

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **041774**

(13) **B1**

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

(45) Дата публикации и выдачи патента
2022.12.01

(21) Номер заявки
201991621

(22) Дата подачи заявки
2018.01.02

(51) Int. Cl. *A61K 31/18* (2006.01)
A61P 9/04 (2006.01)

(54) **СПОСОБ ВВЕДЕНИЯ НИТРОКСИЛДОНОРНЫХ СОЕДИНЕНИЙ**

(31) **62/441,803; 62/549,932**

(32) **2017.01.03; 2017.08.24**

(33) **US**

(43) **2020.01.20**

(86) **PCT/US2018/012114**

(87) **WO 2018/128999 2018.07.12**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
**КАРДИОКСИЛ
ФАРМАСЬЮТИКЭЛС, ИНК. (US)**

(72) Изобретатель:
**Кесслер Пол Д., Эвинг Уильям Р. (US),
Борентэн Мария (FR), Гаримелла
Тушар, Сток Элис Г. (US)**

(74) Представитель:
Угрюмов В.М., Гизатуллин Ш.Ф. (RU)

(56) **WO-A1-2014113696**

COWART DOUG ET AL.: "A PHASE
1 STUDY OF THE SAFETY AND
PHARMACOKINETICS OF THE INTRAVENOUS
NITROXYL PRODRUG, CXL-1427", JOURNAL
OF THE AMERICAN COLLEGE OF
CARDIOLOGY, vol. 65, no. 10, 14 March 2015
(2015-03-14), XP029207247, ISSN: 0735-1097, DOI:
10.1016/S0735-1097(15)60876-2, abstract

Anonymous: "Cardioxyl Pharmaceuticals
Presents Data on Its Clinical Candidate, CXL-1020,
at the 60th Annual American College of
Cardiology Scientific Session", Internet 4 April
2011 (2011-04-04), XP002779564, Retrieved from
the Internet: URL: <http://www.evaluategroup.com>
[retrieved on 2018-03-26] 6th full paragraph

(57) Изобретение относится к способам применения нитроксилдонорных соединений и фармацевтических композиций, содержащих такие соединения, в режиме повышения дозы.

041774

B1

041774
B1

1. Уровень техники

Было показано, что нитроксил (HNO) обладает положительным воздействием на сердечно-сосудистую систему в моделях нарушений работы сердца *in vitro* и *in vivo*. Однако при физиологическом pH HNO димеризуется до азотноватистой кислоты, которая впоследствии дегидратируется до оксида азота (закуси азота); из-за этой метастабильности HNO для терапевтического применения должен генерироваться *in situ* из донорных соединений. Множество соединений, способных к донорству нитроксила, было описано и предложено для применения при лечении расстройств, о которых известно или предполагается, что они чувствительны к нитроксилу. См., напр., пат. США No. 6,936,639; 7,696,373; 8,030,356; 8,268,890; 8,227,639; 8,318,705; 8,987,326 и 9,464,061; и предвыдачные публикации США по. 2009/0281067; 2009/0298795; 2011/0136827; 2011/0144067; 2015/36697; и 2015/0344437.

В патенте США 8,987,326 описаны нитроксилдонорные соединения, которые очень эффективны при лечении сердечно-сосудистых заболеваний (напр., сердечной недостаточности) и имеют подходящие токсикологические профили. Один из таких доноров нитроксилов, N-гидрокси-5-метилфуран-2-сульфонамид, был описан на доклинических моделях и в исследованиях фазы I/IIa. В этих исследованиях N-гидрокси-5-метилфуран-2-сульфонамид продемонстрировал периферическую вазодилатацию и увеличенную инотропию и улучшенную лузитропию. Cowart D, Venuti R, Gupta J, Noveck R, Foo S. A phase I study of the safety and pharmacokinetics of the intravenous nitroxyl prodrug, CXL-1427. *J Am Coll Cardiol* 2015 65 A876; *European Heart Failure 2016 Congress in Florence, Italy, May 21-24, 2016*; и *Eur J Heart Fail.* 2017 Oct 19(10): 1321-1332. Было обнаружено, что инфузии N-гидрокси-5-метилфуран-2-сульфонамида в исследованиях фазы I и фазы IIa безопасны и хорошо переносятся здоровыми пациентами и пациентами, госпитализированными с прогрессирующей сердечной недостаточностью. Эффект инфузии нитроксилдонорного соединения на кровяное давление может состоять в снижении баланса кровяного давления вследствие расширения сосудов и поддержания кровяного давления вследствие повышенной сократимости, вызванной положительным инотропным эффектом. Следовательно, такие инфузии могут привести к общему снижению артериального давления (гипотонии), а чрезмерная гипотензия обычно рассматривается как неблагоприятная.

Соответственно существует неудовлетворенная клиническая потребность в способе введения нитроксилдонорных соединений пациенту, который устраняет, сводит к минимуму или снижает риск нежелательных явлений, таких как гипотония и другие нежелательные побочные эффекты.

Цитирование любой ссылки в разделе 1 настоящего изобретения не должно рассматриваться как признание того, что такая ссылка является предшествующим уровнем техники для настоящего изобретения.

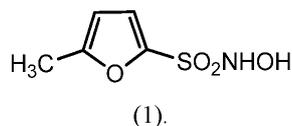
2. Сущность изобретения

Настоящее изобретение преодолевает неудовлетворенную клиническую потребность путем обеспечения режима введения нитроксилдонорного соединения в повышенной дозировке. Режим повышения дозы по настоящему изобретению относится к нитроксилдонорному соединению или фармацевтической композиции, содержащей нитроксилдонорное соединение и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый наполнитель, в количестве, при котором конечная дозировка не достигается в течение по меньшей мере 2 ч. В одном варианте выполнения изобретения конечная дозировка нитроксилдонорного соединения не достигается в течение по меньшей мере 4 ч. В другом варианте выполнения изобретения конечная дозировка нитроксилдонорного соединения не достигается в течение по меньшей мере 6 ч. В другом варианте выполнения изобретения конечная дозировка нитроксилдонорного соединения не достигается в течение по меньшей мере 8 ч. В другом варианте выполнения изобретения конечная дозировка нитроксилдонорного соединения не достигается в течение по меньшей мере 10 ч. В другом варианте выполнения изобретения конечная дозировка нитроксилдонорного соединения не достигается в течение по меньшей мере 12 ч. В другом варианте выполнения изобретения конечная дозировка нитроксилдонорного соединения не достигается до около 2 ч. В другом варианте выполнения изобретения конечная дозировка нитроксилдонорного соединения не достигается до около 4 ч. В другом варианте выполнения изобретения конечная дозировка нитроксилдонорного соединения не достигается до около 6 ч. В другом варианте выполнения изобретения конечная дозировка нитроксилдонорного соединения не достигается до около 8 ч. В другом варианте выполнения изобретения конечная дозировка нитроксилдонорного соединения не достигается до около 10 ч. В другом варианте выполнения изобретения конечная дозировка нитроксилдонорного соединения не достигается до около 12 ч. Способы по настоящему изобретению предназначены для устранения, минимизации или снижения риска нежелательных явлений, связанных с применением нитроксилдонорного соединения.

