



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2023-0024347
(43) 공개일자 2023년02월20일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/4025 (2006.01) A61P 9/06 (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 31/4025 (2013.01)
A61P 9/06 (2018.01)
(21) 출원번호 10-2023-7000723
(22) 출원일자(국제) 2021년06월11일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2023년01월06일
(86) 국제출원번호 PCT/US2021/037098
(87) 국제공개번호 WO 2021/252959
국제공개일자 2021년12월16일
(30) 우선권주장
63/038,664 2020년06월12일 미국(US)

(71) 출원인
후야바이오 인터내셔널, 엘엘씨
미국 캘리포니아 92130 샌디에고 스위트 138 하이
블러프 드라이브 12531
(72) 발명자
엘리오트 게리
미국 캘리포니아 92130 샌디에고 스위트 138 하이
블러프 드라이브 12531
길링스 미릴
미국 캘리포니아 92130 샌디에고 스위트 138 하이
블러프 드라이브 12531
(뒤편에 계속)
(74) 대리인
김진희, 김태홍

전체 청구항 수 : 총 60 항

(54) 발명의 명칭 **급성 심방 세동의 치료를 위한 설카르딘 투여**

(57) 요약

설카르딘을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하기 위한 조성물 및 방법이 본원에 제공된다.

(72) 발명자

구데노우 로버트

미국 캘리포니아 92130 샌디에고 스위트 138 하이
블러프 드라이브 12531

메이슨 제이

미국 캘리포니아 92130 샌디에고 스위트 138 하이
블러프 드라이브 12531

라지체브스키 발데마르

미국 캘리포니아 92130 샌디에고 스위트 138 하이
블러프 드라이브 12531

로마노 수잔

미국 캘리포니아 92130 샌디에고 스위트 138 하이
블러프 드라이브 12531

명세서

청구범위

청구항 1

설카르딘(sulcardine) 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함하는 약학 조성물을 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 환자에서 심방 세동(AF) 또는 심방 조동을 치료하는 방법으로서, 방법은 약 25% 이하로 ECG 매개변수 증가를 특징으로 하고, ECG 매개변수는 QRS, PDur, PR, 또는 QTcF, 또는 이들의 임의의 조합을 포함하는 것인 방법.

청구항 2

제1항에 있어서, ECG 매개변수는 약 25 msec 이하로 JTpc의 감소; 및 TpTe의 변화 없음을 추가로 포함하는 것인 방법.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, ECG 매개변수는 약 25% 이하의 심박수(HR) 증가를 추가로 포함하거나; ECG 매개변수는 임상적으로 유의하지 않은 HR 증가를 추가로 포함하는 것인 방법.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 최대 ECG 매개변수 변화는 약 Tmax 전에 또는 약 Tmax에 발생하는 것인 방법.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 방법은 조기 후탈분극을 억제하는 것인 방법.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 방법은 확장기 및/또는 수축기 혈압을 약 25% 이하로 증가시키거나 감소시키는 것인 방법.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 방법은 제2도 또는 제3도 방실 차단(heart block)을 유도하지 않는 것인 방법.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 설카르딘 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 200 mg, 350 mg, 500 mg, 또는 600 mg의 용량으로 투여되는 것인 방법.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 약학적으로 허용되는 염은 에탄-1,2-디설폰산, 나프탈렌-1,5-디설폰산, 1-하이드록시-2-나프토산, 나프탈렌-2-설폰산, 디하이드로 설폰산, 염산, 또는 브롬화수소산인 방법.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, QT 및/또는 QRS 간격이 조성물의 투여 후 약 5% 내지 약 20% 증가하는 것인 방법.

청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 산술 평균(mean average) 혈장 프로파일에서 200 mg의 화합물의 투여 후 약 Tmax에 적어도 약 1,500 ng/mL의 Cmax, 및 투여 후 약 1.0 시간에 Cmax의 최대 25%를 특징으로 하는 것인 방법.

청구항 12

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 조성물은 350 mg의 화합물의 투여 후 약 Tmax에 적어도 약 3,000 ng/mL의 Cmax, 및 투여 후 약 1.0 시간에 Cmax의 최대 25%를 특징으로 하는 산술 평균 혈장 프로파일을 초래하는 것인 방법.

청구항 13

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 조성물은 500 mg의 화합물의 투여 후 약 Tmax에 적어도 약 4,000 ng/mL의 Cmax, 및 투여 후 약 1.0 시간에 Cmax의 최대 25%를 특징으로 하는 산술 평균 혈장 프로파일을 초래하는 것인 방법.

청구항 14

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 조성물은 600 mg의 화합물의 투여 후 약 Tmax에 적어도 약 5,500 ng/mL의 평균 Cmax, 및 투여 후 약 1.0 시간에 Cmax의 최대 25%를 특징으로 하는 산술 평균 혈장 프로파일을 초래하는 것인 방법.

청구항 15

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 혈장 농도가 투여 후 약 1 시간 이내에 적어도 약 75% 감소하는 것인 방법.

청구항 16

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 투여는 정맥내 주사, 근육내 주사, 복강내 주사, 피하 주사, 또는 경구 소비를 포함하는 것인 방법.

청구항 17

제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, 설카르딘 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 약 1 시간 미만의 기간에 걸쳐 투여되는 것인 방법.

청구항 18

제17항에 있어서, 설카르딘 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 약 30 분의 기간에 걸쳐 투여되는 것인 방법.

청구항 19

제17항에 있어서, 설카르딘 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 약 15 분의 기간에 걸쳐 투여되는 것인 방법.

청구항 20

제1항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, 설카르딘 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 부정맥, 또는 심박수 또는 혈압의 임상적으로 유의한 변화를 초래하지 않는 비율로 투여되는 것인 방법.

청구항 21

제1항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, AF는 급성 AF인 방법.

청구항 22

제1항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, AF는 발작성 AF인 방법.

청구항 23

제1항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, AF는 재발성 AF인 방법.

청구항 24

제1항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, 치료는 심방 조동을 위한 것인 방법.

청구항 25

제1항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, 방법은 환자에서 심장의 후기(late) 나트륨 채널, 빠른 나트륨 채널, L-형 칼슘 채널, 또는 이들의 조합을 억제하는 것인 방법.

청구항 26

제1항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서, INa 심장 이온 채널 억제와 관련하여 더 낮은 약물 노출 수준(용량)에서의 QTc의 연장에 이어서 Na_L 및 ICa 심장 이온 채널에 대한 억제 효과 증가와 관련된 더 높은 약물 노출 수준(용량)에서의 QTc 간격의 잠재적 안정 또는 감소를 포함하는 QTc에 대한 바이모달 효과가 발생할 수 있는 것인 방법.

청구항 27

화합물을 포함하는 약학 조성물로서, 화합물은 설카르딘 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이고, 조성물은 심박수, QRS, PDur, PR, 또는 QTcF에서 25% 미만의 증가를 포함하는 하나 이상의 ECG 매개변수 변화를 초래하는 것인 약학 조성물.

청구항 28

제27항에 있어서, 조성물은 INa 및 LCa 이외에 Na_L의 억제제를 포함하고, 하기를 유도하는 것인 약학 조성물:

- (i) 약 15 내지 25 msec의 NMT의 JTpc 감소 또는 변화 없음; 및
- (ii) TpTe의 효과 없음 또는 증가.

청구항 29

제27항 또는 제28항에 있어서, 조성물은 조기 후탈분극(EAD)의 억제를 초래하는 것인 약학 조성물.

청구항 30

제27항 내지 제29항 중 어느 한 항에 있어서, ECG 매개변수는 심박수를 추가로 포함하는 것인 약학 조성물.

청구항 31

제27항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서, QTc에서의 연장의 감쇠 또는 단축이 QTc 간격의 증가로 이어지는 것인 약학 조성물.

청구항 32

제27항 내지 제31항 중 어느 한 항에 있어서, ECG 매개변수 변화는 Tmax 전에 또는 Tmax에 발생하는 것인 약학 조성물.

청구항 33

제27항 내지 제32항 중 어느 한 항에 있어서, 조성물은 심박수에 실질적인 영향을 미치지 않거나, 이완기 및/또는 수축기 혈압을 Tmax 전에 또는 Tmax에 약 25% 이하로 증가시키거나 감소시키는 것인 약학 조성물.

청구항 34

제27항 내지 제33항 중 어느 한 항에 있어서, 조성물은 제2도 또는 제3도 방실 차단을 유도하지 않는 것인 약학 조성물.

청구항 35

제27항 내지 제34항 중 어느 한 항에 있어서, 약학적으로 허용되는 염은 에탄-1,2-디설포산, 나프탈렌-1,5-디설포산, 1-하이드록시-2-나프토산, 나프탈렌-2-설포산, 디하이드로 설포산, 염산, 또는 브롬화수소산인 약학 조성물.

청구항 36

제27항 내지 제35항 중 어느 한 항에 있어서, 조성물은 200 mg, 350 mg, 500 mg, 또는 600 mg의 설카르딘 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함하는 것인 약학 조성물.

청구항 37

제27항 내지 제36항 중 어느 한 항에 있어서, 조성물은 비경구 투여, 정맥내 주입 또는 경구 소비에 의해 대상 체에게 투여되는 것인 약학 조성물.

청구항 38

제27항 내지 제37항 중 어느 한 항에 있어서, 조성물은, 200 mg의 화합물의 투여 후에, 투여 후 약 0.5 시간에 적어도 약 1,500 ng/mL의 C_{max} , 및 투여 후 약 1.0 시간에 C_{max} 의 최대 25%를 특징으로 하는 산술 평균 혈장 프로파일을 초래하는 것인 약학 조성물.

청구항 39

제27항 내지 제37항 중 어느 한 항에 있어서, 조성물은, 350 mg의 화합물의 투여 후에, 투여 후 약 0.5 시간에 적어도 약 3,000 ng/mL의 C_{max} , 및 투여 후 약 1.0 시간에 C_{max} 의 최대 25%를 특징으로 하는 산술 평균 혈장 프로파일을 초래하는 것인 약학 조성물.

청구항 40

제27항 내지 제37항 중 어느 한 항에 있어서, 조성물은, 500 mg의 화합물의 투여 후에, 투여 후 약 0.5 시간에 적어도 약 4,000 ng/mL의 C_{max} , 및 투여 후 약 1.0 시간에 C_{max} 의 최대 25%를 특징으로 하는 산술 평균 혈장 프로파일을 초래하는 것인 약학 조성물.

청구항 41

제27항 내지 제37항 중 어느 한 항에 있어서, 조성물은, 600 mg의 화합물의 투여 후에, 투여 후 약 0.5 시간에 적어도 약 5,500 ng/mL의 C_{max} , 및 투여 후 약 1.0 시간에 C_{max} 의 최대 25%를 특징으로 하는 산술 평균 혈장 프로파일을 초래하는 것인 약학 조성물.

청구항 42

제27항 내지 제37항 중 어느 한 항에 있어서, 조성물은, 200 mg의 화합물의 투여 후에, 투여 후 약 0.5 시간에 적어도 약 1,200 ng.h/mL의 AUC를 특징으로 하는 산술 평균 혈장 프로파일을 초래하는 것인 약학 조성물.

청구항 43

제27항 내지 제37항 중 어느 한 항에 있어서, 조성물은, 350 mg의 화합물의 투여 후에, 투여 후 약 0.5 시간에 적어도 약 2,800 ng.h/mL의 AUC를 특징으로 하는 산술 평균 혈장 프로파일을 초래하는 것인 약학 조성물.

청구항 44

제27항 내지 제37항 중 어느 한 항에 있어서, 조성물은, 500 mg의 화합물의 투여 후에, 투여 후 약 0.5 시간에 적어도 약 4,000 ng.h/mL의 AUC를 특징으로 하는 산술 평균 혈장 프로파일을 초래하는 것인 약학 조성물.

청구항 45

제27항 내지 제37항 중 어느 한 항에 있어서, 조성물은, 200 mg의 화합물의 투여 후에, 투여 후 약 0.5 시간에 적어도 약 5,200 ng.h/mL의 AUC를 특징으로 하는 산술 평균 혈장 프로파일을 초래하는 것인 약학 조성물.

청구항 46

심방 세동(AF) 또는 심방 조동을 치료하는 방법으로서, 인간 대상체에게 설카르딘 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하고, 설카르딘 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 양은 약 2.0 시간 미만의, 설카르딘 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 혈장 농도의 T_{max} 를 달성하기에 충분한 것인 방법.

청구항 47

제46항에 있어서, 투여는 하기를 초래하는 것인 방법:

- (i) QRS, PDur, PR, 및 QTcF의 약 25% 미만 증가;
- (iii) JTp의 10% 미만 감소; 및
- (iii) TpTe의 효과 없음 또는 증가.

청구항 48

제46항 또는 제47항에 있어서, 약학적으로 허용되는 염은 에탄-1,2-디설포산, 나프탈렌-1,5-디설포산, 1-하이드록시-2-나프토산, 나프탈렌-2-설포산, 염산, 또는 브롬화수소산인 방법.

청구항 49

제46항 내지 제48항 중 어느 한 항에 있어서, 설카르딘 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 정맥내 주사, 복강내 주사, 또는 경구 소비에 의해 대상체에게 투여되는 것인 방법.

청구항 50

제46항 내지 제49항 중 어느 한 항에 있어서, 방법은 투여 후 약 20% 초과 증가하지 않는 QTc 간격의 변화를 초래하는 것인 방법.

