理，在室温下，舒欣啶能与烃基溴化物或烃基碘化物在四氢呋喃中反应以通过形成甲基吡咯烷鎓阳离子来形成相应的甲基盐。在反应中的烃基卤化物的化学计量能指示形成的盐的类型。因此，添加 1.0 摩尔的烃基卤化物将产生单一对应的吡咯烷基甲基盐，而添加 2.0 摩尔的烃基卤化物将允许形成二盐。参见 Streitwiesser 等人，同上，第 737 页。

[0063] 3. 舒欣啶的碱金属盐的形成

[0064] 舒欣啶的碱金属盐的合成必须使用强碱以产生舒欣啶的 -NH 质子的提取。因此，向舒欣啶的诸如无水四氢呋喃的质子惰性无水溶剂的冷的、快速搅拌溶液添加氢化钠应导致形成式 I 所表示的钠盐：

[0065]



I

[0066] 参见 Singh 等人，BIOORGANIC&MED.CHEM.LETTERS 16:3921-26(2006)。

[0067] 通过向包含舒欣啶溶液的冷的、圆底烧瓶滴加氢化钠的四氢呋喃溶液来进行该反应。在完成添加氢化钠之后，将反应升至室温并搅拌。当不再产生氢气时，反应完成。

[0068] 在一些实施方案中，给予个体的组合物还包含药物可接受的赋形剂或载体或其它作用剂。在组合物中的活性剂的量能在本领域技术人员所采用的全部范围内变化。通常，根据重量百分比 (wt%)，基于总制剂，组合物将包含约 0.01wt% 至 99.99wt% 的活性剂，用一种或多种合适的药物赋形剂保持平衡。优选地，活性剂以约 1wt% 至 80wt% 的水平存在。

[0069] 适于实施本发明的药物可接受的赋形剂包括但不限于，缓冲剂、稀释剂、张度剂、

稳定剂、抗氧化剂、防腐剂及其混合物。在本文中公开了合适的药物可接受的赋形剂的实例。

[0070] 在一些实施方案中，药物可接受的赋形剂为缓冲剂。在一方面，缓冲剂为甘氨酸缓冲剂。在另一方面，缓冲剂为组氨酸缓冲剂。在一方面，缓冲剂的浓度为约 1mM 至约 100mM，或者为约 2mM 至约 40mM，或者约 5mM 至约 20mM。在另一方面，缓冲剂的浓度为约 10mM。能独立地调节缓冲剂的 pH。在一方面，缓冲液的 pH 为约 2 至约 9，或者为约 2.5 至约 7，或者为约 3 至约 5 或者为约 3。

[0071] 在一些实施方案中，药物可接受的赋形剂为稀释剂。在一方面，稀释剂为盐水。在另一方面，稀释剂为 5% 的右旋糖。

[0072] 在另外的一些实施方案中，药物可接受的赋形剂为稳定剂。在一方面中，稳定剂选自山梨醇、EDTA 和甘油。在另一方面，稳定剂为在组合物中以约 3% 的浓度而存在的山梨醇。在另一方面，稳定剂为在组合物中以约 0.05% 的浓度而存在的 EDTA。在其它方面，稳定剂为在组合物中以约 2% 的浓度而存在的甘油。

[0073] 能实验确定活性剂或给予的组合物的有效量，并能根据具体作用剂、待治疗或缓解的疾病或症状、待治疗的个体的年龄、性别和体重、制剂的给药方案、疾病状态的严重性、给药方式等而变化，所有这些能由本领域技术人员容易地确定。

[0074] 能通过本领域已知的方法进行活性剂或组合物的给予。在一方面，给药途径为肌肉注射。在另一方面，给药的途径为静脉注射。在另一方面，给药的途径为皮下注射。在另一方面，给药的途径为口服给药、直肠给药、颊部给药、阴道给药、舌下给药、经皮给药、吸入给药或鼻腔给药。还应认识到优选的途径将随接受者的疾病状态和年龄以及正在治疗的疾病的变化而变化。静脉给药代表了用于实现快速且一致的药物血液水平的优选手段，其避免了与口服给药、鼻腔给药、颊部给药、舌下给药、经皮给药或直肠给药有关的变量，或为用于具有心脏复苏意图的急性或阵发性 AF 的优选给药途径的其他方式。在复发性 AF 的治疗中，其中若未确定，则延长期的每天给药是常用的，肠胃外给药方法是期望较低的。口服给药途径或经皮给药途径是更优选的，以使在使用特定的控释制剂的时间内药物吸收进入血流是可控且持续的。从患者依从性角度，这些给药途径还代表最令人满意的方式。本领域技术人员已知确定最有效的手段以及给药剂量的方法，并且该方法将随用于治疗的组合物、治疗目的和正在治疗的个体的变化而变化。能使用通过治疗医师所选择的剂量水平和模式来实施单次或多次给药。在本领域已知合适的剂量制剂和给予作用剂的方法。

[0075] 活性剂或组合物的给予能由一次给药或多次连续给药组成。多次给药能由类似的给药组成，或由初始较大的负载给药然后较小的多次持续给药组成或由可控的释放 / 递送组成。能使用本领域已知的方法确定给药的量和频率，并将随诸如持续风险、活性成分的半衰期和活性剂或组合物的毒性的风险的因素的变化而变化。

[0076] 能在个体的一个位点或个体的多个位点进行本发明制剂的给予。能使用本领域已知的方法确定给药和位点的量。在一方面，给药为在个体的大腿或手臂的一次或多次静脉内注射。在另一方面，给药为在个体的大腿后部的一次或多次的肌内注射。