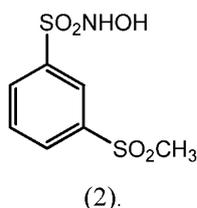
Настоящее изобретение относится к способу проведения нитроксильной терапии пациенту, включающему введение начальной дозы нитроксилдонорного соединения или фармацевтической композиции, содержащей нитроксилдонорное соединение и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый эксципиент, в первом количестве на время первого периода времени; необязательно, введение второй дозы нитроксилдонорного соединения или фармацевтической композиции, содержащей нитроксилдонорное соединение и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый наполнитель, во втором количестве на время второго периода времени; и введение конечной дозы нитроксилдонорного соединения или фармацевтической композиции, содержащей нитроксилдонорное соединение и по меньшей мере

один фармацевтически приемлемый эксципиент, в конечном количестве на время конечного периода времени.

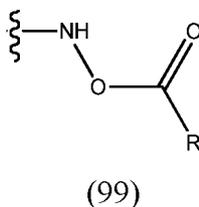
В конкретном варианте выполнения изобретения нитроксилдонорное соединение, используемое в способах по изобретению, представляет собой соединение формулы (1)



В другом варианте выполнения изобретения нитроксилдонорное соединение, используемое в способах по изобретению, представляет собой соединение формулы (2)



Будет понятно, что термин "нитроксилдонорное соединение" включает как соединения со свободной N-гидроксигруппой (напр., соединения формулы (1) или (2)), так и соединения, в которых N-гидроксигруппа этерифицирована, как изображено ниже:



где представляет ароматическую, гетероароматическую или гетероциклическую часть соединения (определения R см. в разделе 3.3).

3. Подробное описание изобретения

Изобретение включает следующее.

(1) Способ начального увеличения дозы при проведении нитроксильной терапии пациенту для лечения сердечно-сосудистого заболевания, включающий

внутривенное введение нитроксилдонорного соединения или фармацевтической композиции, содержащей нитроксилдонорное соединение и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый эксципиент, пациенту в первом дозированном количестве в течение первого периода режима повышения дозы;

необязательно, внутривенное введение нитроксилдонорного соединения или фармацевтической композиции, содержащей нитроксилдонорное соединение и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый эксципиент, пациенту во втором дозированном количестве в течение второго периода режима повышения дозы; и

внутривенное введение нитроксилдонорного соединения или фармацевтической композиции, содержащей нитроксилдонорное соединение и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый эксципиент, пациенту в конечной дозировке в течение конечного периода режима повышения дозы, в котором пациенту проводят нитроксильную терапию для лечения сердечно-сосудистого заболевания.

(2) Способ по вышеуказанному (1), в котором сердечно-сосудистое заболевание представляет собой сердечную недостаточность.

(3) Способ по вышеуказанному (2), в котором сердечно-сосудистое заболевание представляет собой острую декомпенсированную сердечную недостаточность.

(4) Способ по любому одному из вышеуказанных (1)-(3), в котором первая величина дозы находится в диапазоне от около 1 до около 9 мкг/кг/мин.

(5) Способ по любому одному из вышеуказанных (1)-(3), в котором первая величина дозы составляет около 3 мкг/кг/мин.

(6) Способ по любому одному из вышеуказанных (1)-(3), в котором первая величина дозы составляет около 6 мкг/кг/мин.

(7) Способ по любому одному из вышеуказанных (1)-(6), в котором вторая величина дозы находится в диапазоне от около 3 до около 12 мкг/кг/мин.

(8) Способ по любому одному из вышеуказанных (1)-(6), в котором вторая величина дозы составля-

ет около 6 мкг/кг/мин.

(9) Способ по любому одному из вышеуказанных (1)-(8), в котором конечная величина дозы находится в диапазоне от около 4 до около 24 мкг/кг/мин.

(10) Способ по любому одному из вышеуказанных (1)-(8), в котором конечная величина дозы составляет около 12 мкг/кг/мин.

(11) Способ по любому одному из вышеуказанных (1)-(10), в котором первый период времени находится в диапазоне от около 1 ч до около 6 ч.

(12) Способ по любому одному из вышеуказанных (1)-(10), в котором первый период времени составляет около 4 ч.

(13) Способ по любому одному из вышеуказанных (1)-(12), в котором второй период времени находится в диапазоне от около 1 ч до около 6 ч.

(14) Способ по любому одному из вышеуказанных (1)-(12), в котором второй период времени составляет около 4 ч.

(15) Способ по любому одному из вышеуказанных (1)-(14), в котором конечный период времени находится в диапазоне от около 4 ч до около 168 ч.

(16) Способ по любому одному из вышеуказанных (1)-(14), в котором конечный период времени составляет около 40 ч.

(17) Способ по любому одному из вышеуказанных (1)-(14), в котором конечный период времени составляет около 44 ч.

(18) Способ по любому одному из вышеуказанных (1)-(3), включающий внутривенное введение нитроксилдонорного соединения или фармацевтической композиции, содержащей нитроксилдонорное соединение и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый эксципиент, пациенту в количестве около 6 мкг/кг/мин в течение около 4 ч; и

внутривенное введение нитроксилдонорного соединения или фармацевтической композиции, содержащей нитроксилдонорное соединение и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый наполнитель, пациенту в количестве около 12 мкг/кг/мин в течение около 44 ч.