청구항 51

제46항 내지 제50항 중 어느 한 항에 있어서, 방법은 투여 후 약 5% 내지 약 20%의 QTc 간격의 증가를 초래하는 것인 방법.

청구항 52

제46항 내지 제51항 중 어느 한 항에 있어서, 설카르딘 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 약 1 시간 미만의 기간에 걸쳐 투여되는 것인 방법.

청구항 53

제52항에 있어서, 설카르딘 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 약 30 분의 기간에 걸쳐 투여되는 것인 방법.

청구항 54

제52항 또는 제53항에 있어서, 설카르딘 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 부정맥, 또는 심박수 또는 혈압의 임상적으로 유의한 변화를 초래하지 않는 비율로 투여되는 것인 방법.

청구항 55

제46항 내지 제54항 중 어느 한 항에 있어서, 설카르딘 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 항응고제에 대한 필요 없이 증상의 발병 후 약 7 일 미만 후에 투여되는 것인 방법.

청구항 56

제46항 내지 제55항 중 어느 한 항에 있어서, 설카르딘 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 증상의 발병 후 72 시간 이내에 투여되는 것인 방법.

청구항 57

제46항 내지 제56항 중 어느 한 항에 있어서, AF는 급성 AF인 방법.

청구항 58

제46항 내지 제56항 중 어느 한 항에 있어서, AF는 발작성 AF인 방법.

청구항 59

제46항 내지 제56항 중 어느 한 항에 있어서, AF는 재발성 AF인 방법.

청구항 60

제46항 내지 제56항 중 어느 한 항에 있어서, 치료는 심방 조동을 위한 것인 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 상호-참조

[0002] 본 출원은 2020년 6월 12일에 출원된 미국 출원 제63/038,664호의 우선권을 주장하며, 상기 출원은 그 전문이 본원에 참조로 포함된다.

[0003] 분야

[0004] 본 교시는 설카르딘(sulcardine)을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하기 위한 조성물 및 방법에 관한 것이다.

배경 기술

[0005] 미국 특허 제8,541,464호 및 제8,637,566호(각각 그 전문이 본원에 참조로 포함됨)에는 N-[4-하이드록시-3,5-비스(1-피롤리딘메틸)벤질]-4-메톡시벤젠설포나미드(이하 "설카르딘") 및 이의 약학적으로 허용되는 염의 활성, 이에 더하여 이를 필요로 하는 대상체에게 치료적 유효량으로 설카르딘을 투여하는 다양한 방법 및 용도가 개시되어 있다.

[0006] Chen 등은 경구 투여 시 인간에서의 설카르딘의 약동학 프로파일을 보고하였다. 문헌[Chen *et al.*, "pharmacokinetics, safety, and tolerability of sulcardine sulfate: an open-label, single-dose, randomized study in healthy Chinese subjects", *Fundamental & Clinical Pharmacology*. 31 (2017) 120-125]을 참조한다.

[0007] 상이하지만 바람직한 약동학 및 효능 프로파일을 얻기 위해 인간에서 설카르딘의 대안적인 투여를 위한 제형 및 방법을 개발할 필요성이 남아있다.

발명의 내용

[0008] 개요

[0009] 한 실시양태에서, 심방 세동 또는 심방 조동의 치료를 위해 치료적 유효량으로 설카르딘을 투여하기 위한 조성물이 본원에 제공된다. 한 실시양태에서, 치료적 유효량의 설카르딘의 증대되고 보다 안전한 투여를 위한 조성물이 본원에 제공된다.

[0010] 한 양상에서, 설카르딘 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함하는 약학 조성물로서, 조성물은 약 25% 이하의 QRS, PDur, PR, 또는 OTcF, 또는 이들의 임의의 조합에서 ECG 매개변수 변화를 초래하는, 약학 조성물이 본원에 제공된다. 일부 실시양태에서, 약학 조성물은 Na_L, INa; 및 LCa의 억제제로서, 다음 ECG 매개변수 변화를 특징으로 한다: (i) 약 15-25 msec의 NMT의 JTp_c 감소 또는 변화 없음; 및 (ii) TpTe의 효과 없음 또는 증가. 일부 실시양태에서, 약학 조성물은 조기 후탈분극(EAD)의 억제를 초래한다. 일부 실시양태에서, ECG 매개변수는 심박수를 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 약학 조성물은 주로 INa 심장 이온 채널 억제와 관련하여 더 낮은 약물 노출 수준(용량)에서 QTc의 연장 및 이어서 Na_L 및 ICa 심장 이온 채널에 대한 억제 효과 증가와 관련된 더 높은 약물 노출 수준(용량)에서 QTc 간격의 잠재적 안정 또는 감소를 포함하는 QTc에 대한 바이모달 효과를 초래한다. 일부 실시양태에서, ECG 변화는 말초로의 약물 분포와 관련된 Tmax 이후의 혈장 농도를 반영하는 변화의 크기와 함께 약 Tmax에서, 그 전에, 또는 이에 근접하여 발생한다. 일부 실시양태에서, 약학 조성물은 심박수에 대한 실질적(임상적으로 유의미한) 효과를 갖지 않거나, Tmax에서 또는 그 전에 확장기 및/또는 수축기 혈압을 약 25% 이하로 증가시키거나 감소시킨다. 일부 실시양태에서, 약학 조성물은 제2도 또는 제3도 방실 차단(heart block)을 유도하지 않는다.

[0011] 일부 실시양태에서, 약학적으로 허용되는 염은 에탄-1,2-디설포산, 나프탈렌-1,5-디설포산, 1-하이드록시-2-나

프토산, 나프탈렌-2-설펜산, 디하이드로 설펜산, 염산, 또는 브롬화수소산이다. 일부 실시양태에서, 조성물은 200 mg, 350 mg, 500 mg, 또는 600 mg의 설카르딘 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함한다. 일부 실시양태에서, mg 투여량은 설카르딘의 유리 염기로부터 계산된다. 일부 실시양태에서, 조성물은 이를 필요로 하는 대상체에게 투여된다. 일부 실시양태에서, 투여는 비경구 투여 또는 경구 소비이다.

- [0012] 일부 실시양태에서, 설카르딘 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함하는 약학 조성물로서, 조성물은 200 mg의 화합물을 투여한 후, 약 Tmax에서 적어도 약 1,500 ng/mL의 대상체에서 조성물에 대한 Cmax, 및 투여 후 약 1.0 시간에 Cmax의 최대 25%를 특징으로 하는 산술 평균(mean average) 혈장 프로파일을 초래하는, 약학 조성물이 제공된다.
- [0013] 일부 실시양태에서, 설카르딘 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함하는 약학 조성물로서, 조성물은 350 mg의 화합물을 투여한 후, 약 Tmax에서 적어도 약 3,000 ng/mL의 대상체에서 화합물에 대한 Cmax, 및 투여 후 약 1.0 시간에 Cmax의 최대 25%를 특징으로 하는 산술 평균 혈장 프로파일을 초래하는, 약학 조성물이 제공된다.
- [0014] 일부 실시양태에서, 설카르딘 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함하는 약학 조성물로서, 조성물은 500 mg의 화합물을 투여한 후, 약 Tmax에서 적어도 약 4,000 ng/mL의 대상체에서 화합물에 대한 Cmax, 및 투여 후 약 1.0 시간에 Cmax의 최대 25%를 특징으로 하는 산술 평균 혈장 프로파일을 초래하는, 약학 조성물이 제공된다.
- [0015] 일부 실시양태에서, 설카르딘 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함하는 약학 조성물로서, 조성물은 600 mg의 화합물을 투여한 후, 약 Tmax에서 적어도 약 5,500 ng/mL의 대상체에서 화합물에 대한 Cmax, 및 투여 후 약 1.0 시간에 Cmax의 최대 25%를 특징으로 하는 산술 평균 혈장 프로파일을 초래하는, 약학 조성물이 제공된다.
- [0016] 또 다른 실시양태에서, 심방 세동(AF) 또는 심방 조동을 치료하는 방법으로서, 이를 필요로 하는 인간 대상체에게 설카르딘 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 투여하여 JTpc의 감소 또는 변화 없음 및 TpTe의 효과 없음 또는 증가와 수반되는 QTc에서 강하지만 일시적인, QRS, PDur, PR의 증가 변화를 초래하는 것을 포함하는, 방법이 본원에 제공된다. 한 실시양태에서, 특정 이론에 제한되지 않고, ECG 매개변수의 이러한 변화는 심장과 같이 고도로 혈관이 발달한 기관 및 혈류로부터 보조 구획으로의 약물의 신속한 내재적인 재분배와 결합된 정맥 주입 또는 다른 비경구 투여 경로를 통한 혈류에서의 약물의 급속한 축적과 관련이 있다. 이러한 프로파일은 심방 세동에서 심전도 리듬으로 일시적으로 연결된 심장 율동 전환 및 이어서 약물 재분배 시의 ECG 매개변수 변화의 급속한 역전과 관련된 해당 ECG 매개변수의 빠르고 유의적인 변화를 유도하여, QT, PR 및 QRS 연장과 관련된 전 부정맥 이벤트의 위험을 감소시킨다.
- [0017] 또 다른 실시양태에서, 심방 세동(AF) 또는 심방 조동을 치료하는 방법으로서, 이를 필요로 하는 인간 대상체에게 설카르딘 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 투여하여 (i) QRS, PDur, PR, 및 QTcF의 약 25% 미만 증가; (ii) JTpc의 25 msec 미만 감소 또는 변화 없음; 및/또는 (iii) TpTe의 효과 없음 또는 증가를 초래하는 것을 포함하는, 방법이 본원에 제공된다. 일부 실시양태에서, 조성물은 약학 조성물의 투여 후 약 20% 초과 증가하지 않는 QTcF 간격의 변화를 초래한다. 일부 실시양태에서, 조성물은 투여 후 약 5% 내지 약 20%의 QTcF 간격 증가를 초래한다. 일부 실시양태에서, 혈장 농도는 투여 후 약 1 시간 이내에 적어도 약 75% 감소한다.
- [0018] 또 다른 양상에서, 심방 세동(AF) 또는 심방 조동을 치료하는 방법으로서, 이를 필요로 하는 인간 대상체에게 설카르딘 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하고, 설카르딘 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 양은 약 2.0 시간 미만의, 설카르딘 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 혈장 농도의 Tmax를 달성하기에 충분한, 방법이 본원에 제공된다.
- [0019] 일부 실시양태에서, 설카르딘 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 약 1 시간 미만의 기간에 걸쳐 투여된다. 일부 실시양태에서, 설카르딘 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 약 30 분의 기간에 걸쳐 투여된다. 일부 실시양태에서, 설카르딘 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 부정맥 또는 심박수 또는 혈압의 임상적으로 유의한 변화를 초래하지 않는 비율(rate)로 투여된다.
- [0020] 일부 실시양태에서, AF는 급성 AF이다. 일부 실시양태에서, AF는 발작성 AF이다. 일부 실시양태에서, AF는 재발성 AF이다. 일부 실시양태에서, 치료는 심방 조동을 위한 것이다.
- [0021] 본 교시의 이들 특징 및 다른 특징, 양상 및 이점은 이하의 상세한 설명, 실시예 및 첨부된 청구범위를 참조하여 더 잘 이해될 것이다.

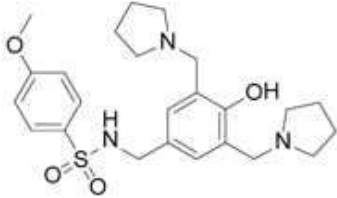
발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0022] 상세한 설명

[0023] 정의

[0024] 달리 표시되지 않는 한, 본 설명에서 사용된 용어 및 문구는 이하의 의미를 가진다:

[0025] 본원에서 사용될 때 그리고 달리 명시되지 않는 한, 설카르딘(유리 염기 형태)은 N-[4-하이드록시-3,5-비스(1-피롤리디닐메틸)벤질]-4-메톡시벤젠설포나미드의 화학명을 가지며 하기 구조를 가진다:

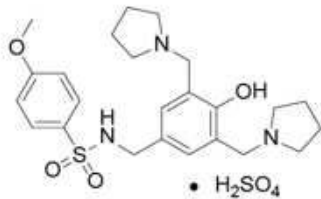


[0026]

[0027] 일부 실시양태에서, 약학적으로 허용되는 염은 에탄-1,2-디설포산, 나프탈렌-1,5-디설포산, 1-하이드록시-2-나프토산, 나프탈렌-2-설포산, 디하이드로 설포산, 염산, 또는 브롬화수소산이다. 일부 실시양태에서, 약학적으로 허용되는 염은 에탄-1,2-디설포산이다. 일부 실시양태에서, 약학적으로 허용되는 염은 나프탈렌-1,5-디설포산이다. 일부 실시양태에서, 약학적으로 허용되는 염은 1-하이드록시-2-나프토산이다. 일부 실시양태에서, 약학적으로 허용되는 염은 나프탈렌-2-설포산이다. 일부 실시양태에서, 약학적으로 허용되는 염은 염산 또는 브롬화수소산이다.

[0028] 일부 실시양태에서, 약학적으로 허용되는 염은 설카르딘 설페이트이다.

[0029] 본원에서 사용될 때 그리고 달리 명시되지 않는 한, 설카르딘 설페이트는 하기 구조를 가진다:



[0030]

[0031] 한 실시양태에서, 설카르딘 설페이트는 설카르딘 설페이트 삼수화물이다.

[0032] 본원에서 사용될 때 그리고 달리 명시되지 않는 한, "Cmax"는 최대 혈장 농도를 지칭한다.