[0077] 通过本发明的方法和制剂适当地治疗的个体能为包括人类在内的哺乳动物。经受治疗的非人类的动物包括，例如类人猿、鼠科动物、犬科动物、诸如兔的兔科动物、家畜、运动动物以及宠物。

实施例

[0078] 通过参考下列实施例进一步理解本发明，其旨在仅仅示例本发明。本发明不限于由实施方案所示例的范围，其旨在仅仅示例本发明的单一方面。功能相等的任何方法在本发明的范围内。根据前述描述以及附图，除了本文所述的那些之外的本发明的各种修改对于本领域技术人员而言将变得显而易见。这类修改落在随附的权利要求的范围内。

[0079] 实施例 1. 在与多种物种隔离的心房心肌细胞中的半数最大抑制的抑制浓度 (IC50)

[0080] 从兔和人心房获得的 IC50 值（表 1）以及前述进行的公开表明靶血液浓度或心脏组织浓度需要为 26μM 至 100μM 以实现在心房组织中的快和慢的 Na、L 型 Ca、Ikr 和 Ito 通道的有意义的离子通道阻滞，因此引发心房抗心律失常作用。

[0081] 表 1 :兔和人类心房心肌细胞的 IC50

[0082]

物种/心脏起源	在隔离的心房心肌细胞中的离子通道分析(IC50, μM)						
	快 Na	L-Ca	Ito	IKr	IKach	慢 Na	IKur
兔/心房	34	54	26	61	130	–	–
人/心房	26	40	100	40	–	45	>190

[0083] 实施例 2. 在狗中的硫酸舒欣啶的多种剂量水平和实现的血液水平的心血管安全性影响

[0084] 在给予麻醉之前的约 10 分钟至 19 分钟，给予狗吗啡 (2mg/kg，皮下）。使用 1% 的 α－氯醛糖 (100mg/kg，静脉）麻醉狗，然后恒定滴注 α－氯醛糖 (35mg/kg/hr 至 75mg/kg/hr，IV)。在乙酸缓冲液体系中，以 10mg/kg、30mg/kg 和 90mg/kg 的剂量水平，以 60 分钟的给药间隔，在 15 分钟内静脉给予两只健康的雌性狗逐渐上升剂量的硫酸舒欣啶。在药物给予之后，使用 Swanz Ganz 和股动脉导管以及通过监测血氧饱和度、测试样品血液水平、体温、血液生物化学、血液学、ECG 和组胺来评价狗的心室、肺部和外周血液动力学变化。

[0085] 血液动力学结果

[0086] 使用所有剂量的硫酸舒欣啶来观察血液动力学影响。在狗中，在 10mg/kg 硫酸舒欣啶的初始滴注期间，变化包括显著增加的心率 (HR)(+194% 至 +271%) 和收缩性 (+96% 至 +109%)。左心室舒张末压 (LVEDP) 表现出在给药之后开始立即增加，然后显著降低 (-157% 至 -710%)。在 10mg/kg 的硫酸舒欣啶给药之后，同样增加平均肺动脉压 (MPAP)(+35% 至 +76%) 和心输出量 (CO)(+80% 至 131%)。在相同时间段内，在两只动物中的一只动物中观察到平均动脉压的初始增加 (+66%)，其在开始给药之后的 10 分钟时实现其最大值。然而，在给药之后的时段中，两只动物最终表现出平均动脉压 (MAP) 的降低 (-33% 至 -41%)。在进入滴注状态的约 10 分钟时，观察到最大作用，并且在 60 分钟监测期结束时逐渐向基线返回，除了在整个监测期保持上升的 HR、收缩性和 LVEDP。通过开始第二次滴注 (30mg/kg) 观察到类似的血液动力学变化，除了在给药时稍微降低直至滴注结束，然后在结束给药之后增加的 HR 和收缩性。在 90mg/kg 下，在最终 15 分钟滴注结束时，在存在心脏抑制导致严重的

低血压的情况下所有动物死亡。

[0087] 组胺分析

[0088] 组胺分析结果表明在所有动物的预治疗期间的正常组胺水平。在测试样品给药之后，在两个组中并在所有剂量水平下观察组胺水平的增加。在 10mg/kg 的硫酸舒欣啶下，组胺血浆浓度剧烈增加，在 Rx 后的 5 分钟和 10 分钟时，与分别为 9.48nM 和 14.341nM 的预治疗值相比，组胺血浆浓度分别达到最大值 1874nM 和 1919nM，并逐渐降低，尽管与基线值相比，在 60 分钟的观察期内保持上升。随后，硫酸舒欣啶的给药导致随着剂量的增加而增幅更加轻微的增加，同时在给药期间或给药之后 10 分钟达到最大值。在 30mg/kg 下，观察到血浆浓度的最大水平为 251nM 和 183nM，同时在 90mg/kg 下，观察到最大值仅为 99nM 和 64nM。该反应可能归因于在初步暴露于测试样品之后的肥大细胞颗粒消耗。

[0089] 在使用硫酸舒欣啶给药之后，血液动力学中的变化部分地归因于在给药之后的组胺释放，尽管仅部分因为使用抗组胺（苯海拉明）的预治疗仅仅部分地校正了这些血液动力学作用（数据未示出）。