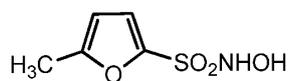
(19) Способ по любому одному из вышеуказанных (1)-(3), включающий внутривенное введение нитроксилдонорного соединения или фармацевтической композиции, содержащей нитроксилдонорное соединение и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый эксципиент, пациенту в количестве около 3 мкг/кг/мин в течение около 4 ч;

внутривенное введение нитроксилдонорного соединения или фармацевтической композиции, содержащей нитроксилдонорное соединение и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый эксципиент, пациенту в количестве около 6 мкг/кг/мин в течение около 4 ч; и

внутривенное введение нитроксилдонорного соединения или фармацевтической композиции, содержащей нитроксилдонорное соединение и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый наполнитель, пациенту в количестве около 12 мкг/кг/мин в течение около 40 ч.

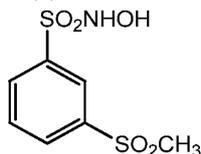
(20) Способ по любому одному из вышеуказанных (1)-(19), в котором режим повышения дозы устаряет, минимизирует или снижает риск гипотонии.

(21) Способ по любому одному из вышеуказанных (1)-(20), в котором нитроксилдонорное соединение представляет собой соединение формулы (1)



(1).

(22) Способ по любому одному из вышеуказанных (1)-(20), в котором нитроксилдонорное соединение представляет собой соединение формулы (2)



(2).

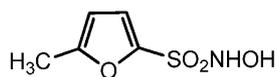
(23) Способ по любому одному из вышеуказанных (1)-(22), в котором композиция составлена при pH от около 5 до около 6.

(24) Способ по любому одному из вышеуказанных (1)-(22), в котором композиция составлена при pH от около 5,5 до около 6,2.

(25) Способ по любому одному из вышеуказанных (1)-(22), в котором композиция составлена при pH от около 6.

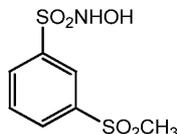
(26) Способ по любому одному из вышеуказанных (1)-(25), в котором по меньшей мере один фармацевтически приемлемый эксципиент представляет собой буферный агент.

- (27) Способ по вышеуказанному (26), в котором буферный агент представляет собой ацетат калия.
- (28) Способ по вышеуказанному (26), в котором буферный агент представляет собой фосфат калия.
- (29) Способ по любому одному из вышеуказанных (1)-(28), дополнительно включающий стабилизирующий агент.
- (30) Способ по вышеуказанному (29), в котором стабилизирующий агент представляет собой циклодекстрин.
- (31) Способ по вышеуказанному (30), в котором циклодекстрин представляет собой сульфо-н-бутилэфирное производное β -циклодекстрина, имеющее шесть или семь сульфо-н-бутиловых эфирных групп на молекулу циклодекстрина.
- (32) Способ по вышеуказанному (30) или (31), в котором циклодекстрин представляет собой CAP-TISOL®.
- (33) Способ по любому одному из вышеуказанных (30)-(32), в котором молярное соотношение между нитроксилдонорным соединением и циклодекстрином, присутствующим в композиции, составляет от около 0,02:1 до около 2:1.
- (34) Способ по любому одному из вышеуказанных (30)-(32), в котором молярное соотношение между нитроксилдонорным соединением и циклодекстрином, присутствующим в композиции, составляет от около 0,05:1 до около 1,5:1.
- (35) Способ по любому одному из вышеуказанных (30)-(32), в котором молярное соотношение между нитроксилдонорным соединением и циклодекстрином, присутствующим в композиции, составляет от около 0,5:1 до около 1:1.
- (36) Способ по любому одному из вышеуказанных (1)-(22), в котором по меньшей мере один фармацевтически приемлемый эксципиент представляет собой циклодекстрин.
- (37) Способ по вышеуказанному (36), в котором циклодекстрин представляет собой сульфо-н-бутилэфирное производное β -циклодекстрина, имеющее шесть или семь сульфо-н-бутиловых эфирных групп на молекулу циклодекстрина.
- (38) Способ по вышеуказанному (36) или (37), в котором циклодекстрин представляет собой CAP-TISOL®.
- (39) Способ по любому одному из вышеуказанных (36)-(38), в котором молярное соотношение между нитроксилдонорным соединением и циклодекстрином, присутствующим в композиции, составляет от около 0,02:1 до около 2:1.
- (40) Способ по любому одному из вышеуказанных (36)-(38), в котором молярное соотношение между нитроксилдонорным соединением и циклодекстрином, присутствующим в композиции, составляет от около 0,05:1 до около 1,5:1.
- (41) Способ по любому одному из вышеуказанных (36)-(38), в котором молярное соотношение между нитроксилдонорным соединением и циклодекстрином, присутствующим в композиции, составляет от около 0,5:1 до около 1:1.
- (42) Способ снижения риска неблагоприятного события у пациента, получающего нитроксильную терапию для лечения сердечно-сосудистых заболеваний, включающий применение режима повышения начальной дозы, включающий следующие стадии:
- внутривенное введение нитроксилдонорного соединения или фармацевтической композиции, содержащей нитроксилдонорное соединение и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый эксципиент, пациенту в первом дозированном количестве в течение первого периода режима повышения дозы;
- необязательно внутривенное введение нитроксилдонорного соединения или фармацевтической композиции, содержащей нитроксилдонорное соединение и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый эксципиент, пациенту во втором дозированном количестве в течение второго периода режима повышения дозы; и
- внутривенное введение нитроксилдонорного соединения или фармацевтической композиции, содержащей нитроксилдонорное соединение и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый эксципиент, пациенту в третьем дозированном количестве в течение конечного периода режима повышения дозы, в котором пациенту проводят нитроксильную терапию для лечения сердечно-сосудистых заболеваний.
- (43) Способ по вышеуказанному (42), в котором сердечно-сосудистое заболевание представляет собой сердечную недостаточность.
- (44) Способ по вышеуказанному (43), в котором сердечно-сосудистое заболевание представляет собой острую декомпенсированную сердечную недостаточность.
- (45) Способ по любому одному из вышеуказанных (42)-(44), в котором нитроксилдонорное соединение представляет собой соединение формулы (1)



(1).

(46) Способ по любому из вышеуказанных (42)-(44), в котором нитроксилдонорное соединение представляет собой соединение формулы (2)



(2).

3.1 Определения

Если явно не указано иное, следующие термины, используемые в данном документе, имеют значения, указанные ниже.