[0033] 본원에서 사용될 때 그리고 달리 명시되지 않는 한, 조성물 또는 투여형의 성분들의 용량, 양, 또는 중량 퍼센트와 관련하여 사용될 때 용어 "약" 및 "대량"은 지정된 용량, 양, 또는 중량 퍼센트로부터 얻어지는 것과 동등한 약리학적 효과를 제공하는 것으로 당업자가 인식하는 용량, 양, 또는 중량 퍼센트를 의미한다. 특정 실시양태에서, 용어 "약" 및 "대량"은 이러한 맥락에서 사용될 때 지정된 용량, 양, 또는 중량 퍼센트의 30% 이내, 20% 이내, 15% 이내, 10% 이내 또는 5% 이내의 용량, 양, 또는 중량 퍼센트를 상정한다.

[0034] "치료하다", "치료" 및 "치료하는"은 본 설명에서 예방 및/또는 치료 목적으로 약학 조성물 또는 제형을 투여하는 것을 지칭하는 것으로 사용된다. 용어 "치료상의 치료"는 이미 부정맥과 같은 병태를 앓고 있는 환자에게 치료제를 투여하는 것을 의미한다. 따라서, 바람직한 실시양태에서, 치료는 치료적 유효량의 항부정맥제를 포유동물에게 투여하는 것이다.

[0035] 치료의 "대상체"는 원핵 또는 진핵 세포, 조직 배양물, 조직 또는 동물, 예를 들어, 인간을 포함하는 포유동물이다. 치료 대상체인 비인간 동물은, 예를 들어, 유인원, 무린, 개, 래빗과 같은 토끼, 가축, 스포츠 동물 및 애완 동물을 포함한다. 본원에서 사용될 때 그리고 달리 명시되지 않는 한, "환자"는 인간 대상체이다.

[0036] "치료 집단"은 치료를 받는 임상적으로 전형적인 환자의 그룹 및 상기 특허로부터 예상되는 전형적인 반응을 지칭한다.

[0037] 본원에 사용될 때 "항부정맥제"는 대상체에서 부정맥을 치료하거나 관련 증상을 완화시키는 치료 효과를 갖는 분자를 지칭한다. 부정맥의 비제한적인 예는 심방 세동, 조기 심실 수축, 심실 빈맥 및 심실 세동과 같은 상실

성 빈맥성 부정맥을 포함한다. 한 양상에서, 항부정맥제는 설카르딘 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이다. 다른 양상에서, 항부정맥제는 설카르딘 설페이트이다.

- [0038] 본원에서 사용될 때, 설카르딘의 약학적으로 허용되는 염은 부정맥 치료에 유용한 제형 중의 활성제일 수 있다. 이러한 설카르딘 염의 예는 다음과 같다: (A) 아세트산염, 붕산염, 중탄산염, 황산염, 염산염, 브롬화물, 염화물, 요오드화물, 브롬화수소화물, 요오드화수소화물, 질산염, 인산염, 이인산염 및 플루오로인산염과 같은 무기산염; (B) 암소네이트(4,4-디아미노스틸벤-2,2-디설포네이트), 비타르트레이트, 부티레이트, 시트레이트, 칼슘 에데테이트, 캄실레이트, 에디실레이트, 에스톨레이트, 에실레이트, 글루타메이트, 글루코네이트, 글루셉테이트, 락테이트, 락토비오네이트, 라우레이트, 말레이트, 말레에이트, 만델레이트, 메틸프로마이드, 메틸나트레이트, 메틸설페이트, 뮤케이트, 올레이트, 옥살레이트, 팔미테이트, 파모에이트(1,1-메텐-비스-2-하이드록시-3-나프토에이트, 에인보네이트), 파모에이트, 판토테네이트, 살리실레이트, 스테아레이트, 서브아세테이트, 석시네이트, 설페이트, 설포살리실레이트, 수라메이트, 프로피오네이트, 발레레이트, 피우나네이트, 푸마레이트, 및 타르트레이트 염과 같은 유기산염; 및 (C) 설카르딘의 나트륨, 칼륨, 리튬 및 칼슘 염과 같은 알칼리 금속염 및 알칼리 토류염. 이러한 맥락에서, 약학적으로 허용되는 염은 그 구조에 하나 초과와 하전된 원자 및 이에 따라 하나 이상의 반대 이온을 가질 수 있다.
- [0039] "유효량", "치료적 유효량" 및 "약학적 유효량"이라는 어구는 치료 효과를 갖는 본원에서 개시된 바와 같은 항부정맥제와 같은 활성제의 양을 나타낸다. 치료에 유용한 활성제의 용량이 치료적 유효량이다. 따라서, 치료적 유효량은 임상 시험 결과 및/또는 모델 동물 연구에 의해 판단되는 바와 같이 요망되는 치료 효과를 생성하는 활성제의 양이다. 특정 실시양태에서, 활성제는 미리 결정된 용량으로 투여되므로; 치료적 유효량은 투여되는 용량의 양이 될 것이다. 이 양은 또한 환자의 키, 체중, 성별, 나이 및 병력에 따라 달라질 수 있다.
- [0040] "담체" 또는 "부형제"는, 예를 들어, 화합물의 방출 및/또는 생체이용률을 제어하기 위해서 화합물의 투여를 용이하게 하는 데 사용되는 화합물 또는 물질이다. 고체 담체는, 예를 들어, 전분, 락토스, 인산이칼슘, 수크로스 및 카올린을 포함한다. 액체 담체는, 예를 들어, 멸균수, 식염수, 완충제, 비이온성 계면활성제, 및 땅콩유 및 참깨유와 같은 식용유를 포함한다. 또한, 당업계에서 통상 사용되는 바와 같은 다양한 애주버트가 포함될 수 있다. 이들 및 다른 이러한 화합물은 문헌, 예를 들어, Merck Index(미국 뉴저지주 라웨이 소재 Merck & Company)에 기재되어 있다. 약학 조성물에 다양한 성분을 포함시키기 위한 고려 사항은, 예를 들어, 문헌[Gilman et al. (Eds.) (1990); GOODMAN AND GILMAN'S: THE PHARMACOLOGICAL BASIS OF THERAPEUTICS, 8th Ed., Pergamon Press]에 기재되어 있다.
- [0041] "약학적으로 허용되는 담체" 및 "약학적으로 허용되는 부형제"라는 어구는 임의의 및 모든 용매, 분산 매질, 코팅, 등장성 제제 및 흡수 지연제 등을 언급할 수 있다. 약학적 활성 물질에 대한 이러한 매질 및 작용제의 사용은 당업계에 잘 알려져 있다. 활성 성분과 양립할 수 없는 경우를 제외하고는 임의의 통상적인 매질 또는 작용제가 치료 조성물에서의 사용이 고려된다. 보충 활성 성분도 조성물에 포함될 수 있다. 적합한 약학적으로 허용되는 부형제는 완충제, 희석제, 긴장제, 안정화제, 항산화제, 보존제 및 이들의 혼합물을 포함하지만, 이로 제한되지 않는다.
- [0042] 용어 "완충제"는 약학적 제제의 pH를 안정화시키는 약학적으로 허용되는 부형제를 의미한다. 적합한 완충제는 당업계에 공지되어 있고 문헌에서 찾아볼 수 있다. 약학적으로 허용되는 완충제는 글리신-완충제, 히스티딘-완충제, 시트레이트-완충제, 석시네이트-완충제 및 포스페이트-완충제를 포함하지만, 이로 제한되지 않는다. 사용된 완충제와 상관없이, pH는 당업계에 공지된 산 또는 염기, 예를 들어, 석신산, 염산, 아세트산, 인산, 황산 및 시트르산, 수산화나트륨 및 수산화칼륨을 사용하여, 약 2 내지 약 9, 또는 대안적으로 약 2.5 내지 약 7, 또는 대안적으로 약 3 내지 약 5 또는 대안적으로 약 3의 값으로 조절될 수 있다.
- [0043] 적합한 완충제는 글리신 완충제, 히스티딘 완충제, 2-모르폴리노에탄설포산(MES), 카코딜레이트, 포스페이트, 아세테이트, 석시네이트, 및 시트레이트를 포함하지만, 이로 제한되지 않는다. 한 양상에서, 완충제는 글리신 완충제이다. 또 다른 양상에서, 완충제는 히스티딘 완충제이다. 완충제의 농도는 약 1 mM 내지 약 100 mM, 또는 대안적으로 약 2 mM 내지 약 40 mM, 또는 대안적으로 약 5 mM 내지 약 20 mM일 수 있다.
- [0044] 본원에서 사용될 때, 용어 "평균"은 동일한 치료 및/또는 화합물이 제공된 환자 및/또는 대상체의 가변량으로부터 얻어진 값의 평균인 값을 지칭한다.
- [0045] 본원에서 사용될 때, 용어 "산술 평균"은 환자의 가변 집단으로부터의 값의 합을 동일한 치료 및/또는 화합물이 제공된 집단 중 환자의 수로 나눈 값을 지칭한다.

[0046] **사용 방법**

[0047] 심방 세동(AF)의 치료를 위한 약리학적 요법의 목표는, 급성 또는 발작성 AF를 치료하여 정상 심전도 리듬으로의 신속한 심장 율동 전환을 유도하고 있는지, 또는 장기 약물 투여로 AF 재발을 방지하고자 하는지에 달려 있다. 빈번한 재발의 병력이 없는 환자의 급성 또는 발작성 AF에서, 재발성 AF는 어떤 방법으로도 급성 심장 율동 전환에 더 내성이 있지만 아마도 어느 정도는 재발성 AF에서, 목표는 현재 일반적으로 단일 약물 용량을 투여로 또는 제한된 수의 용량의 투여로 AF 에피소드로 고통받고 있는 환자의 심장 율동 전환을 신속하게 약리학적으로 유도하는 것이다. 대안적으로, 재발성 AF 에피소드의 예방은 만성 예방 치료를 필요로 할 수 있다.

[0048] 즉각적인 심장 율동 전환을 유도하도록 급성 또는 발작성 AF를 치료하는 맥락에서, 설카르딘 및 이의 약학적으로 허용되는 염의 효능은 피크 혈장 농도의 함수인 것으로 여겨지며, 정상 심전도 리듬으로의 심장 율동 전환을 위한 시간을 제공하기 위해 최소 기간, 예를 들어, 수 분 내지 1 시간 미만의 지속 시간 동안 높은 혈장 수준의 유지를 필요로 하고; 그 시간 후, 환자는 일부 다른 관여 이벤트가 향후 부정맥의 재발을 유발하지 않는 한, 지속적인 치료 혈장 수준의 약물을 필요로 하지 않고 정상 심전도 리듬을 유지해야 한다. AF 에피소드의 이전 이력이 없거나 단지 제한적인 이러한 유형의 환자는 재발 위험이 더 낮고 개입 수단에 관계없이 일반적으로 더 성공적으로 심장 율동이 전환되므로; 심장 율동 전환 후 지속적인 약물 치료가 지시되지 않는다. 급성 또는 발작성 AF 징후의 경우, 장기간 동안 약물의 일정한 혈중 농도(혈장-시간 곡선하의 일정한 약물 농도 면적)를 유지할 필요가 없다. 이러한 임상 상황에서의 약물의 사용은 심장을 정상 심전도 리듬으로 빠르게 되돌리기 위해 전기 심장 율동 전환을 사용하는 것과 유사하다.

[0049] 지속적으로 또는 빈번하게 재발하는 AF를 갖는 환자의 치료에서 설카르딘 및 이의 약학적으로 허용되는 염의 효능은 피크 혈장 농도의 함수라기 보다는 혈장-시간 곡선하 면적의 함수인 것으로 사료된다. 중대한 이전 AF 병력을 갖고 빈번히 재발하는 환자들은 위에서 설명한 급성 코호트보다 훨씬 더 높은 재발 위험에 처해 있다. 심방은 빈번한 또는 장기간의(만성) AF 에피소드 후에 재형성되는 것으로 보이는데, 이는 환자가 더 높은 추후의 이벤트 위험에 노출되게 한다.

[0050] 재발성 AF의 예방 또는 심장 율동 전환 만성 AF 환자의 치료는 높은 혈장 농도와 관련된 부작용 이벤트의 위험을 최소화하면서도 최소한의 약리학적 항부정맥 활성 농도를 초과하는 혈중 농도를 유지하는 범위 내에서 투약 기간에 걸쳐 약물 농도 피크 및 최저 농도를 유지하는 것을 필요로 한다. 따라서, 재발성 또는 만성 심장 율동 전환 AF 환자의 치료에서, 예를 들어, 제어형 방출 제형 또는 서방형 정맥내 주입에 의해 장기간에 걸쳐 활성제를 투여하는 것이 중요한 역할을 한다. 급성/발작성 AF 의료 환경에서 목표는 수 분에서 1 시간 또는 2 시간의 기간 동안 다소 높은 혈중 농도를 달성하여 심장이 약물 치료에 반응하고 정상적인 심전도 리듬으로 돌아갈 수 있는 충분한 시간을 허용하는 것이다. 이 기간 동안 지속적인 단기 주입으로 약물을 로딩하는 것은, 빠른 IV 푸시로 약물을 투여하는 것과는 대조적으로, 최고 혈장 농도를 무디게 하여, 심장 율동 전환을 초래하기에 충분한 시간에 걸쳐 높은 혈중 농도를 달성할 수 있도록 하면서 미주신경억제 효과를 갖거나 또는 I_{Ca} 칼슘 이온 채널에서 활성을 갖는 항부정맥제로 발생할 수 있는 저혈압의 위험을 최소화한다.