[0090] 心电描记法

[0091] 在所有的动物中观察到在 QTc 中的剂量依赖性增加。在使用 10mg/kg 的硫酸舒欣啶的 5 分钟的初始治疗之内，注意到轻微的 QTc 延长（高达约 20 毫秒）。在 30mg/kg 滴注开始时观察到 QTc 间期的累积剂量依赖性延长（约 35 毫秒），其在 90mg/kg 下变得更显著（从基线 QTc 值增加约 50 毫秒至 120 毫秒）。在所有剂量水平下还注意到 QRS 扩展，具有剂量相应的迹象。

[0092] 药代动力学结果

[0093] 在 10mg/kg、30mg/kg 和 90mg/kg 下，通常在各个 15 分钟的硫酸舒欣啶滴注开始时点之后的 10 分钟时到达峰值的平均硫酸舒欣啶峰浓度分别为 1.8μg/mL、11.2μg/mL 和 100.1μg/mL，其转化为约 4μM、24.6μM 和 218μM。

[0094] 结论

[0095] 在能实现血浆峰浓度 (25μM) 的硫酸舒欣啶剂量 (30mg/kg) 下观察到平均动脉压的显著下降、心动过速、QT 间期延长以及心室收缩性变化，其中所述血浆峰浓度接近 Na、L-Ca 和 Ikr 通道的人类心房心肌细胞中的膜片钳 IC50 值低端范围。心房膜片钳和狗心血管安全以及 PK 发现表明下述情况是不可能的，即使用通过相对短期的药物滴注时段（≤ 15 分钟）来给予的硫酸舒欣啶实现使由膜片夹所建议的血浆水平在对心房纤颤具有抗心律失常作用的药理学范围之内，而不经受对血液动力学和 ECG 的显著不良影响。

[0096] 实施例 3. 硫酸舒欣啶药代动力学参数

[0097] 在狗中，40mg/kg 的 PO 剂量（有效口服剂量范围）产生 2.1μg/mL(4.6μM) 的峰水平。8mg/kg（有效范围）的 IV 数据未提供 $C_{最大值}$（表 2，图 1），但从图表下的曲线能得出在针对心室心律不齐的有效剂量的 IV 给药之后，$C_{最大}$ 似乎为约 10μg/mL。如设计的 AF 狗效能研究所预想的，以及如临床给药途径所进一步预期的，使用 60 分钟的滴注，该 $C_{最大值}$ 将略微降低，可能低于 5μg/mL(11μM)。这些 PK 数据和推测的结论与 CV 安全研究相一致，其中在 15 分钟滴注之后进行 PK。总之，对于每次 15 分钟滴注 10mg/kg 和 30mg/kg 的硫酸舒欣啶（针对心室心律失常的有效剂量），在开始之后，在 10 分钟时点处平均浓度达到峰值。平均血浆峰浓度分别为 1.8μg/mL(4.2μM) 和 11.2μg/mL(24.6μM)（数据未示出）。在更

低剂量的情况下，这些值相应较低，从而仅仅达到一些但并非达到全部的在多种离子通道上的心房细胞膜片钳 IC50，尽管还观察到与平均动脉压的显著下降、心动过速、QT 间期延长和心室收缩性的变化有关。

[0098] 表 2. 在口服和 IV 给药之后比格犬的硫酸舒欣啶的血浆 PK 参数

[0099]

PK 参数	40mg·kg^{-1}(po)	80mg·kg^{-1}(po)	160mg·kg^{-1}(po)	8mg·kg^{-1} (快速 i.v 推注)
	平均±SD	平均±SD	平均±SD	平均±SD
V/F（c）	12.08±2.621	16.60±18.60	6.528±0.6551	2.815±1.714
$T_{1/2\alpha}$(小时)	1.636±0.6148	1.670±1.068	1.758±1.790	0.2898±0.2041
$T_{1/2\beta}$(小时)	12.21±3.412	8.631±2.294	9.640±1.532	6.107±1.537
$T_{1/2Ka}$(小时)	0.5663±0.1687	0.3681±0.2443	0.8257±0.5284	/
K_{21}(小时$^{-1}$)	0.1778±0.1295	10.10±19.85	1.474±1.562	0.5196±0.3149
K_{10}(小时$^{-1}$)	0.1748±0.0306	0.1166±0.0731	0.0856±0.0155	0.7378±0.2645
K_{12}(小时$^{-1}$)	0.1806±0.0817	-8.226±16.60	-0.0620±0.1371	1.982±1.157
AUC	19.57±2.414	83.53±21.27	291.6±29.13	4.750±1.778
CL_S	2.065±0.2283	1.013±0.2956	0.5527±0.0533	1.850±0.5911
$T_{最大值}$	1.508±0.4160	1.407±0.6461	2.700±1.001	/
$C_{最大值}$	2.121±0.4025	8.849±1.789	19.10±3.412	/

[0100] 实施例 4. 在灵长类动物中的硫酸舒欣啶的多种剂量水平以及实现的血液水平的心血管安全性影响

[0101] 在诱发麻醉之前给予雌性食蟹猴吗啡（2mg/kg，皮下）。使用 1% 的 α－氯醛糖（100mg/kg，静脉）麻醉猴，然后使用 40mg/kg/hr 的恒定滴注，IV，由于低血压而在约 92 分钟至 98 分钟的预治疗时将 α－氯醛糖降至 30mg/kg/hr。将猴放置在设定将动物体温保持在约 37° C 的加热垫上。整个实验通过直肠温度计或通过曾经植入的 Swan Ganz（热稀释导管）来监测体温。对猴子进行插管并放置在补充有氧气以将氧合作用保持在正常生理范围内的呼吸器上。在 12 次呼吸 / 分钟的速率和 17cmH_2O 至 18cm H_2O 的压力下使动物机械换气。定期监测下列参数从而确保动物适当地换气，但未报道下列参数 :SpO_2、吸入和呼出的 CO_2、吸入的 O_2 以及呼吸速率。