"Фармацевтически приемлемая соль" относится к соли любого терапевтического агента, раскрытого в настоящем документе, причем эта соль может включать в себя любой из множества органических и неорганических противоионов, известных в данной области, и соль является фармацевтически приемлемой. Когда терапевтический агент содержит кислотные функциональные группы, различные типичные варианты противоионов представляют собой натрий, калий, кальций, магний, аммоний, тетраалкиламмоний и тому подобное. Когда терапевтическое средство содержит основные функциональные группы, фармацевтически приемлемая соль может включать в качестве противоиона, в качестве примера, органическую или неорганическую кислоту, такую как гидрохлорид, гидробромид, тартрат, мезилат, ацетат, малеат, оксалат и тому подобное. Иллюстративные соли включают, но без ограничения: сульфат, цитрат, ацетат, хлорид, бромид, йодид, нитрат, бисульфат, фосфат, кислый фосфат, лактат, салицилат, кислый цитрат, тартрат, олеат, таннат, пантотенат, битартрат, аскорбат, сукцинат, малеат, безилат, фумарат, глюконат, глюкаронат, сахарат, формиат, бензоат, глутамат, метансульфонат, этансульфонат, бензолсульфонат и *p*-толуолсульфонат. Соответственно соль может быть получена из соединения любой из формул, раскрытых в данном документе, имеющего кислотную функциональную группу, такую как функциональная группа карбоновой кислоты, и фармацевтически приемлемого неорганического или органического основания. Подходящие основания включают, но без ограничения, гидроксиды щелочных металлов, таких как натрий, калий и литий; гидроксиды щелочноземельных металлов, таких как кальций и магний; гидроксиды других металлов, таких как алюминий и цинк; аммиак и органические амины, такие как незамещенные или гидроксизамещенные моно-, ди- или триалкиламины; дициклогексиламин; трибутиламин; пиридин; *N*-метил-*N*-этиламин; диэтиламин; триэтиламин; моно-, бис- или трис-(2-гидрокси-низшие алкиламины), такие как моно-, бис- или трис-(2-гидроксиэтил)амин, 2-гидрокси-трет-бутиламин или трис-(гидроксиметил)метиламин, *N,N*-ди-низший алкил-*N*-(гидрокси-низший алкил)амин, такой как *N,N*-диметил-*N*-(2-гидроксиэтил)амин или три-(2-гидроксиэтил)амин; *N*-метил-*D*-глюкамин; и аминокислоты, такие как аргинин, лизин и тому подобное. Соль также может быть получена из соединения любой одной из формул, раскрытых в данном описании, имеющего основную функциональную группу, такую как аминифункциональная группа, и фармацевтически приемлемой неорганической или органической кислоты. Подходящие кислоты включают сероводород, лимонную кислоту, уксусную кислоту, хлороводород (HCl), бромоводород (HBr), йодоводород (HI), азотную кислоту, фосфорную кислоту, молочную кислоту, салициловую кислоту, винную кислоту, аскорбиновую кислоту, янтарную кислоту, малеиновую кислоту, безиловую кислоту, фумаровую кислоту, глюконовую кислоту, глюкароновую кислоту, муравьиную кислоту, бензойную кислоту, глутаминовую кислоту, метансульфоновую кислоту, этансульфоновую кислоту, бензолсульфоновую кислоту и *p*-толуолсульфоновую кислоту.

"Фармацевтически приемлемый эксципиент" относится к любому веществу, а не самому терапевтическому агенту, используемому в качестве носителя, разбавителя, адьюванта, связующего и/или носителя для доставки терапевтического агента пациенту или добавленному в фармацевтическую композицию для улучшения ее свойств переработки или хранения или для разрешения или облегчения образования соединения или фармацевтической композиции в единичной дозированной форме для введения. Фармацевтически приемлемые наполнители известны в области фармацевтики и раскрыты, например, в Genaro, Ed., Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20th Ed. (Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore, MD, 2000) и Handbook of Pharmaceutical Excipients, American Pharmaceutical Association, Washington, D.C., (напр., 1, 2 и 3 издания, 1986, 1994 и 2000, соответственно). Как будет известно специалистам в данной области техники, фармацевтически приемлемые эксципиенты могут обеспечивать множество функций и могут быть описаны как смачивающие агенты, буферные агенты, суспендирующие агенты, смазывающие агенты, эмульгаторы, дезинтегранты, абсорбенты, консерванты, поверхностно-активные вещества, красители, ароматизаторы и подсластители. Примеры фармацевтически приемлемых наполни-

телей включают, без ограничения:

- (1) сахара, такие как декстроза, лактоза, глюкоза и сахароза;
- (2) крахмалы, такие как кукурузный крахмал и картофельный крахмал;
- (3) целлюлозу и ее производные, такие как натриевая соль карбоксиметилцеллюлозы, этилцеллюлоза, ацетат целлюлозы, гидроксипропилметилцеллюлоза и гидроксипропилцеллюлоза;
- (4) порошкообразный трагакант;
- (5) солод;
- (6) желатин;
- (7) тальк;
- (8) наполнители, такие как масло какао и воски для суппозиторий;
- (9) масла, такие как арахисовое масло, хлопковое масло, сафлоровое масло, кунжутное масло, оливковое масло, кукурузное масло и соевое масло;
- (10) гликоли, такие как пропиленгликоль;
- (11) полиолы, такие как глицерин, сорбит, маннит и полиэтиленгликоль;
- (12) сложные эфиры, такие как этиллаурат и этиллаурат;
- (13) агар;
- (14) буферные агенты, такие как ацетат калия, гидроксид магния и гидроксид алюминия;
- (15) альгиновую кислоту;
- (16) апирогенную воду;
- (17) изотонический солевой раствор;
- (18) раствор Рингера;
- (19) этиловый спирт;
- (20) рН забуференные растворы;
- (21) сложные полиэфиры, поликарбонаты и/или полиангидриды; и
- (22) другие нетоксичные совместимые вещества, используемые в фармацевтических составах.

"Единичная дозированная форма" относится к физически дискретной единице, подходящей в качестве стандартной дозы для человека или животного. Каждая единичная дозированная форма может содержать заранее определенное количество терапевтического агента, рассчитанное для достижения желаемого эффекта.

Если явно не указано иное, "пациент" относится к животному, такому как млекопитающее, включая, но без ограничения, человека. Следовательно, способы, раскрытые в данном документе, могут быть полезны при лечении людей и в ветеринарии. В конкретных вариантах выполнения изобретения пациентом является млекопитающее. В некоторых вариантах выполнения изобретения пациентом является человек.

"Терапевтически эффективное количество" относится к такому количеству терапевтического агента или его фармацевтически приемлемой соли, которое в сочетании с его параметрами эффективности и потенциальной токсичности и на основе знаний практикующего специалиста должно быть эффективным в данной терапевтической форме. Как понятно в данной области, эффективное количество можно вводить в одной или нескольких дозах.