[0051] AF, 예를 들어, 급성 또는 발작성 AF를 치료하기에 적합한 약동학/약력학(PK/PD) 프로파일을 허용하는 대상체에서 설카르딘 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 투여하기 위한 조성물 및 방법이 본원에서 제공된다. 한 실시양태에서, 특정 이론에 의해 제한되지 않고, PK/PD 프로파일은 하기 인자 중 하나 이상에 의해 달성된다: 빠른 T_{max} 및 높은 C_{max} 를 위한 IV 투여; 부정맥 위험을 낮추기 위한 신속한 재분배; ECG에 대한 전체 전기생리학적 효과; 및 낮은 TdeP 위험을 나타내는 반대 QTc/TPTe 및 JTpC 프로파일. 한 실시양태에서, 특정 이론에 제한되지 않고, 또한 놀랍게도 설카르딘 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 특정 약동학 및 약력학 매개변수를 사용하여 측정할 때 신속하게 효과적인 특정 투여량 및 특정 경로로 투여될 수 있지만 또한 효과를 빨리 잃는다는 것이 발견된다. 따라서, 설카르딘 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 특정 투여량 및 특정 투여 경로를 사용하여 대상체에게 보다 안전하고 효과적으로 투여될 수 있으며, 이는 또한 유익한 결과를 초래할 것이다.

[0052] 한 실시양태에서, 설카르딘 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함하는 약학 조성물로서, 조성물은 심박수(HR), QRS, PDur, PR, 및 QTcF 증가; JTp 감소; TPTe의 효과 없음 또는 증가를 포함하는 ECG 매개변수 변화를 초래하는, 약학 조성물이 본원에서 제공된다.

[0053] 일부 실시양태에서, 설카르딘 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함하는 약학 조성물은 QRS, PDur, PR, QTcF의 증가; JTp의 감소; 및 TPTe의 효과 없음 또는 증가를 포함하는 용량 비례 ECG 매개변수 변화를 초래한다. 일부 실시양태에서, 설카르딘 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함하는 약학 조성물은 QRS,

PDur, PR 및 TpTe의 증가를 포함하는 용량 비례 ECG 매개변수 변화를 초래한다. 일부 실시양태에서, 설카르딘 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함하는 약학 조성물은 JTp의 감소를 포함하는 용량 비례 ECG 매개변수 변화를 초래한다. 일부 실시양태에서, 설카르딘 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함하는 약학 조성물은 JTp의 감소를 포함하는 용량 비례 ECG 매개변수 변화를 초래한다. 일부 실시양태에서, 설카르딘 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함하는 약학 조성물은 TpTe 간격의 효과 없음 또는 연장을 포함하는 용량 비례 ECG 매개변수 변화를 초래한다. 일부 실시양태에서, 설카르딘 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함하는 약학 조성물은 JTp의 감소 또는 QTc의 연장과 조합하여 TpTe 간격의 효과 없음 또는 연장을 포함하는 용량 비례 ECG 매개변수 변화를 초래한다.

[0054] 일부 실시양태에서, 설카르딘 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함하는 약학 조성물은 약 25% 이하의 QRS, PDur, PR, 및 QTcF 증가를 포함하는 하나 이상의 ECG 매개변수 변화를 초래한다. 일부 실시양태에서, ECG 매개변수 변화는 약 25% 이하의 심박수, 및 QRS, PDur, PR, QTcF 중 하나 이상의 증가를 포함한다. 일부 실시양태에서, 설카르딘에 의해 초래된 ECG 매개변수는 다중 ECG 매개변수를 변화시킨다. 일부 실시양태에서, 설카르딘 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함하는 약학 조성물은 약 25% 이하의 HR 증가를 포함하는 ECG 매개변수 변화를 초래한다. 일부 실시양태에서, 설카르딘 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함하는 약학 조성물은 약 0.5% 내지 약 20%의 HR, QRS, PDur, PR, 및 QTcF 증가를 포함하는 하나 이상의 ECG 매개변수 변화를 초래한다. 일부 실시양태에서, ECG 매개변수 변화는 약 1.0% 내지 약 15%, 약 1.0% 내지 약 10%의 심박수, QRS, PDur, PR, 및 QTcF 중 하나 이상의 증가를 포함한다. 일부 실시양태에서, 심박수, QRS, PDur, PR, 및 QTcF의 증가는 약 0.5%, 1.0%, 1.5%, 2.0%, 2.5%, 3.0%, 3.5%, 4.0%, 4.5%, 5.0%, 5.5%, 6.0%, 6.5%, 7.0%, 7.5%, 8.0%, 8.5%, 9.0%, 9.5%, 10%, 10.5%, 11%, 11.5%, 12%, 12.5%, 13%, 13.5%, 14%, 14.5%, 15%, 15.5%, 16%, 16.5%, 17%, 17.5%, 18%, 18.5%, 19%, 19.5%, 20%, 20.5%, 21%, 21.5%, 22%, 22.5%, 23%, 23.5%, 24%, 또는 24.5%; 또는 이들 안의 임의의 백분율 변화이다. 일부 실시양태에서, 증가는 약 25% 또는 약 30% 이하이다.

[0055] 일부 실시양태에서, 약학 조성물은 심장에서 INa(빠른 나트륨 채널) 및 LCa(L-형 칼슘 채널)의 억제제인 것에 더하여, Na_L(후기(late) 나트륨 채널)의 억제제이다. 이는 다형성 심실 빈맥(Torsade de Pointes)의 위험을 완화시킬 수 있는 ECG 매개변수 변화를 특징으로 하는 QTc 지속기간에 대한 2상 효과를 초래한다. 이러한 ECG 매개변수 변화는 (i) 약 15-25 msec의 NMT의 JTpc 감소 또는 변화 없음; 및 (ii) TpTe 효과 없음 또는 증가를 포함한다. 일부 실시양태에서, ECG 매개변수 변화는 조기 후탈분극(EAD)의 억제를 포함한다. 일부 실시양태에서, ECG 매개변수 변화는 더 낮은 농도 용량의 설카르딘 또는 이의 약학적으로 허용되는 염에서 QTc 간격의 증가, 및 이어서 QTc의 연장 또는 단축의 후속 감소를 포함한다. 이는 종종 증가된 Na_L 및 LCa 채널 억제의 결과이다.

[0056] 일부 실시양태에서, ECG 매개변수 최대 변화는 Tmax에서 또는 그 전에 발생한다. 일부 실시양태에서, 약학 조성물은 심박수에 실질적인 영향을 미치지 않거나 약 Tmax, 또는 그 전에 약 25% 이하로 심박수를 증가시킨다. 일부 실시양태에서, 약학 조성물은 심박수에 실질적인 영향을 미치지 않거나 Tmax에 근접하여 또는 그 전에 약 25% 이하로 심박수를 증가시킨다. 일부 실시양태에서, 약학 조성물은 심박수에 대한 실질적인 영향을 갖지 않거나, 약 Tmax에서 또는 그 전에 확장기 및/또는 수축기 혈압을 약 25% 이하로 증가시키거나 감소시킨다.

[0057] 일부 실시양태에서, 약학 조성물은 제2도 또는 제3도 방실 차단을 유도하지 않는다.

[0058] 일부 실시양태에서, 설카르딘 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 투여 범위는 20 내지 1000 mg이다. 일부 실시양태에서, 범위는 20 내지 600 mg이다. 한 실시양태에서, 범위는 100 내지 600 mg이다. 한 실시양태에서, 설카르딘 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 약 200 mg, 350 mg, 500 mg, 또는 600 mg의 투여량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 설카르딘 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 약 200 mg의 투여량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 설카르딘 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 약 350 mg의 투여량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 설카르딘 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 약 500 mg의 투여량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 설카르딘 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 약 600 mg의 투여량으로 투여된다.

[0059] 투여량은 설카르딘의 유리 염기(즉, 산 반대 이온 없음) 형태로부터 계산된다.

[0060] 일부 실시양태에서, 조성물 중 약학적으로 허용되는 염은 설카르딘 설레이트이다.

[0061] 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 약학 조성물은 약학적으로 허용되는 부형제를 추가로 포함한다.

[0062] 일부 실시양태에서, 약학 조성물은 200 mg의 설카르딘의 투여 후, 약 Tmax에 약 1,000 ng/mL 내지 약 2,000 ng/mL, 또는 이들 안의 임의의 범위의 대상체에서 설카르딘에 대한 C_{max}, 및 투여 후 약 1.0 시간에 C_{max}의 최

대 25%를 특징으로 하는 산술 평균 혈장 프로파일을 초래한다.

- [0063] 일부 실시양태에서, 약학 조성물은 200 mg의 설카르딘의 투여 후, 약 Tmax에 적어도 약 1,500 ng/mL의 대상체에서 설카르딘에 대한 Cmax, 및 투여 후 약 1.0 시간에 Cmax의 최대 25%를 특징으로 하는 산술 평균 혈장 프로파일을 초래한다. 일부 실시양태에서, 혈장 프로파일은 약 Tmax에 적어도 약 1,000 ng/mL; 1,100 ng/mL; 1,200 ng/mL; 1,300 ng/mL; 또는 1,400 mg/mL의 산술 평균 Cmax 및 투여 후 약 1.0 시간에 Cmax의 최대 25%를 특징으로 한다.
- [0064] 일부 실시양태에서, 약학 조성물은 350 mg의 화합물(설카르딘)의 투여 후, 약 Tmax에 약 2,000 ng/mL 내지 약 3,500 ng/mL; 또는 이들 안의 임의의 범위의 대상체에서 화합물(설카르딘)에 대한 Cmax, 및 투여 후 약 1.0 시간에 Cmax의 최대 25%를 특징으로 하는 산술 평균 혈장 프로파일을 초래한다.
- [0065] 일부 실시양태에서, 약학 조성물은 350 mg의 화합물(설카르딘)의 투여 후, 약 Tmax에 적어도 약 3,000 ng/mL의 대상체에서 화합물(설카르딘)에 대한 Cmax, 및 투여 후 약 1.0 시간에 Cmax의 최대 25%를 특징으로 하는 산술 평균 혈장 프로파일을 초래한다. 일부 실시양태에서, 혈장 프로파일은 약 Tmax에 적어도 약 2,500 ng/mL; 2,600 ng/mL; 2,600 ng/mL; 2,700 ng/mL; 2,800 ng/mL; 또는 2,900 mg/mL의 산술 평균 Cmax 및 투여 후 약 1.0 시간에 Cmax의 최대 25%를 특징으로 한다.
- [0066] 일부 실시양태에서, 조성물은 500 mg의 화합물(설카르딘)의 투여 후, 약 Tmax에 약 3,500 ng/mL 내지 약 5,000 ng/mL, 또는 이들 안의 임의의 범위의 대상체에서 화합물(설카르딘)에 대한 Cmax, 및 투여 후 약 1.0 시간에 Cmax의 최대 25%를 특징으로 하는 산술 평균 혈장 프로파일을 초래한다.
- [0067] 일부 실시양태에서, 약학 조성물은 500 mg의 화합물(설카르딘)의 투여 후, 약 Tmax에 적어도 약 4,000 ng/mL의 대상체에서 화합물(설카르딘)에 대한 Cmax, 및 투여 후 약 1.0 시간에 Cmax의 최대 25%를 특징으로 하는 산술 평균 혈장 프로파일을 초래한다. 일부 실시양태에서, 혈장 프로파일은 약 Tmax에 적어도 약 3,500 ng/mL; 3,600 ng/mL; 3,700 ng/mL; 3,800 ng/mL; 또는 3,900 mg/mL의 산술 평균 Cmax 및 투여 후 약 1.0 시간에 Cmax의 최대 25%를 특징으로 한다.
- [0068] 일부 실시양태에서, 약학 조성물은 600 mg의 화합물(설카르딘)의 투여 후, 약 Tmax에 약 5,000 ng/mL 내지 약 6,000 ng/mL, 또는 이들 안의 임의의 범위의 대상체에서 화합물(설카르딘)에 대한 산술 평균 Cmax, 및 투여 후 약 1.0 시간에 Cmax의 최대 25%를 특징으로 하는 평균 혈장 프로파일을 초래한다.
- [0069] 일부 실시양태에서, 약학 조성물은 600 mg의 화합물(설카르딘)의 투여 후, 약 Tmax에 적어도 약 5,500 ng/mL의 대상체에서 화합물(설카르딘)에 대한 Cmax, 및 투여 후 약 1.0 시간에 Cmax의 최대 25%를 특징으로 하는 산술 평균 혈장 프로파일을 초래한다. 일부 실시양태에서, 혈장 프로파일은 약 Tmax에 적어도 약 5,000 ng/mL; 5,100 ng/mL; 5,200 ng/mL; 5,300 ng/mL; 또는 5,400 mg/mL의 산술 평균 Cmax 및 투여 후 약 1.0 시간에 Cmax의 최대 25%를 특징으로 한다.
- [0070] 또 다른 양상에서, 본원에 제공된 설카르딘 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함하는 약학 조성물을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 방법으로서, ECG 매개변수의 전체가 대상체에서 변하는, 방법이 본원에 제공된다. 한 실시양태에서, QRS, PDur, PR, QTcF 및 TpTe는 대상체에서 증가하고, JTp는 대상체에서 감소한다. 일부 실시양태에서, QRS, PDur, PR, TpTe, 및 QTcF는 증가하고, JTp는 감소된다. 일부 실시양태에서, JTp는 변하지 않는다.
- [0071] 또 다른 양상에서, 심방 세동(AF) 또는 심방 조동을 치료하는 방법으로서, 이를 필요로 하는 인간 대상체에게 설카르딘 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 투여하여 약 25% 이하의 QRS, PDur, PR, QTcF, 또는 이들의 임의의 조합의 증가를 포함하는 ECG 매개변수를 초래하는 것을 포함하는, 방법이 본원에 제공된다. 일부 실시양태에서, ECG 매개변수는 약 25% 이하의 심박수(HR)의 증가를 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, ECG 매개변수는 JTp의 약 25 msec 이하 감소; 및 TpTe의 약 10 msec 이하 증가 또는 변화 없음을 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, JTp는 변하지 않는다.
- [0072] 일부 실시양태에서, HR, QRS, PDur, PR, QTcF, 또는 이들의 임의의 조합의 증가는 약 0.5% 내지 약 20%이다. 일부 실시양태에서, 증가는 약 0.5%, 1.0%, 1.5%, 2.0%, 2.5%, 3.0%, 3.5%, 4.0%, 4.5%, 5.0%, 5.5%, 6.0%, 6.5%, 7.0%, 7.5%, 8.0%, 8.5%, 9.0%, 9.5%, 10%, 10.5%, 11%, 11.5%, 12%, 12.5%, 13%, 13.5%, 14%, 14.5%, 15%, 15.5%, 16%, 16.5%, 17%, 17.5%, 18%, 18.5%, 19%, 19.5%, 20%, 20.5%, 21%, 21.5%, 22%, 22.5%, 23%, 23.5%, 24%, 또는 24.5%; 또는 이들 안의 임의의 백분율 변화이다.