[0102] 通过静脉切开将 Swan Ganz（热稀释导管）插入右股静脉，并前进进入肺动脉以用于心输出量测量。通过动脉切开将导管插入左股动脉以用于血液气体测定。将另一个导管插入左股静脉以用于毒代动力学评价的血液收集。最后，还在颈部左侧进行切口以暴露左颈动脉，并且通过动脉切开放置电子双压传感器导管 (Millar) 并使其前进进入左心室。将导管放置以同时收集左心室血压测量值以及主动脉压。此外，将临时导管放置在任意头部静脉中以在整个实验过程中给予 10mL/kg/hr 的乳酸林格溶液。

[0103] 在手术准备之后，使血液动力学参数和心电描记参数稳定至少 15 分钟。然后给予介质对照和测试样品，并且监测血液动力学参数、心电描记参数。获得组胺和血浆 PK 数据。

[0104] 血液动力学结果

[0105] 硫酸舒欣啶给予产生了剂量相关的心血管变化。在 10mg/kg 下，观察到的变化包括平均肺动脉压的增加 (+25% 至 69%)，伴随相对稳定的心率 (HR)（10% 之内）和降低的收缩性 (-48% 至 -55%)。在开始测试样品给予之后立即观察到这些作用中的大部分，并且在测试

样品给予结束时达到峰值。所有参数在下次给药之前向正常值返回。

[0106] 30mg/kg 的硫酸舒欣啶的第二次给药诱发与第一次给药类似的变化，除了平均动脉压下降（高达 -69%）并且平均肺动脉压降低（-31% 至 -88%）。在相同时段内，还降低了收缩性（-69% 至 -77%）和心率（-24% 至 -54%）。此外，在完成滴注时，心率向基线返回，同时收缩性保持适度地降低（-28% 至 -25%）。平均动脉压增加（+32% 至 43%）。平均肺动脉压以显著的方式增加（高达 +245%），并在两只动物中的一只动物中保持显著上升。

[0107] 90mg/kg 的硫酸舒欣啶滴注与严重的低血压和过低收缩性有关，这导致在完成 15 分钟滴注之前两只动物死亡。

[0108] 心电描记法

[0109] 在两只动物中观察到 QTcB 的剂量依赖性增加。在两只动物中注意到轻微的 QTcB 延长（19 毫秒至 20 毫秒），在使用 10mg/kg 的硫酸舒欣啶的治疗后 2 分钟达到峰值。在开始 30mg/kg 滴注时在两只动物中观察到 QTcB 间期的累积剂量依赖性延长（60 毫秒至 123 毫秒），在滴注完成后 5 分钟达到最大值。在 90mg/kg 下，QTcB 延长变得更显著（达到从基线 QTcB 值增加 78 毫秒和 112 毫秒）。

[0110] 在所有剂量水平下还注意到 QRS 扩展，具有剂量响应的迹象。在 10mg/kg 下，硫酸舒欣啶导致 QRS 从基线增加 11% 和 26%。在 30mg/kg 下注意到 QRS 的进一步延长，其具有从基线的 59% 至 119% 的最大增加量。90mg/kg 的滴注期间记录的 QRS 间期提供了具有从基线增加 88% 和 133% 的值得注意的最重要的变化。剂量依赖性的 QRS 扩展是用于多通道阻滞剂的期望的药理学观察现象。

[0111] 还在两只动物中观察到剂量依赖性的 PR 间期增加，在两只动物中在 10mg/kg 下首先注意到延长（+18% 和 +30%）。在 30mg/kg 和 90mg/kg 下注意到进一步的增加。一只动物（1602B）在死亡前不久表现出具有室性逸搏心律的窦房阻滞。所有这些观察现象与多离子通道阻滞剂的过大药理活性相符。

[0112] 一只动物（1501A）在 30mg/kg 滴注期间表现出右束支传导阻滞（RBBB）。动物 1602B 在 90mg/kg 的滴注期间还表现出 RBBB。右束支阻滞是猴中常见的观察现象，其可能起因于传导下降。已经报道了使用其它抗心律失常药物（例如，丙吡胺）的类似心电描记变化，并且可能与硫酸舒欣啶的过大药理学性质有关。

[0113] 组胺分析

[0114] 从靶收集时点收集组胺水平测定样本的血液样本，而不存在显著偏差。

[0115] 在 10mg/kg 的测试样品给予之后，不存在可估计的组胺水平增加。在 10 分钟的 30mg/kg 滴注之后，第 1501A 号动物表现出暂短增加，并且在开始 90mg/kg 滴注之后和在死亡时再次增加。第 1602B 号动物在任何剂量水平下未观察到可估计的增加。

[0116] 药代动力学结果

[0117] 在开始每次 15 分钟的 10mg/kg、30mg/kg 和 90mg/kg 的滴注之后 10 分钟时通常到达峰值的硫酸舒欣啶的平均血浆浓度分别为 9.8μg/mL、74.3μg/mL 和 845.5μg/mL，其相当于 21.6μM、163.5μM 和 1860.1μM。

[0118] 结论

[0119] 使用小于或等于 15 分钟的滴注方案，产生血浆峰浓度（21μM）的硫酸舒欣啶的 10mg/kg 剂量导致血液动力学的一些改变，包括心室形成压力的降低以及肺动脉压的增加，