"Лечить", "лечение" или "лечение" охватывают лечение болезненного состояния у млекопитающего, особенно у человека, и включают в себя: подавление болезненного состояния, т.е. прекращение его развития; и/или облегчение болезненного состояния, т.е. вызывание регресса болезненного состояния; и/или уменьшение и/или минимизация риска; и/или снижение риска рецидива болезненного состояния, даже если состояния клинического болезненного состояния могут или не могут присутствовать еще. Лечение может быть лечением для снижения или минимизации риска болезненного состояния у пациента, у которого еще не было клинического болезненного состояния, и/или лечения для минимизации или снижения риска рецидива.

"Профилактика", "предотвращение" и тому подобное охватывает профилактическое лечение субклинического болезненного состояния у млекопитающего, особенно у человека, с целью уменьшения вероятности возникновения клинического болезненного состояния. Пациенты могут быть выбраны для профилактической терапии на основе факторов, которые, как известно, увеличивают риск подверженности клиническому заболеванию по сравнению с общей популяцией.

Состояние, которое является "чувствительным к нитроксилю терапии", включает любое состояние, при котором введение соединения, которое предоставляет эффективное количество нитроксила в физиологических условиях, лечит и/или предотвращает состояние, как эти термины определены в настоящем документе. Состояние, симптомы которого подавляются или уменьшаются при введении донора нитроксила, является состоянием, чувствительным к терапии нитроксилом.

"Легочная гипертензия" или "РН" относится к состоянию, при котором давление в легочной артерии повышено. Текущее определение гемодинамики РН означает среднее легочное артериальное давление (МРАП) в состоянии покоя, большее или равное 25 мм рт. ст. Badesch et al., J. Amer. Coll. Cardiol. 54(Suppl.):S55-S66 (2009).

"Клинически значимая гипотензия" определяется SBP<90 мг или симптомами гипотензии, во время инфузии и вплоть до 6 ч после окончания последней инфузии. Гипотензия может быть оценена по сово-

купности признаков, симптомов и измерений артериального давления.

"Симптоматическая гипотензия" относится к наличию как низкого SBP, так и значимых и/или неразрешимых систем из-за низкого кровяного давления (напр., дурнота, головокружение и тому подобное).

"N/A" означает не оценено.

"(C₁-C₆)алкил" относится к насыщенным линейным и разветвленным углеводородным структурам, имеющим 1, 2, 3, 4, 5 или 6 атомов углерода. Когда назван алкильный остаток, имеющий определенное количество атомов углерода, все геометрические изомеры, имеющие такое количество атомов углерода, подлежат охвату; таким образом, например, "пропил" включает н-пропил и изопропил, а "бутил" включает н-бутил, втор-бутил, изобутил и трет-бутил. Примеры (C₁-C₆)алкильных групп включают метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, трет-бутил, н-гексил и тому подобное.

"(C₁-C₄)алкил" относится к насыщенным линейным и разветвленным углеводородным структурам, имеющим 1, 2, 3 или 4 атома углерода. Примеры (C₁-C₄)алкильных групп включают метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил и трет-бутил.

"(C₃-C₅)алкил" относится к насыщенным линейным и разветвленным углеводородным структурам, имеющим 3, 4 или 5 атомов углерода. Когда назван алкильный остаток, имеющий определенное количество атомов углерода, все геометрические изомеры, имеющие такое количество атомов углерода, подлежат охвату; таким образом, например, "пропил" включает н-пропил и изопропил, а "бутил" включает н-бутил, втор-бутил, изобутил и трет-бутил. Примеры (C₃-C₅)алкильных групп включают н-пропил, изопропил, н-бутил, трет-бутил, н-пентил и тому подобное.

"(C₂-C₄)алкенил" относится к ненасыщенному углеводородному радикалу с прямой или разветвленной цепью, имеющему 2, 3 или 4 атома углерода и двойную связь в любом положении, напр., этенил, 1-пропенил, 2-пропенил (аллил), 1-бутенил, 2-бутенил, 3-бутенил, 1-метилэтенил, 1-метил-1-пропенил, 2-метил-2-пропенил, 2-метил-1-пропенил, 1-метил-2-пропенил и тому подобное.

"(C₂-C₃)алкинил" относится к нециклическому углеводороду с прямой цепью, имеющему 2 или 3 атома углерода и включающему по меньшей мере одну углерод-углеродную двойную связь. Примеры (C₂-C₃)алкенилов включают -винил, -аллил и 1-проп-1-енил.

"(C₅-C₇)гетероциклоалкил" относится к 5-, 6- или 7-членному, насыщенному или ненасыщенному, мостиковому, моно- или бициклически-гетероциклу, содержащему 1, 2, 3 или 4 кольцевых гетероатома, каждый из которых независимо выбран из азота, кислорода и серы. Примеры (C₅-C₇)гетероциклоалкильных групп включают пиразолил, пирролидинил, пиперидинил, пиперазинил, тетрагидро-оксазинил, тетрагидрофуран, тиолан, дитиолан, пирролин, пирролидин, пиразолин, пиразолидин, имидазолин, имидазолидин, тетразол, пиперидин, пиридазин, пиримидин, пиразин, тетрагидрофуранон, γ-бутиролактон, α-пиран, γ-пиран, диоксолан, тетрагидропиран, диоксан, дигидротиофен, пиперазин, триазин, тетразин, морфолин, тиоморфолин, диазепан, оксазин, тетрагидро-оксазинил, изотиазол, пиразолидин и другие.

"(5- или 6-членный)гетероарил" относится к моноциклическому ароматическому гетероциклическому кольцу из 5 или 6 членов, т.е. моноциклическому ароматическому кольцу, содержащему по меньшей мере один гетероатом в кольце, напр. 1, 2, 3 или 4 гетероатома в кольце, каждый независимо выбранный из азота, кислорода и серы. Примеры (5- или 6-членных)гетероариллов включают пиридил, пирролил, фурил, имидазолил, оксазолил, имидазолил, тиазолил, изоксазолил, 1,2,3-оксадиазолил, 1,3,4-оксадиазолил, 1,2,5-оксадиазолил, 1,2,3-триазолил, пиразолил, изотиазолил, пиридазинил, пиримидил, пиразинил, 1,2,3-тиадиазолил, 1,3,4-тиадиазолил, 1,2,5-тиадиазолил, 1,3,5-триазинил и тиофенил.