- [0073] 일부 실시양태에서, JTPc의 감소는 약 0.5% 내지 약 10%이다. 일부 실시양태에서, JTPc의 감소는 약 0.5%, 1.0%, 1.5%, 2.0%, 2.5%, 3.0%, 3.5%, 4.0%, 4.5%, 5.0%, 5.5%, 6.0%, 6.5%, 7.0%, 7.5%, 8.0%, 8.5%, 9.0%, 9.5%, 또는 10%; 또는 이들 안의 임의의 백분율 변화이다.
- [0074] 일부 실시양태에서, JTPc의 감소는 약 10 msec 내지 약 25 msec이다. 일부 실시양태에서, JTPc의 감소는 약 0.5 msec, 1.0 msec, 1.5 msec, 2.0 msec, 2.5 msec, 3.0 msec, 3.5 msec, 4.0 msec, 4.5 msec, 5.0 msec, 5.5 msec, 6.0 msec, 6.5 msec, 7.0 msec, 7.5 msec, 8.0 msec, 8.5 msec, 9.0 msec, 9.5 msec, 또는 10 msec; 또는 이들 안의 임의의 백분율 변화이다. 일부 실시양태에서, NMT의 JTPc 변화는 약 15 msec이다. 일부 실시양태에서, JTPc는 변하지 않는다
- [0075] 일부 실시양태에서, TpTc의 증가는 약 0.5% 내지 약 10 msec이다. 일부 실시양태에서, TpTe의 증가는 약 0.5%, 1.0%, 1.5%, 2.0%, 2.5%, 3.0%, 3.5%, 4.0%, 4.5%, 5.0%, 5.5%, 6.0%, 6.5%, 7.0%, 7.5%, 8.0%, 8.5%, 9.0%, 9.5%, 또는 10%; 또는 이들 안의 임의의 백분율 변화이다.
- [0076] 일부 실시양태에서, TpTc의 증가는 약 0.5 msec 내지 약 10 msec이다. 일부 실시양태에서, TpTe의 증가는 약 0.5 msec, 1.0 msec, 1.5 msec, 2.0 msec, 2.5 msec, 3.0 msec, 3.5 msec, 4.0 msec, 4.5 msec, 5.0 msec, 5.5 msec, 6.0 msec, 6.5 msec, 7.0 msec, 7.5 msec, 8.0 msec, 8.5 msec, 9.0 msec, 9.5 msec, 또는 10 msec; 또는 이들 안의 임의의 백분율 변화이다. 일부 실시양태에서, TpTe는 변하지 않는다.
- [0077] 일부 실시양태에서, 투여는 하기를 초래한다:
- [0078] (i) QRS, PDur, PR, 및 QTcF에서 약 25% 미만의 증가;
- [0079] (ii) JTPc에서 약 25 msec 미만의 감소 또는 변화 없음; 및/또는
- [0080] (iii) TpTe의 효과 없음 또는 증가.
- [0081] 일부 실시양태에서, 인간 대상체에서 QTcF 간격은 투여 종료 시 약 60 msec 이하로 증가한다. 일부 실시양태에서, 인간 대상체에서 QTcF 간격은 투여 종료 시 약 10 msec 내지 약 340 msec 증가한다. 일부 실시양태에서, 인간 대상체에서 QTcF 간격은 투여 종료 시 약 30 msec 내지 약 60 msec 증가한다. 일부 실시양태에서, QT 간격은 약 50 msec 이하로 증가한다. 일부 실시양태에서, QTcF 간격은 약 40 msec 이하로 증가한다. 일부 실시양태에서, QTcF 간격은 약 30 msec 이하로 증가한다. 일부 실시양태에서, QTcF 간격은 약 20 msec 이하로 증가한다. 일부 실시양태에서, QTcF 간격은 약 10 msec 이하로 증가한다.
- [0082] 일부 실시양태에서, 조성물은 조성물의 투여 후 약 20% 초과를 벗어나지 않는 QTcF 간격의 변화를 초래한다. 일부 실시양태에서, 조성물은 조성물의 투여 후 약 5% 내지 약 20%의 QTcF 간격 증가를 초래한다.
- [0083] 일부 실시양태에서, 설카르딘 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 약 20 내지 약 1000 mg(유리 염기 등가물)의 용량 범위로 투여된다. 한 실시양태에서, 설카르딘 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 약 20 내지 약 600 mg의 용량 범위로 투여된다. 한 실시양태에서, 설카르딘 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 약 60 내지 약 600 mg의 용량 범위로 투여된다. 일부 실시양태에서, 설카르딘 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 약 100 내지 약 600 mg의 용량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 설카르딘 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 약 200 내지 500 mg의 용량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 설카르딘 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 약 200 mg, 350 mg, 500 mg, 또는 600 mg의 용량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 설카르딘 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 약 200 mg의 용량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 설카르딘 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 약 350 mg의 용량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 설카르딘 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 약 500 mg의 용량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 설카르딘 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 약 100 mg 내지 약 1,000 mg의 용량 범위로 투여된다. 일부 실시양태에서, 설카르딘, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 약 100 mg 내지 약 200 mg, 약 100 mg 내지 약 300 mg, 약 100 mg 내지 약 400 mg, 약 100 mg 내지 약 500 mg, 약 100 mg 내지 약 600 mg, 약 100 mg 내지 약 700 mg, 약 100 mg 내지 약 800 mg, 약 100 mg 내지 약 900 mg, 약 100 mg 내지 약 1,000 mg, 약 200 mg 내지 약 300 mg, 약 200 mg 내지 약 400 mg, 약 200 mg 내지 약 500 mg, 약 200 mg 내지 약 600 mg, 약 200 mg 내지 약 700 mg, 약 200 mg 내지 약 800 mg, 약 200 mg 내지 약 900 mg, 약 200 mg 내지 약 1,000 mg, 약 300 mg 내지 약 400 mg, 약 300 mg 내지 약 500 mg, 약 300 mg 내지 약 600 mg, 약 300 mg 내지 약 700 mg, 약 300 mg 내지 약 800 mg, 약 300 mg 내지 약 900 mg, 약 300 mg 내지 약 1,000 mg, 약 400 mg 내지 약 500 mg, 약 400 mg 내지 약 600 mg, 약 400 mg 내지 약 700 mg, 약 400 mg 내지 약 800 mg, 약 400 mg 내지 약 900 mg, 약 400 mg 내지 약 1,000 mg, 약 500 mg 내지 약 600 mg, 약 500 mg 내지 약

700 mg, 약 500 mg 내지 약 800 mg, 약 500 mg 내지 약 900 mg, 약 500 mg 내지 약 1,000 mg, 약 600 mg 내지 약 700 mg, 약 600 mg 내지 약 800 mg, 약 600 mg 내지 약 900 mg, 약 600 mg 내지 약 1,000 mg, 약 700 mg 내지 약 800 mg, 약 700 mg 내지 약 900 mg, 약 700 mg 내지 약 1,000 mg, 약 800 mg 내지 약 900 mg, 약 800 mg 내지 약 1,000 mg, 또는 약 900 mg 내지 약 1,000 mg의 용량 범위로 투여된다.

[0084] 일부 실시양태에서, 설카르딘 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 약 100 mg, 약 200 mg, 약 300 mg, 약 400 mg, 약 500 mg, 약 600 mg, 약 700 mg, 약 800 mg, 약 900 mg, 또는 약 1,000 mg의 용량 범위로 투여된다. 일부 실시양태에서, 설카르딘 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 적어도 약 100 mg, 약 200 mg, 약 300 mg, 약 400 mg, 약 500 mg, 약 600 mg, 약 700 mg, 약 800 mg, 또는 약 900 mg의 용량 범위로 투여된다. 일부 실시양태에서, 설카르딘 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 최대 약 200 mg, 약 300 mg, 약 400 mg, 약 500 mg, 약 600 mg, 약 700 mg, 약 800 mg, 약 900 mg, 또는 약 1,000 mg의 용량 범위로 투여된다.

[0085] 또 다른 양상에서, 심방 세동(AF)을 치료하는 방법으로서, 이를 필요로 하는 인간 대상체에게 설카르딘 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 약 200 mg, 350 mg, 500 mg, 또는 600 mg의 용량으로 비경구 투여하는 것을 포함하는, 방법이 본원에 제공된다. 일부 실시양태에서, 설카르딘 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물은 약 200 mg의 용량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 설카르딘 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물은 약 350 mg의 용량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 설카르딘 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물은 약 500 mg의 용량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 설카르딘 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물은 약 600 mg의 용량으로 투여된다.

[0086] 설카르딘 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 투여는 PK/PD 매개변수 변화를 특징으로 한다. 설카르딘은 정맥 내 주입의 종료 시간과 대략 동등한 비교적 짧은 Tmax 이내에 또는 다른 비경구 경로의 경우 30 min에 용량 비례 Cmax를 포함하는 혈장 프로파일을 초래한다. 이는 혈장으로부터 화합물의 급격한 감소로 이어진다. 일부 실시양태에서, 설카르딘의 혈장 농도는 투여 후 약 1 시간 이내에 적어도 75% 감소한다.

[0087] 또 다른 실시양태에서, 심방 세동(AF) 또는 심방 조동을 치료하는 방법으로서, 이를 필요로 하는 인간 대상체에게 설카르딘 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하고, 여기서 설카르딘의 양은 약 2.0 시간 미만의, 설카르딘의 혈장 농도의 Tmax를 달성하기에 충분한, 방법이 본원에 제공된다. 일부 실시양태에서, 설카르딘의 양은 약 0.5 내지 약 2.0 시간의 설카르딘의 혈장 농도의 Tmax를 달성하기에 충분하다.

[0088] 일부 실시양태에서, ECG 변화는 약 Tmax, 또는 그 전에 발생한다. 일부 실시양태에서, ECG 변화는 Tmax 이전에 또는 Tmax에 근접하여 발생한다.

[0089] 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 조성물을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 방법으로서, 이에 의해 화합물(설카르딘)은 200 mg의 화합물의 투여 후에, 투여 후 약 0.5 시간에 약 1,000 ng/mL 내지 약 2,000 ng/mL의 대상체에서 화합물(설카르딘)에 대한 산술 평균 Cmax, 및 투여 후 약 1.0 시간에 Cmax의 최대 25%를 특징으로 하는 평균 혈장 프로파일을 초래하는, 방법이 본원에 제공된다.

[0090] 일부 실시양태에서, 설카르딘 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함하는 약학 조성물을 투여하는 방법으로서, 조성물은 200 mg의 조성물 투여 후에, 투여 후 약 0.5 시간에 적어도 약 1,500 ng/mL의 대상체에서 화합물에 대한 Cmax, 및 투여 후 1.0 시간에 Cmax의 최대 25%를 특징으로 하는 산술 평균 혈장 프로파일을 초래하는, 방법이 본원에 제공된다.

[0091] 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 조성물을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 방법으로서, 이에 의해 화합물(설카르딘)은 350 mg의 조성물의 투여 후에, 투여 후 약 0.5 시간에 약 2,000 ng/mL 내지 약 3,000 ng/mL의 대상체에서 화합물에 대한 Cmax, 및 투여 후 약 1.0 시간에 Cmax의 최대 25%를 특징으로 하는 산술 평균 혈장 프로파일을 초래하는, 방법이 본원에 제공된다.

[0092] 한 실시양태에서, 설카르딘 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함하는 약학 조성물을 투여하는 방법으로서, 조성물은 350 mg의 화합물(설카르딘) 투여 후에, 투여 후 약 0.5 시간에 적어도 약 3,000 ng/mL의 대상체에서 화합물에 대한 Cmax, 및 투여 후 약 1.0 시간에 Cmax의 최대 25%를 특징으로 하는 산술 평균 혈장 프로파일을 초래하는, 방법이 본원에 제공된다.