所述血浆峰浓度 (21 μ M) 在由心房膜片钳 IC50 所示例的对心房心律失常可能有效所建议的靶范围 (26 μ M 至 100 μ M) 的低端。该剂量的三倍，即 30mg/kg 导致 163 μ M 的血浆峰水平，其现在稍微高于抑制所有药物在其上为活性的心房离子通道所需的最小靶浓度。在该剂量，给药速率和血浆浓度下，平均动脉压显著下降 (67%) 以及心室收缩性进一步降低。在 21 μ M 的血浆水平下观察到 QT 间期、QRS 和 RP 间期的适度延长，并且在 164 μ M 的血浆浓度下变得相当重要。因此，基于人类心房膜片钳数据，在将血浆浓度预定为治疗心房心律失常的治疗范围的低端时，观察到硫酸舒欣啶对降低血压、收缩性以及延长 QT 间期的作用。数据表示不可能实现对心房心律失常有效而不经受对血液动力学、QT 间期的不良影响的硫酸舒欣啶血液浓度。与狗相比，药物对血液动力学的影响似乎与灵长类动物中的组胺释放完全无关，其中，某些程度的血液动力学作用，特别是对心率的作用可能是组胺释放的结果。

[0120] 实施例 5. 在小型猪中的硫酸舒欣啶的多种剂量水平以及实现的血液水平的心血管安全性影响

[0121] 在诱发麻醉之前给予动物吗啡 (2mg/kg，皮下)。使用 1% 的 α - 氯醛糖 (100mg/kg，静脉推注) 麻醉动物，然后 α - 氯醛糖恒定滴注从 20mg/kg/hr 逐渐增加以在给予测试样品之前实现静脉给药的 30mg/kg/hr 至 40mg/kg/hr 的最终速率。将动物放置在设定将动物体温保持在约 37° C 的加热垫上。整个实验通过直肠温度计或通过曾经植入的 Swan Ganz (热稀释导管) 来监测体温。对动物进行插管并放置在补充有氧气以将氧合作用保持在正常生理范围的呼吸器上。在 11 至 13 次呼吸 / 分钟的速率和 18cm H_2O 的吸入峰压力下使动物机械换气。定期监测下列参数从而确保动物适当地换气，但未报道下列参数 :SpO_2、吸入和呼出的 CO_2、吸入的 O_2 以及呼吸速率。

[0122] 通过静脉切开将 Swan Ganz (热稀释导管) 插入右股静脉，并前进进入肺动脉以进行心输出量测量。通过动脉切开将导管插入左股动脉以进行血液气体测定。将另一个导管插入左股静脉以用于毒代动力学评价的血液收集。最后，还在颈部左侧进行切口以暴露左颈动脉，并且通过动脉切开放置电子双压传感器导管 (Millar) 并使其前进进入左心室。将导管放置以同时收集左心室血压测量值以及主动脉压。此外，将临时导管放置在任意头部静脉中以在整个实验过程中给予 10mL/kg/hr 的乳酸林格溶液。

[0123] 在手术准备之后，使血液动力学参数和心电描记参数稳定至少 15 分钟。然后给予介质对照和测试样品，并且监测血液动力学参数、心电描记参数、组胺参数和 PK 参数。

[0124] 血液动力学结果

[0125] 硫酸舒欣啶给予产生了剂量相关的变化。在 10mg/kg 下，观察到的变化包括收缩性的降低 (-51% 至 -52%)、脉压的降低 (-26% 至 -37%) 连同心率的轻微增加 (+19% 至 27%)。在相同时段，还降低了心脏输出量 (-13% 至 -16%)。在开始测试样品给予之后立即观察到这些作用中的大部分，并且在测试样品给予结束时达到峰值。在下次给药之前注意到所有参数部分恢复。

[0126] 硫酸舒欣啶的第二次给药 (30mg/kg) 诱发与第一次给药类似的变化，但是量级更大。在两只动物中，注意到收缩性 (-76% 至 -78%)、脉压 (-56% 至 -59%) 以及全身动脉压 (心脏收缩、平均和心脏舒张) 下降。这些变化与心脏输出量的降低 (-45% 至 -49%) 以及增加的心率 (+40% 至 41%) 相结合，这被认为是对全身低血压的补偿性响应。在第二次给药之后，动脉压和心脏输出量在 60 分钟监测期结束时返回向正常水平，而心率则没有。肺动脉

压(PAP)、肺血管阻力(PVR)和全身血管阻力(SRV)的变化被认为次于降低的收缩性和心脏输出量。

[0127] 90mg/kg的硫酸舒欣啶滴注与具有严重的低血压和过低收缩的心脏抑制有关,这导致在15分钟滴注期间或15分钟滴注完成时两只动物死亡。

[0128] 组胺分析

[0129] 组胺分析结构表明在两只动物的预治疗期间的正常组胺水平。在所有剂量下的测试样品给药之后,不存在组胺水平的可估计的增加。

[0130] 心电描记法

[0131] 在开始10mg/kg剂量时,在一只或两只动物中观察到对房室传导的药量依赖性影响,例如,增加的QRS综合期间、HR和QTcC间期。动物1601C在10mg/kg时表现出15%的QTcC延长,然后在30mg/kg和90mg/kg下,在两只动物中的效果增加(高达30%)。还在两只动物中注意到剂量依赖性的PR间期增加,同时,在两只动物中在10mg/kg下首先注意到延长(+38%和+10%)。在30mg/kg和90mg/kg下再次注意到进一步的增加。在开始10mg/kg时,在两只动物中注意到增加的QRS期间的相似的剂量依赖性模式。所有这些观察现象与多离子通道阻滞剂的过大药理学活性相符。