"Гало" относится к -F, -Cl, -Br или -I.

"Сульфо-н-бутилэфирное производное β-циклодекстрина" относится к β-циклодекстрину, имеющему по меньшей мере одну группу -OH, которая дериватизирована путем замены его атома водорода на -(CH₂)₄-S(O)₂-OH или -(CH₂)₄-S(O)₂-O⁻Z⁺ с образованием группы -O-(CH₂)₄-S(O)₂-OH или -O-(CH₂)₄-S(O)₂-O⁻Z⁺ соответственно, где Z⁺ представляет собой катион, такой как натрий, калий, аммоний, тетраметиламмоний и тому подобное. В одном варианте выполнения изобретения каждый Z представляет собой натрий.

3.2. Способы применения нитроксилодонорных соединений и содержащих их фармацевтических композиций

Настоящее изобретение относится к способу проведения нитроксильной терапии пациенту в режиме повышения дозы, который, как полагают, устраняет, минимизирует или снижает риск нежелательных явлений, связанных с применением нитроксилодонорных соединений. В одном варианте выполнения изобретения неблагоприятным событием является гипотензия. В другом варианте выполнения изобретения гипотензия представляет собой клинически значимую гипотензию. В третьем варианте выполнения изобретения гипотензия представляет собой симптоматическую гипотензию.

В одном варианте выполнения изобретение относится к способу проведения нитроксильной терапии пациенту, включающему введение начальной дозы нитроксилодонорного соединения или фармацевтической композиции, содержащей нитроксилодонорное соединение и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый эксципиент, в первом количестве в течение первого периода времени; необяза-

ла более мелкими этапами. При желании, каждая доза может быть немного больше, чем предыдущая доза, или доза может увеличиваться каждый час, каждые 2 ч, каждые 3 ч, каждые 4 ч, каждые 5 ч, каждые 6 ч, каждые 7 ч или каждые 8 ч. В одном варианте выполнения изобретения режим повышения дозы имеет три этапа. В другом варианте выполнения изобретения режим повышения дозы имеет четыре этапа. В другом варианте выполнения изобретения режим повышения дозы имеет пять этапов. Независимо от количества стадий повышения дозы, применение начальной дозы и конечной дозы в количествах, обусловленных выше, является особенно предпочтительным.

В некоторых вариантах выполнения настоящее изобретение относится к режиму повышения дозы, включающему три этапа. В соответствии с этими вариантами выполнения изобретения способ включает введение начальной дозы нитроксилдонорного соединения или фармацевтической композиции, содержащей нитроксилдонорное соединения и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый наполнитель, в первом количестве в течение первого периода времени; введение второй дозы нитроксилдонорного соединения или фармацевтической композиции, содержащей нитроксилдонорное соединения и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый эксципиент, во втором количестве в течение второго периода времени; и введение конечной дозы нитроксилдонорного соединения или фармацевтической композиции, содержащей нитроксилдонорное соединения и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый эксципиент, в конечном количестве в течение конечного периода времени. В вариантах выполнения изобретения, в которых способ повышения включает три этапа, начальная и конечная дозы и продолжительность их соответствующих введений являются такими, как описано выше в отношении двухэтапного режима.

В одном варианте выполнения трехэтапного режима дозирования с повышением вторая величина дозы находится в диапазоне от около 3 до около 12 мкг/кг/мин. В другом варианте выполнения изобретения вторая величина дозы находится в диапазоне от около 3 до около 8 мкг/кг/мин. В другом варианте выполнения изобретения вторая величина дозы находится в диапазоне от около 5 до около 7 мкг/кг/мин. В другом варианте выполнения изобретения вторая величина дозы находится в диапазоне от около 6 до около 12 мкг/кг/мин. В другом варианте выполнения изобретения вторая величина дозы находится в диапазоне от около 8 до около 12 мкг/кг/мин. В другом варианте выполнения изобретения вторая величина дозы находится в диапазоне от около 8 до около 10 мкг/кг/мин. В другом варианте выполнения изобретения вторая величина дозы находится в диапазоне от около 10 до около 12 мкг/кг/мин. В другом варианте выполнения изобретения вторая величина дозы составляет около 3 мкг/кг/мин, около 4 мкг/кг/мин, около 5 мкг/кг/мин, около 6 мкг/кг/мин, около 7 мкг/кг/мин, около 8 мкг/кг/мин, около 9 мкг/кг/мин, около 10 мкг/кг/мин, около 11 мкг/кг/мин или около 12 мкг/кг/мин. В другом варианте выполнения изобретения вторая величина дозы составляет около 6 мкг/кг/мин, около 9 мкг/кг/мин или около 12 мкг/кг/мин. В другом варианте выполнения изобретения вторая величина дозы составляет около 6 мкг/кг/мин или около 9 мкг/кг/мин. В варианте выполнения изобретения вторая величина дозы составляет около 6 мкг/кг/мин или около 12 мкг/кг/мин. В другом варианте выполнения изобретения вторая величина дозы составляет около 9 мкг/кг/мин или около 12 мкг/кг/мин. В варианте выполнения изобретения вторая величина дозы составляет около 6 мкг/кг/мин. В другом варианте выполнения изобретения вторая величина дозы составляет около 9 мкг/кг/мин. В варианте выполнения изобретения вторая величина дозы составляет около 9 мкг/кг/мин. В варианте выполнения изобретения вторая величина дозы составляет около 12 мкг/кг/мин.

В одном варианте выполнения изобретения второй период времени находится в диапазоне от около 1 ч до около 6 ч. В другом варианте выполнения изобретения второй период времени находится в диапазоне от около 2 ч до около 6 ч. В другом варианте выполнения изобретения второй период времени находится в диапазоне от около 3 ч до около 5 ч. В другом варианте выполнения изобретения второй период времени составляет около 1 ч, около 2 ч, около 3 ч, около 4 ч, около 5 ч или около 6 ч. В другом варианте выполнения изобретения второй период времени составляет около 3 ч. В другом варианте выполнения изобретения второй период времени составляет около 4 ч. В другом варианте выполнения изобретения второй период времени составляет около 5 ч. В другом варианте выполнения изобретения второй период времени составляет около 6 ч.