[0093] 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 조성물을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 방법으로서, 이에 의해 화합물(설카르딘)은 500 mg의 화합물(설카르딘)의 투여 후에, 투여 후 약 0.5 시간에 약 4,000 ng/mL 내지 약 5,000 ng/mL의 대상체에서 화합물(설카르딘)에 대한 Cmax, 및 투여 후 약 1.0 시간에 Cmax의 최대 25%를 특징으로

로 하는 산술 평균 혈장 프로파일을 초래하는, 방법이 본원에 제공된다.

- [0094] 한 실시양태에서, 설카르딘 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함하는 약학 조성물을 투여하는 방법으로서, 화합물(설카르딘)은 500 mg의 화합물의 투여 후에, 투여 후 약 0.5 시간에 적어도 약 4,000 ng/mL의 대상체에서 화합물(설카르딘)에 대한 Cmax, 및 투여 후 약 1.0 시간에 Cmax의 최대 25%를 특징으로 하는 산술 평균 혈장 프로파일을 초래하는, 방법이 본원에 제공된다.
- [0095] 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 조성물을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 방법으로서, 이에 의해 화합물(설카르딘)은 600 mg의 화합물의 투여 후에, 투여 후 약 0.5 시간에 약 5,000 ng/mL 내지 약 6,000 ng/mL의 대상체에서 화합물(설카르딘)에 대한 Cmax, 및 투여 후 약 1.0 시간에 Cmax의 최대 25%를 특징으로 하는 산술 평균 혈장 프로파일을 초래하는, 방법이 본원에 제공된다.
- [0096] 일부 실시양태에서, 설카르딘 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함하는 약학 조성물을 투여하는 방법으로서, 화합물(설카르딘)은 600 mg의 화합물(설카르딘) 투여 후에, 투여 후 약 0.5 시간에 적어도 약 5,500 ng/mL의 대상체에서 화합물에 대한 Cmax, 및 투여 후 약 1.0 시간에 Cmax의 최대 25%를 특징으로 하는 산술 평균 혈장 프로파일을 초래하는, 방법이 본원에 제공된다.
- [0097] 일부 실시양태에서, 설카르딘 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함하는 약학 조성물을 투여하는 방법으로서, 화합물(설카르딘)은 200 mg의 화합물의 투여 후에, 투여 후 약 0.5 시간에 적어도 약 1,200 ng.h/mL의 대상체에서 화합물에 대한 AUC를 특징으로 하는 산술 평균 혈장 프로파일을 초래하는, 방법이 본원에 제공된다.
- [0098] 일부 실시양태에서, 설카르딘 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함하는 약학 조성물을 투여하는 방법으로서, 화합물(설카르딘)은 350 mg의 화합물의 투여 후에, 투여 후 약 0.5 시간에 적어도 약 2,800 ng.h/mL의 대상체에서 화합물에 대한 AUC를 특징으로 하는 산술 평균 혈장 프로파일을 초래하는, 방법이 본원에 제공된다.
- [0099] 일부 실시양태에서, 설카르딘 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함하는 약학 조성물을 투여하는 방법으로서, 화합물(설카르딘)은 500 mg의 화합물의 투여 후에, 투여 후 약 0.5 시간에 적어도 약 4,000 ng.h/mL의 대상체에서 화합물에 대한 AUC를 특징으로 하는 산술 평균 혈장 프로파일을 초래하는, 방법이 본원에 제공된다.
- [0100] 일부 실시양태에서, 설카르딘 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함하는 약학 조성물을 투여하는 방법으로서, 화합물(설카르딘)은 600 mg의 화합물의 투여 후에, 투여 후 약 0.5 시간에 적어도 약 5,200 ng.h/mL의 대상체에서 화합물에 대한 AUC를 특징으로 하는 산술 평균 혈장 프로파일을 초래하는, 방법이 본원에 제공된다.
- [0101] 일부 실시양태에서, Tmax는 약 30 분이다.
- [0102] 한 실시양태에서, 설카르딘 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 약 60 mg 내지 약 800 mg의 용량으로 투여된다. 한 실시양태에서, 설카르딘 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 약 180 mg 내지 약 800 mg의 용량으로 투여된다. 한 실시양태에서, 설카르딘 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 약 360 mg 내지 약 800 mg의 용량으로 투여된다. 한 실시양태에서, 설카르딘 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 약 400 mg 내지 약 800 mg의 용량으로 투여된다. 한 실시양태에서, 설카르딘 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 약 450 mg 내지 약 750 mg의 용량으로 투여된다. 한 실시양태에서, 설카르딘 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 약 500 mg 내지 약 700 mg의 용량으로 투여된다. 한 실시양태에서, 설카르딘 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 약 550 mg 내지 약 650 mg의 용량으로 투여된다. 한 실시양태에서, 설카르딘 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 약 600 mg의 용량으로 투여된다.
- [0103] 한 실시양태에서, 설카르딘 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 약 60 mg 이상의 용량으로 투여된다. 한 실시양태에서, 설카르딘 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 약 180 mg 이상의 용량으로 투여된다. 한 실시양태에서, 설카르딘 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 약 360 mg 이상의 용량으로 투여된다. 한 실시양태에서, 설카르딘 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 약 400 mg 이상의 용량으로 투여된다. 한 실시양태에서, 설카르딘 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 약 450 mg 이상의 용량으로 투여된다. 한 실시양태에서, 설카르딘 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 약 500 mg 이상의 용량으로 투여된다. 한 실시양태에서, 설카르딘 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 약 550 mg 이상의 용량으로 투여된다. 한 실시양태에서, 설카르딘 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 약 600 mg 이상의 용량으로 투여된다. 한 실시양태에서, 설카르딘 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 약 650 mg 이상의 용량으로 투여된다. 한 실시양태에서, 설카르딘 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 약 700 mg 이상의 용량으로 투여된다. 한 실시양태에서, 설카르딘 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 약 750 mg 이상의 용량으로 투여된다. 한 실시양태에서, 설카르딘 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 약 800 mg 이상

의 용량으로 투여된다.

- [0104] 한 실시양태에서, 설카르딘 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 약 60 mg의 용량으로 투여된다. 한 실시양태에서, 설카르딘 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 약 180 mg의 용량으로 투여된다. 한 실시양태에서, 설카르딘 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 약 360 mg의 용량으로 투여된다. 한 실시양태에서, 설카르딘 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 약 400 mg의 용량으로 투여된다. 한 실시양태에서, 설카르딘 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 약 450 mg의 용량으로 투여된다. 한 실시양태에서, 설카르딘 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 약 500 mg의 용량으로 투여된다. 한 실시양태에서, 설카르딘 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 약 550 mg의 용량으로 투여된다. 한 실시양태에서, 설카르딘 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 약 600 mg의 용량으로 투여된다. 한 실시양태에서, 설카르딘 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 약 650 mg의 용량으로 투여된다.
- [0105] 한 실시양태에서, 설카르딘의 투여량은 또한 약 60 mg, 약 70 mg, 약 80 mg, 약 90 mg, 약 100 mg, 약 110 mg, 약 120 mg, 약 130 mg, 약 140 mg, 약 150 mg, 약 160 mg, 약 170 mg, 약 180 mg, 약 190 mg, 약 200 mg, 약 210 mg, 약 220 mg, 약 230 mg, 약 240 mg, 약 250 mg, 약 260 mg, 약 270 mg, 약 280 mg, 약 290 mg, 약 300 mg, 약 310 mg, 약 320 mg, 약 330 mg, 약 340 mg, 약 350 mg, 약 360 mg, 약 370 mg, 약 380 mg, 약 390 mg, 약 400 mg, 약 410 mg, 420 mg, 430 mg, 440 mg, 450 mg, 460 mg, 470 mg, 480 mg, 490 mg, 500 mg, 510 mg, 520 mg, 530 mg, 540 mg, 550 mg, 560 mg, 570 mg, 580 mg, 590 mg, 및 이들 사이의 투여량을 포함할 수 있다. 투여량은 또한 약 610 mg, 620 mg, 630 mg, 640 mg, 650 mg, 660 mg, 670 mg, 680 mg, 690 mg, 700 mg, 710 mg, 720 mg, 730 mg, 740 mg, 750 mg, 760 mg, 770 mg, 780 mg, 790 mg, 800 mg, 및 이들 사이의 투여량을 포함할 수 있다. 설카르딘의 투여량은 또한 이러한 투여량이 안전하기도 하고 의도된 효과를 갖기도 하는 둘 모두인 것으로 입증될 수 있는 경우 약 850 mg, 900 mg, 950 mg 및 1,000 mg을 포함할 수 있다.
- [0106] 한 실시양태에서, 설카르딘 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 약 200 mg, 350 mg, 500 mg 또는 약 600 mg의 용량, 및 이들 사이의 투여량으로 투여된다. 한 실시양태에서, 설카르딘 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 약 200 mg의 용량으로 투여된다. 한 실시양태에서, 설카르딘 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 약 350 mg의 용량으로 투여된다. 한 실시양태에서, 설카르딘 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 약 500 mg의 용량으로 투여된다. 한 실시양태에서, 설카르딘 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 약 600 mg의 용량으로 투여된다.
- [0107] 일부 실시양태에서, 설카르딘 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이 투여된다. 일부 실시양태에서, 설카르딘 설 페이트가 투여된다. 일부 실시양태에서, 설카르딘 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 비경구 투여에 의해 투여된다. 일부 실시양태에서, 비경구 투여는 정맥내 주입, 또는 근육내 또는 피하 주사이다. 일부 실시양태에서, 설카르딘 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 정맥내 주입에 의해 투여된다. 일부 실시양태에서, 설카르딘 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 근육내 주사에 의해 투여된다. 일부 실시양태에서, 설카르딘 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 경구 투여된다.
- [0108] 일부 실시양태에서, 설카르딘 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 약 50 mg/mL의 농도로 용액으로서 투여된다. 일부 실시양태에서, 용액은 약 8 mg/ml 이하로 희석되어 약 200 내지 500 mg 용량을 50 ml의 부피로 환자에게 전달한다.
- [0109] 일부 실시양태에서, 설카르딘 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 약 15 분 내지 약 2 시간의 기간에 걸쳐 투여된다. 일부 실시양태에서, 설카르딘 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 약 30 분 내지 약 1 시간의 기간에 걸쳐 투여된다. 일부 실시양태에서, 설카르딘 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 약 1 시간 미만의 기간에 걸쳐 투여된다. 일부 실시양태에서, 설카르딘 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 약 30 분의 기간에 걸쳐 투여된다. 일부 실시양태에서, 설카르딘 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 약 15 분의 기간에 걸쳐 투여된다.
- [0110] 일부 실시양태에서, 설카르딘 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 부정맥 또는 심박수 또는 혈압의 임상적으로 유의한 변화를 일으키지 않으면서 정상 동 리듬을 초래하는 속도로 투여된다. 일부 실시양태에서, 설카르딘 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 부정맥 또는 심박수 또는 혈압에서 임상적으로 유의한 변화를 초래하지 않는 비율로 투여된다. 일부 실시양태에서, 방법은 확장기 및/또는 수축기 혈압을 25% 이하로 증가시키거나 감소시킨다. 일부 실시양태에서, 방법은 제2도 또는 제3도 방실 차단을 유도하지 않는다.
- [0111] 일부 실시양태에서, 설카르딘 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 대략 증상의 발병 후부터 투여된다. 일부 실시양태에서, 설카르딘 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 증상의 발병 후 약 15 분 내지 약 72 시간에 투여된다. 일부 실시양태에서, 설카르딘 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 증상의 발병 후 약 72 시간 이내에 투여된다. 일부 실시양태에서, 설카르딘 또는 이의 염은 항응고에 대한 필요 없이 투여된다. 일부 실시양태에서, 설

카르딘 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 항응고에 대한 필요 없이 증상의 발병 후 약 7 일 미만 이후에 투여된다. 일부 실시양태에서, 설카르딘 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 증상의 발병 후 약 72 시간 이후 및 항응고 요법 이후에 투여된다.