[0132] 药代动力学结果

[0133] 硫酸舒欣啶的血浆峰浓度随着剂量的增加而增加。通常在各个15分钟的10mg/kg、30mg/kg和90mg/kg的硫酸舒欣啶滴注开始时点之后的10分钟时到达峰值的平均浓度分别为6.20μg/mL、19.9μg/mL和25.6μg/mL,其转化为约13.6μM、43.8μM和56.3μM的血浆浓度。

[0134] 结论

[0135] 在15分钟之内给予的产生血浆峰浓度(13.6μM)的10mg/kg的硫酸舒欣啶剂量导致血压、收缩性和心脏输出量可估计的下降以及补偿性心动过速,该血浆峰浓度低于膜片钳IC50所示的对心房心律失常可能有效所建议的靶范围(26μM至100μM)。该剂量的三倍,即30mg/kg导致约44μM的血浆峰水平,其现在在抑制某些但并非所有的药物在其上为活性的心房离子通道的最小靶浓度范围内。在该剂量和血浆浓度下,出现动脉压、心室收缩性和心脏输出量进一步下降并且心动过速恶化。在13.6μM的血浆水平下观察到QT间期、QRS和RP间期的适度延长,并且在更高的血浆浓度下变得更加显著。因此,基于人类心房膜片钳数据,在预定为低于治疗心房心律失常的治疗范围的血浆浓度下,观察到硫酸舒欣啶降低血压、收缩性、心脏输出量以及延长QT间期的作用。数据表明不可能实现对心房心律失常有效而不经受对血液动力学和QT间期的不良影响的硫酸舒欣啶血液浓度。与狗相比,药物对血液动力学的影响似乎与小型猪中的组胺释放完全无关,其中,某些程度的血液动力学作用,特别是对心率的作用可能是组胺释放的结果。

[0136] 实施例6. 给药速率-依赖性血液动力学作用

[0137] 进行在10分钟滴注内静脉给予的硫酸舒欣啶对清醒的比格犬的平均血压、心率和组胺浓度的影响。在前剂量的10分钟滴注之后,以15分钟的间隔,重复静脉给予三只重为10.0kg至12.7kg的雄性和雌性的目的繁殖(purpose-bred)的比格犬增加剂量的硫酸舒欣啶(累计剂量为1mg/kg至44mg/kg)。给药剂量如下:1mg/kg、3mg/kg、10mg/kg以及30mg/kg的硫酸舒欣啶。在完成各个药物滴注时间段之后,以10分钟的间隔测量心率、平均

动脉血压和组胺浓度（表 3）。

[0138] 表 3：在 10 分钟滴注递送之后，硫酸舒欣啶对血液动力学的数据总结

[0139]

	预治疗	硫酸舒欣啶剂量			
		1 mg/kg	3 mg/kg	10 mg/kg	30 mg/kg
心率(bpm)	80.00 ± 7.64	90.00 ± 12.58	110.00 ± 10.41	111.7 ± 17.64	111.7 + 6.01
平均血压 (mmHg)	167.7 ± 10.97	166.7 ± 10.99	170.7 ± 7.36	101.0 ± 28.45	69.7 ± 14.7*
组胺浓度 (ng/mL)	86.64 ± 10.63	93.95 ± 24.11	182.5 ± 46.11	252.6 ± 85.78	465.9 ± 27.75*

[0140] 在研究过程期间，发现在 10 分钟内，硫酸舒欣啶的静脉给予与动脉血压的剂量－依赖性降低有关，其伴随着面部和耳部区域中的红斑性潮红的出现以及荨麻疹 (urticaria)（荨麻疹 (hives)）的出现。该影响随着连续的注射变得较不强烈，最要可能归因于组胺的肥大细胞储存的消耗。通过 ELISA 检验来记录血浆组胺浓度的剂量依赖性增加。

[0141] 在 45 分钟内，三只另外的动物接受滴注的硫酸舒欣啶 (14mg/kg, i.v)。该研究的目的是研究硫酸舒欣啶的缓慢滴注 (45 分钟）是否影响心率和血压。结果概述在表 4 中。数据显示在滴注期间静息心率的渐进增加。血压的变化是适度的，主要可能归因于静息心率的补偿性增加。因此，在 14mg/kg 的总静脉剂量中，硫酸舒欣啶的缓慢静脉给予未导致静息血压和 / 或静息心率的显著变化，如使用团注所观察到的。

[0142] 表 4：在 45 分钟的滴注内，硫酸舒欣啶 (14mg/kg)

[0143] 对心率和血压的影响

[0144]

	时间(分钟)				
	0	10	25	40	55
心率(bpm)	73.3 ± 3.3	95.0 ± 7.6	115.0 ± 5.8*	115.0 ± 5.0*	103.3 ± 6.0
平均血压 (mmHg)	168.7 ± 5.2	165.3 ± 0.3	167.7 ± 9.8	162.7 ± 11.3	152.0 ± 16.2