В одном варианте выполнения изобретения сумма первого и второго периодов времени составляет по меньшей мере 2 ч. В другом варианте выполнения изобретения сумма первого и второго периодов времени составляет по меньшей мере 4 ч. В другом варианте выполнения изобретения сумма первого и второго периодов времени составляет по меньшей мере 8 ч. В другом варианте выполнения изобретения сумма первого и второго периодов времени составляет по меньшей мере 12 ч. В другом варианте выполнения изобретения сумма первого и второго периодов времени составляет по меньшей мере 16 ч. В другом варианте выполнения изобретения сумма первого и второго периодов времени составляет по меньшей мере 24 ч. В другом варианте выполнения изобретения сумма первого и второго периодов времени составляет по меньшей мере 36 ч. В одном варианте выполнения изобретения сумма первого и второго периодов времени составляет по меньшей мере 48 ч. В другом варианте выполнения изобретения сумма первого и второго периодов времени составляет около 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 или 12 ч. В другом варианте выполнения изобретения сумма первого и второго периодов времени составляет около 4 ч. В другом варианте выполнения изобретения сумма первого и второго периодов времени составляет около 6 ч. В дру-

полнения изобретения первый период времени находится в диапазоне от около 3 ч до около 5 ч; и второй период времени находится в диапазоне от около 3 ч до около 5 ч. В другом варианте выполнения изобретения первый период времени составляет около 1 ч, около 2 ч, около 3 ч, около 4 ч, около 5 ч или около 6 ч; и второй период времени составляет около 1 ч, около 2 ч, около 3 ч, около 4 ч, около 5 ч или около 6 ч. В другом варианте выполнения изобретения первый период времени составляет около 4 ч; и второй период времени составляет около 4 ч.

В одном варианте выполнения изобретения второй период времени находится в диапазоне от около 2 ч до около 6 ч; и конечный период времени находится в диапазоне от около 8 ч до около 96 ч. В другом варианте выполнения изобретения второй период времени находится в диапазоне от около 3 ч до около 5 ч; и конечный период времени находится в диапазоне от около 16 ч до около 48 ч. В другом варианте выполнения изобретения второй период времени составляет около 1 ч, 2 ч, около 3 ч, около 4 ч, около 5 ч или около 6 ч; и конечный период времени составляет около 36 ч, около 37 ч, около 38 ч, около 39 ч, около 40 ч, около 41 ч, около 42 ч, около 43 ч, около 44 ч, около 45 ч, около 46 ч, около 47 ч или около 48 ч. В другом варианте выполнения изобретения второй период времени составляет около 4 ч; и конечный период времени составляет около 40 ч.

В одном варианте выполнения изобретения первый период времени находится в диапазоне от около 2 ч до около 6 ч; второй период времени находится в диапазоне от около 2 ч до около 6 ч; и конечный период времени находится в диапазоне от около 8 ч до около 96 ч. В другом варианте выполнения изобретения первый период времени находится в диапазоне от около 3 ч до около 5 ч; второй период времени находится в диапазоне от около 3 ч до около 5 ч; и конечный период времени находится в диапазоне от около 16 ч до около 48 ч. В другом варианте выполнения изобретения первый период времени составляет около 1 ч, около 2 ч, около 3 ч, около 4 ч, около 5 ч или около 6 ч; второй период времени составляет около 1 ч, около 2 ч, около 3 ч, около 4 ч, около 5 ч или около 6 ч; и конечный период времени составляет около 36 ч, около 37 ч, около 38 ч, около 39 ч, около 40 ч, около 41 ч, около 42 ч, около 43 ч, около 44 ч, около 45 ч, около 46 ч, около 47 ч или около 48 ч. В другом варианте выполнения изобретения первый период времени составляет около 4 ч; второй период времени составляет около 4 ч; и конечный период времени составляет около 40 ч.

В одном варианте выполнения изобретения пациенту вводят внутривенно первую дозу нитроксилодонорного соединения или фармацевтической композиции, содержащей нитроксилодонорное соединение и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый наполнитель, в количестве около 6 мкг/кг/мин в течение около 4 ч; и затем пациенту вводят внутривенно вторую дозу нитроксилодонорного соединения или фармацевтической композиции, содержащей нитроксилодонорное соединение и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый наполнитель, в количестве около 12 мкг/кг/мин в течение около 44 ч.

В одном варианте выполнения изобретения пациенту вводят внутривенно первую дозу нитроксилодонорного соединения или фармацевтической композиции, содержащей нитроксилодонорное соединение и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый наполнитель, в количестве около 3 мкг/кг/мин в течение около 4 ч; затем пациенту внутривенно вводят вторую дозу нитроксилодонорного соединения или фармацевтической композиции, содержащей нитроксилодонорное соединение и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый наполнитель, в количестве около 6 мкг/кг/мин в течение около 4 ч; и затем пациенту внутривенно вводят третью дозу нитроксилодонорного соединения или фармацевтической композиции, содержащей нитроксилодонорное соединение и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый наполнитель, в количестве около 12 мкг/кг/мин в течение около 40 ч.

Способы по настоящему изобретению могут быть использованы для лечения множества состояний, которые поддаются лечению нитроксилом. Например, способы по изобретению могут быть использованы для лечения или предотвращения возникновения сердечно-сосудистых заболеваний. В определенных вариантах выполнения изобретения способы по изобретению могут использоваться при лечении сердечно-сосудистых заболеваний, ишемического/реперфузионного повреждения, легочной гипертензии или другого состояния, чувствительного к нитроксиловой терапии. В конкретных вариантах выполнения изобретения способы по изобретению могут использоваться при лечении сердечной недостаточности. В конкретном варианте выполнения изобретения способы по изобретению могут использоваться при лечении декомпенсированной сердечной недостаточности (напр., острой декомпенсированной сердечной недостаточности). В определенных вариантах выполнения изобретения способы по изобретению могут использоваться при лечении систолической сердечной недостаточности. В конкретных вариантах выполнения изобретения способы по изобретению могут использоваться при лечении диастолической сердечной недостаточности. В конкретных вариантах выполнения изобретения способы по изобретению могут использоваться при лечении легочной гипертензии.