[0112] 상기 실시양태에서, 기재된 ECG 매개변수 변화는 주어진 환자에서 설카르딘 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 평균 혈장 농도 및/또는 평균 혈장 노출(AUC)의 수준에 의존적일 수 있다. 일부 실시양태에서, 주어진 환자에서 설카르딘 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 평균 혈장 농도 및/또는 평균 혈장 노출(AUC)의 수준은 약 1,000 ng.h/mL 내지 약 10,000 ng.h/mL이다. 일부 실시양태에서, 주어진 환자에서 설카르딘 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 평균 혈장 농도 및/또는 평균 혈장 노출(AUC)의 수준은 약 1,000 ng.h/mL 내지 약 2,000 ng.h/mL, 약 1,000 ng.h/mL 내지 약 3,000 ng.h/mL, 약 1,000 ng.h/mL 내지 약 4,000 ng.h/mL, 약 1,000 ng.h/mL 내지 약 5,000 ng.h/mL, 약 1,000 ng.h/mL 내지 약 6,000 ng.h/mL, 약 1,000 ng.h/mL 내지 약 7,000 ng.h/mL, 약 1,000 ng.h/mL 내지 약 8,000 ng.h/mL, 약 1,000 ng.h/mL 내지 약 9,000 ng.h/mL, 약 1,000 ng.h/mL 내지 약 10,000 ng.h/mL, 약 2,000 ng.h/mL 내지 약 3,000 ng.h/mL, 약 2,000 ng.h/mL 내지 약 4,000 ng.h/mL, 약 2,000 ng.h/mL 내지 약 5,000 ng.h/mL, 약 2,000 ng.h/mL 내지 약 6,000 ng.h/mL, 약 2,000 ng.h/mL 내지 약 7,000 ng.h/mL, 약 2,000 ng.h/mL 내지 약 8,000 ng.h/mL, 약 2,000 ng.h/mL 내지 약 9,000 ng.h/mL, 약 2,000 ng.h/mL 내지 약 10,000 ng.h/mL, 약 3,000 ng.h/mL 내지 약 4,000 ng.h/mL, 약 3,000 ng.h/mL 내지 약 5,000 ng.h/mL, 약 3,000 ng.h/mL 내지 약 6,000 ng.h/mL, 약 3,000 ng.h/mL 내지 약 7,000 ng.h/mL, 약 3,000 ng.h/mL 내지 약 8,000 ng.h/mL, 약 3,000 ng.h/mL 내지 약 9,000 ng.h/mL, 약 3,000 ng.h/mL 내지 약 10,000 ng.h/mL, 약 4,000 ng.h/mL 내지 약 5,000 ng.h/mL, 약 4,000 ng.h/mL 내지 약 6,000 ng.h/mL, 약 4,000 ng.h/mL 내지 약 7,000 ng.h/mL, 약 4,000 ng.h/mL 내지 약 8,000 ng.h/mL, 약 4,000 ng.h/mL 내지 약 9,000 ng.h/mL, 약 4,000 ng.h/mL 내지 약 10,000 ng.h/mL, 약 5,000 ng.h/mL 내지 약 6,000 ng.h/mL, 약 5,000 ng.h/mL 내지 약 7,000 ng.h/mL, 약 5,000 ng.h/mL 내지 약 8,000 ng.h/mL, 약 5,000 ng.h/mL 내지 약 9,000 ng.h/mL, 약 5,000 ng.h/mL 내지 약 10,000 ng.h/mL, 약 6,000 ng.h/mL 내지 약 7,000 ng.h/mL, 약 6,000 ng.h/mL 내지 약 8,000 ng.h/mL, 약 6,000 ng.h/mL 내지 약 9,000 ng.h/mL, 약 6,000 ng.h/mL 내지 약 10,000 ng.h/mL, 약 7,000 ng.h/mL 내지 약 8,000 ng.h/mL, 약 7,000 ng.h/mL 내지 약 9,000 ng.h/mL, 약 7,000 ng.h/mL 내지 약 10,000 ng.h/mL, 약 8,000 ng.h/mL 내지 약 9,000 ng.h/mL, 약 8,000 ng.h/mL 내지 약 10,000 ng.h/mL, 또는 약 9,000 ng.h/mL 내지 약 10,000 ng.h/mL이다. 일부 실시양태에서, 주어진 환자에서 설카르딘 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 평균 혈장 농도 및/또는 평균 혈장 노출(AUC)의 수준은 약 1,000 ng.h/mL, 약 2,000 ng.h/mL, 약 3,000 ng.h/mL, 약 4,000 ng.h/mL, 약 5,000 ng.h/mL, 약 6,000 ng.h/mL, 약 7,000 ng.h/mL, 약 8,000 ng.h/mL, 약 9,000 ng.h/mL, 또는 약 10,000 ng.h/mL이다. 일부 실시양태에서, 주어진 환자에서 설카르딘 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 평균 혈장 농도 및/또는 평균 혈장 노출(AUC)의 수준은 적어도 약 1,000 ng.h/mL, 약 2,000 ng.h/mL, 약 3,000 ng.h/mL, 약 4,000 ng.h/mL, 약 5,000 ng.h/mL, 약 6,000 ng.h/mL, 약 7,000 ng.h/mL, 약 8,000 ng.h/mL, 또는 약 9,000 ng.h/mL이다. 일부 실시양태에서, 주어진 환자에서 설카르딘 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 평균 혈장 농도 및/또는 평균 혈장 노출(AUC)의 수준은 최대 약 2,000 ng.h/mL, 약 3,000 ng.h/mL, 약 4,000 ng.h/mL, 약 5,000 ng.h/mL, 약 6,000 ng.h/mL, 약 7,000 ng.h/mL, 약 8,000 ng.h/mL, 약 9,000 ng.h/mL, 또는 약 10,000 ng.h/mL이다.

[0113] 일부 실시양태에서, 주어진 환자에서 설카르딘 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 평균 혈장 농도 및/또는 평균 혈장 노출(AUC)의 수준은 약 1,000 ng.h/mL 내지 약 6,500 ng.h/mL이다. 일부 실시양태에서, 주어진 환자에서 설카르딘 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 평균 혈장 농도 및/또는 평균 혈장 노출(AUC)의 수준은 약 1,000 ng.h/mL 내지 약 1,500 ng.h/mL, 약 1,000 ng.h/mL 내지 약 2,000 ng.h/mL, 약 1,000 ng.h/mL 내지 약 2,500 ng.h/mL, 약 1,000 ng.h/mL 내지 약 3,000 ng.h/mL, 약 1,000 ng.h/mL 내지 약 3,500 ng.h/mL, 약 1,000 ng.h/mL 내지 약 4,000 ng.h/mL, 약 1,000 ng.h/mL 내지 약 4,500 ng.h/mL, 약 1,000 ng.h/mL 내지 약 5,000 ng.h/mL, 약 1,000 ng.h/mL 내지 약 5,500 ng.h/mL, 약 1,000 ng.h/mL 내지 약 6,000 ng.h/mL, 약 1,000 ng.h/mL 내지 약 6,500 ng.h/mL, 약 1,500 ng.h/mL 내지 약 2,000 ng.h/mL, 약 1,500 ng.h/mL 내지 약 2,500 ng.h/mL, 약 1,500 ng.h/mL 내지 약 3,000 ng.h/mL, 약 1,500 ng.h/mL 내지 약 3,500 ng.h/mL, 약 1,500 ng.h/mL 내지 약 4,000 ng.h/mL, 약 1,500 ng.h/mL 내지 약 4,500 ng.h/mL, 약 1,500 ng.h/mL 내지 약 5,000 ng.h/mL, 약 1,500 ng.h/mL 내지 약 5,500 ng.h/mL, 약 1,500 ng.h/mL 내지 약 6,000 ng.h/mL, 약 1,500 ng.h/mL 내지 약 6,500 ng.h/mL, 약 2,000 ng.h/mL 내지 약 2,500 ng.h/mL, 약 2,000 ng.h/mL 내지 약 3,000 ng.h/mL, 약 2,000 ng.h/mL 내지 약 3,500 ng.h/mL, 약 2,000 ng.h/mL 내지 약 4,000 ng.h/mL, 약 2,000 ng.h/mL 내지 약 4,500 ng.h/mL, 약 2,000 ng.h/mL 내지 약 5,000 ng.h/mL, 약 2,000 ng.h/mL 내지 약 5,500 ng.h/mL, 약 2,000 ng.h/mL 내지 약 6,000 ng.h/mL, 약 2,000 ng.h/mL 내지 약 6,500 ng.h/mL, 약

시양태에서, 주어진 환자에서 설카르딘 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 평균 혈장 농도 및/또는 평균 혈장 노출(AUC)의 수준은 최대 약 200 ng.h/mL, 약 300 ng.h/mL, 약 400 ng.h/mL, 약 500 ng.h/mL, 약 600 ng.h/mL, 약 700 ng.h/mL, 약 800 ng.h/mL, 약 900 ng.h/mL, 또는 약 1,000 ng.h/mL이다.

[0115] 일부 실시양태에서, 주어진 환자에서 설카르딘 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 평균 혈장 농도 및/또는 평균 혈장 노출(AUC)의 수준은, 상기 구현된 바와 같이, T_{max}, 또는 그 전에 도달된다. 일부 실시양태에서, 주어진 환자에서 설카르딘 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 평균 혈장 농도 및/또는 평균 혈장 노출(AUC)의 수준은, 상기 구현된 바와 같이, 약 5% T_{max} 내지 약 95% T_{max}에 달성된다. 일부 실시양태에서, 주어진 환자에서 설카르딘 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 평균 혈장 농도 및/또는 평균 혈장 노출(AUC)의 수준은, 상기 구현된 바와 같이, 약 5% T_{max} 내지 약 10% T_{max}, 약 5% T_{max} 내지 약 20% T_{max}, 약 5% T_{max} 내지 약 30% T_{max}, 약 5% T_{max} 내지 약 40% T_{max}, 약 5% T_{max} 내지 약 50% T_{max}, 약 5% T_{max} 내지 약 60% T_{max}, 약 5% T_{max} 내지 약 70% T_{max}, 약 5% T_{max} 내지 약 80% T_{max}, 약 5% T_{max} 내지 약 90% T_{max}, 약 5% T_{max} 내지 약 95% T_{max}, 약 10% T_{max} 내지 약 20% T_{max}, 약 10% T_{max} 내지 약 30% T_{max}, 약 10% T_{max} 내지 약 40% T_{max}, 약 10% T_{max} 내지 약 50% T_{max}, 약 10% T_{max} 내지 약 60% T_{max}, 약 10% T_{max} 내지 약 70% T_{max}, 약 10% T_{max} 내지 약 80% T_{max}, 약 10% T_{max} 내지 약 90% T_{max}, 약 10% T_{max} 내지 약 95% T_{max}, 약 20% T_{max} 내지 약 30% T_{max}, 약 20% T_{max} 내지 약 40% T_{max}, 약 20% T_{max} 내지 약 50% T_{max}, 약 20% T_{max} 내지 약 60% T_{max}, 약 20% T_{max} 내지 약 70% T_{max}, 약 20% T_{max} 내지 약 80% T_{max}, 약 20% T_{max} 내지 약 90% T_{max}, 약 20% T_{max} 내지 약 95% T_{max}, 약 30% T_{max} 내지 약 40% T_{max}, 약 30% T_{max} 내지 약 50% T_{max}, 약 30% T_{max} 내지 약 60% T_{max}, 약 30% T_{max} 내지 약 70% T_{max}, 약 30% T_{max} 내지 약 80% T_{max}, 약 30% T_{max} 내지 약 90% T_{max}, 약 30% T_{max} 내지 약 95% T_{max}, 약 40% T_{max} 내지 약 50% T_{max}, 약 40% T_{max} 내지 약 60% T_{max}, 약 40% T_{max} 내지 약 70% T_{max}, 약 40% T_{max} 내지 약 80% T_{max}, 약 40% T_{max} 내지 약 90% T_{max}, 약 40% T_{max} 내지 약 95% T_{max}, 약 50% T_{max} 내지 약 60% T_{max}, 약 50% T_{max} 내지 약 70% T_{max}, 약 50% T_{max} 내지 약 80% T_{max}, 약 50% T_{max} 내지 약 90% T_{max}, 약 50% T_{max} 내지 약 95% T_{max}, 약 60% T_{max} 내지 약 70% T_{max}, 약 60% T_{max} 내지 약 80% T_{max}, 약 60% T_{max} 내지 약 90% T_{max}, 약 60% T_{max} 내지 약 95% T_{max}, 약 70% T_{max} 내지 약 80% T_{max}, 약 70% T_{max} 내지 약 90% T_{max}, 약 70% T_{max} 내지 약 95% T_{max}, 약 80% T_{max} 내지 약 90% T_{max}, 약 80% T_{max} 내지 약 95% T_{max}, 또는 약 90% T_{max} 내지 약 95% T_{max}에 달성된다. 일부 실시양태에서, 주어진 환자에서 설카르딘 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 평균 혈장 농도 및/또는 평균 혈장 노출(AUC)의 수준은, 상기 구현된 바와 같이, 적어도 약 5% T_{max}, 약 10% T_{max}, 약 20% T_{max}, 약 30% T_{max}, 약 40% T_{max}, 약 50% T_{max}, 약 60% T_{max}, 약 70% T_{max}, 약 80% T_{max}, 약 90% T_{max}, 또는 약 95% T_{max}에 달성된다. 일부 실시양태에서, 주어진 환자에서 설카르딘 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 평균 혈장 농도 및/또는 평균 혈장 노출(AUC)의 수준은, 상기 구현된 바와 같이, 최대 약 10% T_{max}, 약 20% T_{max}, 약 30% T_{max}, 약 40% T_{max}, 약 50% T_{max}, 약 60% T_{max}, 약 70% T_{max}, 약 80% T_{max}, 약 90% T_{max}, 또는 약 95% T_{max}에 달성된다.

[0116] 일부 실시양태에서, AF는 급성 AF이다.

[0117] 일부 실시양태에서, AF는 발작성 AF이다.

[0118] 일부 실시양태에서, AF는 재발성 AF이다.

[0119] 일부 실시양태에서, 치료는 심방 조동을 위한 것이다.

[0120] **실시예**

[0121] 본 개시내용의 양상들은 하기 실시예들에 비추어 더 이해될 수 있는데, 이를 어떤 식으로든 본 개시내용의 범위를 제한하는 것으로 해석하여서는 안된다.

[0122] **약어**

[0123] AE 유해 사례

[0124] AF 심방 세동

[0125] 최근 발병의 AF 환자에 의해 보고되거나 심전도(ECG)에 의해 임상적으로 진단된 바와 같이, 투여 시점에 2 내지 72 시간의 기간으로 진행되는, 심방 세동의 에피소드. 에피소드는 새로 발병한 AF를 갖는 환자에서 처음 알려진

사례일 수 있거나 이는 발작성 AF를 갖는 환자에서 재발성 사례일 수 있다.