[0145] N=3; 对于 0 分钟 *P<0.05，重复测量 ANOVA

[0146] 在麻醉的 MI 后心脏猝死模型研究中也进行了硫酸舒欣啶的血液动力学影响研究。研究种群由 10 只目的繁殖的、重为 10.0Kg 至 12.0Kg 的雌性比格犬组成。动物具有由左前降支冠状动脉的 90 分钟闭塞以及随后的再灌注来诱发的左心室壁缺血性损伤。在 10 分钟内使用静脉滴注的硫酸舒欣啶 (15mg/kg) 治疗 5 只动物，并且其余 5 只动物为使用 0.9% 氯化钠溶液（安慰剂）治疗的介质狗。在治疗之后，每 15 分钟测量最低平均动脉血压，持续总共 120 分钟。结果在图 2 中概述。

[0147] 在完成硫酸舒欣啶的 10 分钟滴注 (15mg/kg) 之后，在 15 分钟、30 分钟和 45 分钟的平均动脉血压与硫酸舒欣啶基线值相比显著更低 (P<0.05, 重复测量 ANOVA)。在介质动物中的平均动脉血压未随时间显著变化。使用两因素方差分析，安慰剂对硫酸舒欣啶，P<0.05。当完成 10 分钟的硫酸舒欣啶滴注时，存在动脉血压的平缓且逐渐增加的返回，这不同于前药基线或在完成药物滴注之后 50 分钟时的安慰剂治疗的动物。

[0148] 实施例 7. 在麻醉的狗中，当与苯海拉明预治疗结合时，硫酸舒欣啶的短期滴注的

血液动力学影响。

[0149] 在给予麻醉之前的约 10 分钟至 19 分钟，给予狗吗啡 (2mg/kg，皮下)。使用 1% 的 α - 氯醛糖 (100mg/kg，静脉) 麻醉狗，然后恒定滴注 α - 氯醛糖 (35mg/kg/hr 至 75mg/kg/hr，IV)。在乙酸缓冲液体系中，以 10mg/kg、30mg/kg 和 90mg/kg 的剂量水平，以 60 分钟的给药间隔，在 15 分钟内静脉给予两只健康的雌性狗逐渐上升剂量的硫酸舒欣啶。在使用苯海拉明预治疗 (在开始测试样品滴注之前，以 1mg/kg 给予 30 分钟) 之后，另一组的两只狗接受测试样品。在药物给予之后，使用 Swanz Ganz 和股动脉导管以及通过监测血氧饱和度、测试样品血液水平、体温、血液生物化学、血液学、ECG 和组胺水平来评价狗的心室、肺部和外周血液动力学变化。

[0150] 血液动力学结果

[0151] 组 1(10mg/kg、30mg/kg 和 90mg/kg 的硫酸舒欣啶)。使用所有剂量的硫酸舒欣啶来观察血液动力学影响。在未使用 10mg/kg 的苯海拉明预治疗的狗中，在硫酸舒欣啶的初始滴注期间，变化包括显著增加的心率 (HR)(+194% 至 +271%) 和收缩性 (+96% 至 +109%)。左心室舒张末压 (LVEDP) 表明在给药之后开始立即增加，然后显著降低 (-157% 至 -710%)。在 10mg/kg 的硫酸舒欣啶给药之后，平均肺动脉压 (MPAP)(+35% 至 +76%) 和心输出量 (CO)(+80% 至 131%) 同样增加。在相同时段内，在两只动物中的一只动物中观察到平均动脉压的初始增加 (+66%)，其在开始给药之后的 10 分钟时实现其最大值。然而，两只动物最终表现出在给药之后的时段中，平均动脉压 (MAP) 降低 (-33% 至 -41%)。在进入滴注状态的约 10 分钟时，观察到最大作用，并且在 60 分钟监测期结束时逐渐向基线返回，除了在整个监测期保持上升的 HR、收缩性和 LVEDP。通过开始第二次滴注 (30mg/kg) 观察到类似的血液动力学变化，除了在给药直至滴注结束时轻微降低，然后在结束给药之后增加的 HR 和收缩性。在 90mg/kg 下，在最终 15 分钟滴注结束时在存在心脏抑制导致严重的低血压的情况下所有动物死亡。

[0152] 组 2 动物 :在使用 10mg/kg 的硫酸舒欣啶治疗之前的约 30 分钟，给予 10mg/kg、30mg/kg 和 90mg/kg 的硫酸舒欣啶连同苯海拉明 (1mg/kg)。使用苯海拉明 (H1 拮抗剂) 预治疗以及使用 10mg/kg 的硫酸舒欣啶给予的动物表现出由 H2 受体介导的血液动力学变化。该变化类似组 1 动物中所记录的那些，但为降低的量级。变化包括伴随稍微降低的平均动脉压 MAP(-12% 至 -17%) 而显著增加的心率 (HR)(+124% 至 +157%)，然而该显著增加的心率未持续，和收缩性 (+41% 至 +58%)、平均肺动脉压 (MPAP)(+30% 至 +57%) 和心输出量 (CO)(+108% 至 184%)。左心室舒张末压 (LVEDP) 表明在给药之后开始立即增加，然后严重降低 (-163% 至 -435%)。在进入滴注状态的约 10 分钟至 15 分钟时，观察到最大作用，并且在 60 分钟监测期结束时逐渐向基线返回，除了两只动物中的一只动物的 MAP 持续降低。在整个监测期中，注意到增加的收缩性和降低的 LVEDP。通过开始第二次滴注 (30mg/kg)，观察到类似的血液动力学变化，除了 HR 和收缩性表现出第二次增加 (分别为 +158% 至 +174% 以及 +25% 至 +33%)。这些心血管变化与血浆组胺水平相关联。在完成 30mg/kg 的给药之后，心动过速的严重性增加超过基线的 200%。在 90mg/kg 下，对于组 1 动物，在完成最后的 15 分钟滴注时，注意到进行性且严重的低血压时，所有动物死亡。