- [0126] APA 활동 전위의 진폭
- [0127] APD 활동 전위 기간
- [0128] AUC 혈장 농도-시간 곡선하 면적
- [0129] AUC(0-24) 투여 후 시간 0으로부터 24 시간까지의 혈장 농도-시간 곡선하 면적
- [0130] AUC(0-inf) 무한대로 외삽된 시간 0으로부터의 혈장 농도-시간 곡선하 면적
- [0131] AUC(0-last) 시간 0으로부터 마지막 정량 가능한 농도까지의 혈장 농도-시간 곡선하 면적
- [0132] BP 혈압
- [0133] BPM 분당 박동수
- [0134] CE 농도 효과
- [0135] CI 신뢰 구간
- [0136] CL 총 청소율
- [0137] CLr 신장 청소율
- [0138] Cmax 최대 관찰 혈장 농도
- [0139] CV% 변동 계수 퍼센트
- [0140] CYP2D6 시토크롬 P450 2D6
- [0141] ECG 심전도
- [0142] EF 박출률
- [0143] HF 심부전
- [0144] IV 정맥내
- [0145] LVEF 좌심실 박출률
- [0146] MI 심근경색
- [0147] MRT 평균 체류 시간
- [0148] msec 밀리초
- [0149] PCI 경피 관상동맥 중재술
- [0150] PK 약동학
- [0151] PVC 조기 심실 수축
- [0152] QRS PR 간격의 끝에서 S 파의 끝까지의 간격
- [0153] QTc 보정 QT 간격
- [0154] QTcF 프리데리시아(Fridericia)의 공식을 사용하여 심박수에 대해 보정된 QT 간격
- [0155] SD 표준 편차
- [0156] SR 동 리듬
- [0157] $t_{1/2}$ 겔보기 제거 반감기
- [0158] TdP 다형성 심실 빈맥
- [0159] Tmax 최대 관찰 혈장 농도 달성 시간

[0160] Vmax 최대 탈분극 속도

[0161] 실시예 1 - 설카르딘의 투여

[0162] HBI-3000(설카르딘 설페이트)을 [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov) 식별자: NCT03397641에 제공된 프로토콜에 따라 인간 대상 체에게 투여하였다. 해당 프로토콜은 그 전체가 참조로 본원에 포함된다.

[0163] **배경:** HBI-3000은 최근 발병한 심방 세동(AF)의 전환을 위해 개발된 $I_{Na-Peak}$, $I_{Na-Late}$, $I_{Ca,L}$ 및 I_{Kr} 에 대한 비교적 균형 잡힌 시험관내 억제 효과를 갖는 다중 이온 채널 차단제이다.

[0164] **목적:** 건강한 대상체에서 정맥내(IV) HBI-3000의 1상 단일 상승 용량 시험의 안전성, 내약성, 약동학 및 심전도(ECG) 결과가 본원에 제공된다. 선택된 ECG 매개변수 및 약어는 표 1에 나타나 있다.

[0165] **표 1:** ECG 매개변수 및 약어.

매개변수	ECG 변수	기준선 보정 ECG 변수 (Δ ECG)	기준선 및 통합된 플라시보 보정 ECG 변수 ($\Delta\Delta$ ECG)
심박수, bpm	HR	Δ HR	$\Delta\Delta$ HR
PR 간격, msec	PR	Δ PR	$\Delta\Delta$ PR
P-파 지속시간, msec	PDur	Δ PDur	$\Delta\Delta$ PDur
QRS 간격, msec	QRS	Δ QRS	$\Delta\Delta$ QRS
프리테리시아-보정 QT 간격, msec	QTcF	Δ QTcF	$\Delta\Delta$ QTcF
J 내지 T 피크 간격, msec	JTp	Δ JTp	$\Delta\Delta$ JTp
T 피크 내지 T 종말점 간격, msec	TpTe	Δ TpTe	$\Delta\Delta$ TpTe

[0166]

[0167] **방법:** HBI-3000 또는 플라시보(6:2)의 단일 상승 iv 용량(표 2) 5개 중 1개를 받도록 47명의 대상체를 8명의 대상체의 6개 코호트로 무작위로 나누고, 2개의 코호트는 600 mg 용량을 받았다. HBI-3000의 용량은 20 mg(코호트 A), 60 mg(코호트 B), 180 mg(코호트 C), 360 mg(코호트 D), 내지 600 mg(코호트 E 및 F) 범위였다. 약물은 동결건조된 분말이었고, 50 ml/ml로 재구성된 다음 30분에 걸쳐 50 mL 용액으로서 정맥내 주입을 통해 전달하기 위해 식염수로 희석되었다.

[0168] 연속적인 12-리드 홀터 ECG 데이터를 기준선 및 이후 11 개의 시점에서 기록하였다. 평균 기준선 및 플라시보 차감($\Delta\Delta$) ECG 간격(QTcF, HR, PR, QRS 및 P파 지속 시간[PDur]) 및 T파 세그먼트(J 내지 T 피크[JTp] 및 T 피크 내지 T 종말점[TpTe])를 각 용량에 대한 Cmax에서 계산하였다.

[0169] **결과:** HBI-3000은 용량 제한 유해 사례 또는 부정맥이 관찰되지 않고 잘 용인되었다.

[0170] 표 2는 혼합 효과 모델링에 의해 예측된 바와 같은, 각 용량에 대한 Cmax에서의 ECG 데이터를 요약한 것이다. HBI-3000은 모든 ECG 매개변수에서 용량 비례 변화를 유도하였다. QRS 및 PDur의 증가는 $I_{Na-Peak}$ 차단과 일치한다. PR 간격의 증가는 PDur의 증가 그리고 $I_{Na-Peak}$ 와 $I_{Ca,L}$ 의 억제 둘 모두와 일치한다. TpTe의 연장은 I_{Kr} 차단과 일치하는데, 이것은 분리된 상태에서 JTp도 연장시킬 것으로 예상된다. JTp의 관찰된 용량 관련 감소는 $I_{Na-Late}$ 와 $I_{Ca,L}$ 둘 모두의 이의 억제를 통한 I_{Kr} 에 대한 HBI-3000의 효과의 반작용으로 인한 것으로 보인다.

[0171] 표 2. 농도-효과 회귀 모델로부터의 용량에 의한 $\Delta\Delta$ ECG

평균, msec 또는 bpm	$\Delta\Delta$ QTcF	$\Delta\Delta$ HR	$\Delta\Delta$ PR	$\Delta\Delta$ QRS	$\Delta\Delta$ PDur	$\Delta\Delta$ JTp	$\Delta\Delta$ TpTe
용량, Cmax (N)							
20 mg, 135ng/ml (6)	1.40	1.74	5.08	-0.08	3.17	-2.87	1.95
60 mg, 378ng/ml (6)	2.35	2.21	6.06	0.54	3.71	-5.28	2.20
180 mg, 1530ng/ml (6)	6.89	4.44	10.73	3.50	6.24	-15.09	3.37
360 mg, 3120ng/ml (5)	13.50	7.70	17.53	7.81	9.93	-24.60	5.07
600 mg, 5280ng/ml (12)	23.77	12.75	28.10	14.50	15.67	-28.10	7.72
기울기	0.0039	0.0019	0.0040	0.0026	0.0022	-0.0000	0.0010
P 값	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.001	<0.0001	<0.0001

[0172]

[0173] 표 3은 각 용량에 대한 선택된 약동학적 데이터를 나타낸다.

[0174] 표 3: 선택된 약동학적 데이터

HBI-3000의 용량	N	Tmax 평균 (h) (Min-Max)	Cmax (ng/mL) (G. CV (%))	AUC (0-24) (ng h/mL) (G. CV (%))	AUC (0-last) (ng h/mL) (G. CV (%))	AUC (0-inf) (ng h/mL) (G. CV (%))	T _{1/2} (h) (G. CV (%))
20 mg	6	0.42 (0.25-0.52)	131 (29.60)	89.7 (53.00)	86.2 (54.80)	175 (NC)	0.62 (NC)
60 mg	6	0.38 (0.25-0.52)	369 (23.80)	299 (17.40)	306 (18.30)	312 (NC)	9.16 (NC)
180 mg	6	0.46 (0.25-0.50)	1430 (41.60)	1270 (25.60)	1550 (23.00)	2050 (41.80)	54.76 (32.8)
360 mg	5	0.45 (0.27-0.50)	3170 (17.60)	2960 (23.70)	3470 (26.60)	3830 (33.80)	43.68 (48.9)
600 mg	12	0.46 (0.25-0.50)	5580 (30.50)	5810 (31.20)	6640 (30.50)	7580 (28.90)	41.14 (20.7)

[0175]

[0176] 일부 예에서, 환자는 350 mg의 HBI-3000을 투여받는다. 표 4는 350 mg 용량에 대한 선택된 약동학적 데이터를 보여준다.

[0177] 표 4: 350 mg에서의 약동학적 데이터.

HBI-3000의 용량	Tmax (h)	Cmax (ng/mL)	AUC (0-24) (ng h/mL)	AUC (0-last) (ng h/mL)	AUC (0-inf) (ng h/mL)	T _{1/2} (h)
350 mg	0.45	3080	2878	3374	3723	43

[0178]

[0179] 추가 발견: 설카르딘 설페이트가 특정 투여량으로 투여될 때, 이 화합물은 인간 대상체에서 약력학적으로 활성이 될뿐만 아니라 빠르게 효과가 없어진다. 다시 말해서, 이 화합물은 대상체에서 신속한 효과를 초래하는 특정 투여량으로 투여될 수 있고, 그 후 화합물은 대상체의 심혈관계에 더 이상 효과적이지 않다. 어떤 경로로 화합물이 심혈관계로부터 제거되거나 분리되어 효과가 없어지는지는 알려져 있지 않다. 그러나, 상기 프로토콜에 따

라 설카르딘 설페이트가 약 400 mg 내지 약 800 mg의 양으로 투여될 때, 화합물은 빠르게 효과를 나타내다가 이후 그 효과를 빠르게 상실하는 것으로 발견되었다. 당업자는 이러한 효과가 화합물의 안전성 프로파일을 더 향상시킬 수 있고, 이로써 원치 않는 부작용을 피하는 특정 투여량 및/또는 투여형이 제조 및 투여될 수 있다는 것을 알 것이다.

- [0180] **결론:** 이들 데이터는 HBI-3000이 AF의 발병 및 유지에 역할을 하는 다중 심장 이온 채널의 강력한 억제제임을 입증한다. JTp의 강력한 감소는 I_{Kr} 차단과 관련된 부정맥으로부터의 자유를 예측할 수 있다. 이러한 결과 및 전 임상 데이터에 기초할 때, 부정맥 촉진 위험이 낮다는 것이 지시된다.
- [0181] 당업자는 또한 ELISA를 포함하는 효소 연결 분석을 통해 임의의 시점에서 환자에서 설카르딘의 혈장 농도를 결정하는 다양한 방법을 알 것이다. 이러한 방법은 대상체에서 C_{max} 에 도달했는지 여부와 설카르딘 투여가 종료될 수 있는 시기를 결정하는 데 유용하다.
- [0182] 설카르딘의 경구 투여에 대한 예상 반감기가 약 16 시간임을 고려하면(문헌[Chen *et al.*, *Fundamental & Clinical Pharmacology*. 31 (2017) 120-125] 참조), 본원에 제공된 바와 같이 투여된 본 제형이 빠른 "온/오프" 프로파일을 초래했다는 것은 놀라운 것이었다. 이러한 예상치 못한 결과는 미국 특허 제8,541,464호 및 제8,637,566호에 제공된 바와 같은 설카르딘 투여의 의도된 효과를 보다 안전하게 제공할 수 있는 기회를 제공한다. 또한, 설카르딘을 대상체에서 천천히 재분배 시키는 Chen 등과 달리, 본 발명에서 제형화되고 투여되는 바와 같이 대상체에서 설카르딘의 신속한 재분배가 빠르게 재분배된다는 것은 놀라운 것이다. 이는 또한 설카르딘을 보다 안전하게 투여하고 부정맥 촉진 위험을 감소시키는 방안을 제공한다.
- [0183] 상기 기재된 상세한 설명은 당업자가 본 발명을 실시하는 것을 돕기 위해 제공된 것이다. 그러나, 본원에 개시되고 청구된 발명은 본원에 개시된 특정 실시양태에 의해 범위가 제한되지 않아야 하는데, 이들 실시양태는 본 발명의 여러 양상의 예시로서 의도되기 때문이다. 임의의 동등한 실시양태는 본 발명의 범위 내에 있는 것으로 의도된다. 실제로, 본원에 도시되고 설명된 것들에 더하여 본 발명적 발견의 사상 또는 범위를 벗어나지 않는 본 발명의 다양한 변형들이 전술한 설명으로부터 당업자에게 명백해질 것이다. 이러한 변형들도 첨부된 청구항의 범위에 속하는 것으로 의도된다.
- [0184] 본 출원에 인용된 모든 간행물, 특허, 특허 출원 및 기타 참조 문헌은 각각의 개별 간행물, 특허, 특허 출원 또는 기타 참조 문헌이 모든 목적을 위해 그 전문이 참조로 포함되도록 구체적이고 개별적으로 표시된 경우와 동일한 정도로 모든 목적을 위해 그 전문이 참조로 본원에 포함된다. 본원에서 참조 문헌의 인용은 그것이 본 발명에 대한 선행 기술임을 인정하는 것으로 해석되어서는 안된다.