[0153] 尽管结合上述实施方案描述了本发明，但前述描述和实施例旨在说明，并不限制本发明的范围。本发明范围内的其它的方面、优点和修改对本发明涉及的领域的技术人员

而言将显而易见。

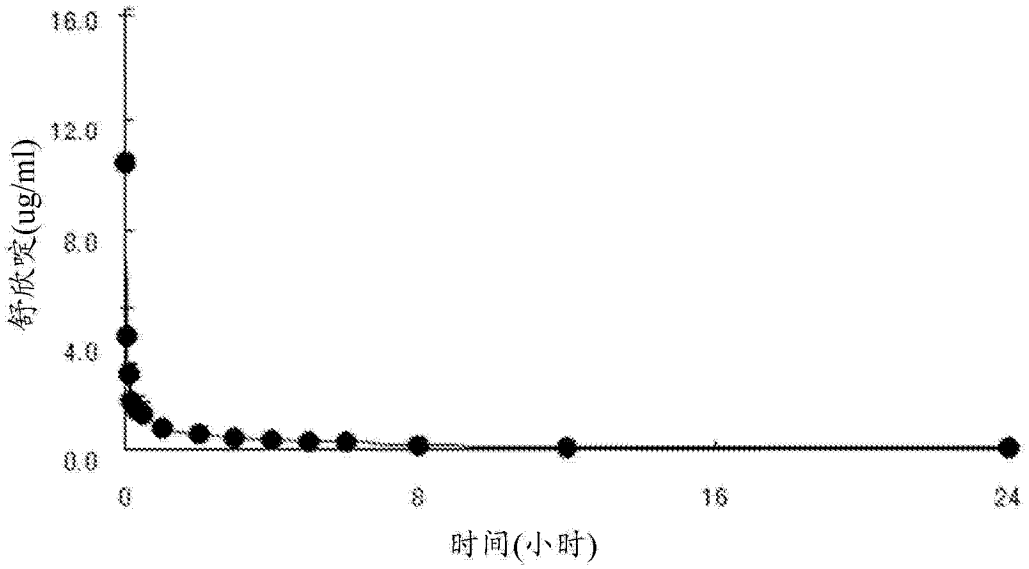

16.0
12.0
8.0
4.0
0.0
舒欣啶(ug/ml)
0
8
16
24
时间(小时)

图 1

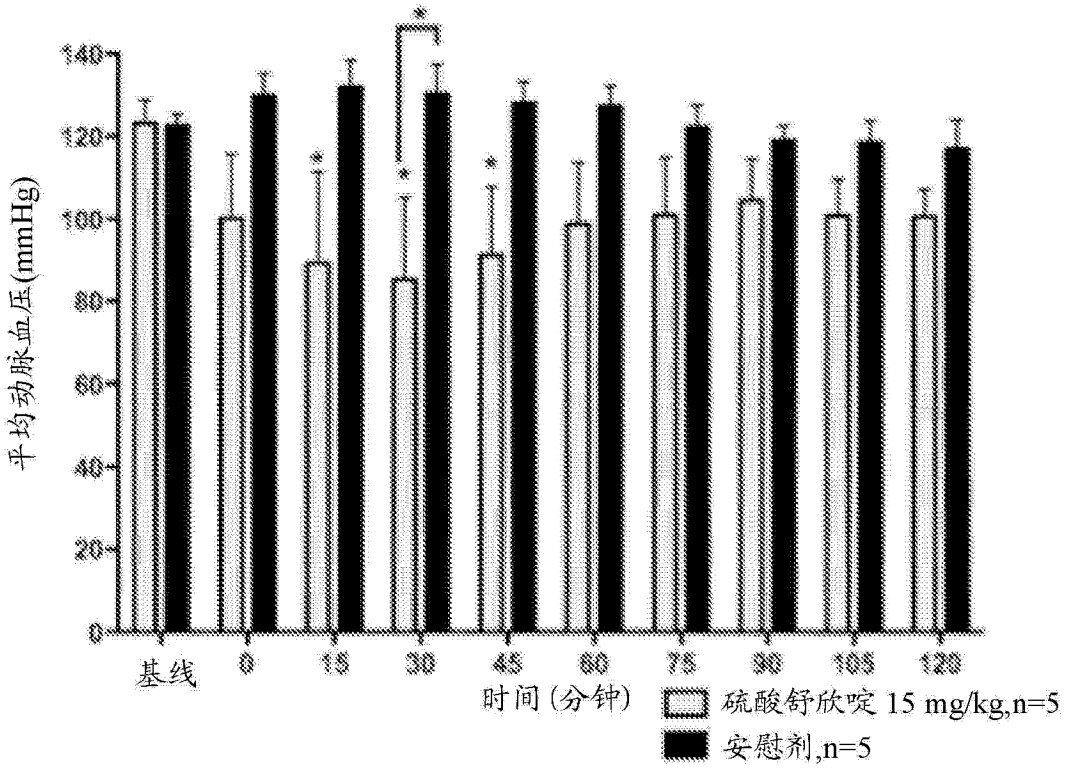

140
120
100
80
60
40
20
0
平均动脉血压(mmHg)
基线
0
15
30
45
60
75
90
105
120
时间(分钟)
硫酸舒欣啶 15 mg/kg,n=5
安慰剂,n=5

图 2