В одном варианте выполнения изобретения способы по настоящему изобретению могут быть использованы при лечении сердечно-сосудистых заболеваний. Примеры сердечно-сосудистых заболеваний и симптомов, которые можно эффективно лечить с помощью способов, описанных в настоящем документе, включают: сердечно-сосудистые заболевания, которые поддаются лечению нитроксиловой терапией, коронарные обструкции, ишемическая болезнь сердца (CAD), стенокардия, инфаркт миокарда, высокое кровяное давление, ишемическая кардиомиопатия и инфаркт, застой в легких, отек легких, сердеч-

ный фиброз, порок сердца, перикардит, состояния, связанные с застоем кровообращения, периферический отек, асцит, болезнь Шагаса, гипертрофия желудочков, заболевание сердечных клапанов, сердечная недостаточность, диастолическая сердечная недостаточность, систолическая сердечная недостаточность, застойная сердечная недостаточность, острая застойная сердечная недостаточность, острая декомпенсированная сердечная недостаточность и гипертрофия сердца.

Способы по изобретению могут быть использованы при лечении сердечной недостаточности. Сердечная недостаточность может быть любого типа или формы, включая любую сердечную недостаточность, раскрытую в настоящем документе. Неограничивающие примеры сердечной недостаточности включают сердечную недостаточность на ранней стадии, сердечную недостаточность Класса I, II, III и IV, острую сердечную недостаточность, застойную сердечную недостаточность (CHF) и острую застойную сердечную недостаточность. В одном варианте выполнения изобретения способы по изобретению могут быть использованы при лечении острой декомпенсированной сердечной недостаточности.

В другом варианте выполнения изобретения способы по изобретению могут быть использованы для лечения, предотвращения или задержки начала и/или развития ишемического/реперфузионного повреждения.

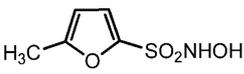
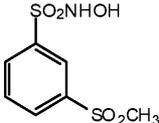
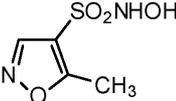
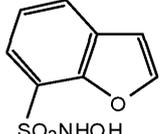
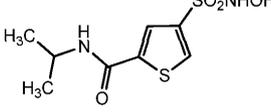
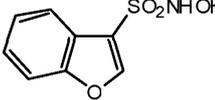
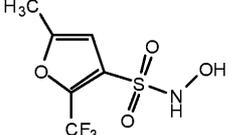
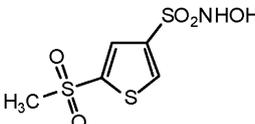
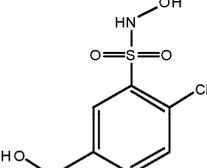
В другом варианте выполнения изобретения способы по изобретению могут быть использованы для предотвращения или задержки начала и/или развития легочной гипертензии. В одном таком варианте выполнения изобретения способы по изобретению могут быть использованы для предотвращения или задержки начала и/или развития легочной артериальной гипертензии (РАН).

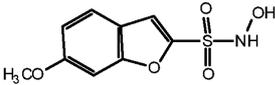
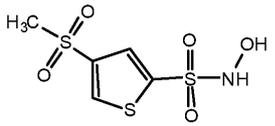
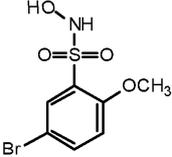
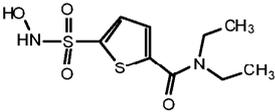
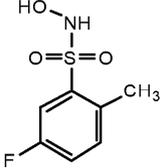
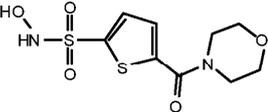
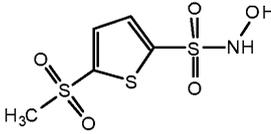
В другом варианте выполнения изобретения способы по изобретению могут быть использованы для снижения среднего давления в легочной артерии (МРАР). В другом варианте выполнения изобретения МРАР снижается вплоть до около 50%. В другом варианте выполнения изобретения МРАР снижается вплоть до около 25%. В другом варианте выполнения изобретения МРАР снижается вплоть до около 20%. В другом варианте выполнения изобретения МРАР снижается вплоть до около 15%. В другом варианте выполнения изобретения МРАР снижается вплоть до около 10%. В другом варианте выполнения изобретения МРАР снижается вплоть до около 5%. В другом варианте выполнения изобретения МРАР снижается до от около 12 до около 16 мм рт.ст. В другом варианте выполнения изобретения МРАР снижается до около 15 мм рт.ст.

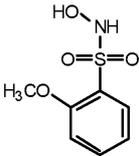
3.3. Нитроксилдонорные соединения и фармацевтические композиции, используемые в способах по изобретению

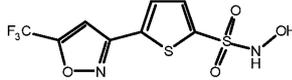
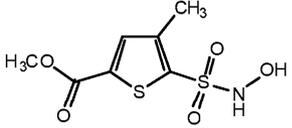
В таблице представлены нитроксилдонорные соединения, которые можно использовать в способах по настоящему изобретению.

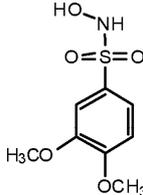
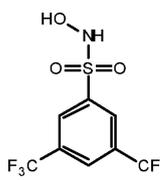
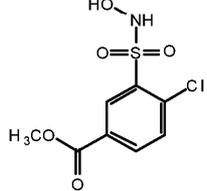
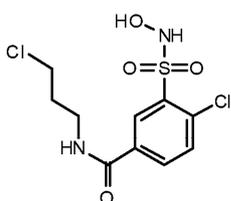
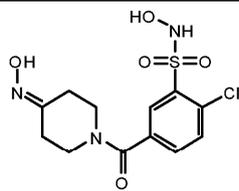
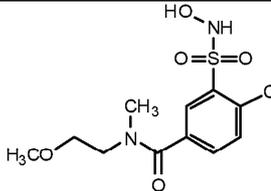
Нитроксилодонорные соединения

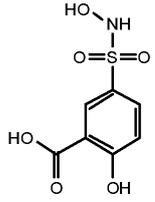
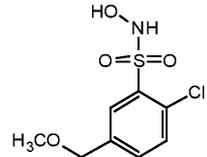
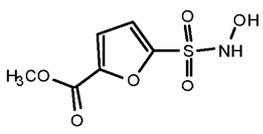
 <p><i>N</i>-Гидрокси-5-метилфуран-2-сульфонамид (1)</p>	 <p><i>N</i>-Гидрокси-3-метансульфонилбензол-1-сульфонамид (2)</p>	 <p><i>N</i>-Гидрокси-5-метил-1,2-оксазол-4-сульфонамид (3)</p>
 <p><i>N</i>-Гидрокси-1-бензофуран-7-сульфонамид (4)</p>	 <p>4-(Гидроксисульфоамил)-<i>N</i>-(пропан-2-ил)тиофен-2-карбоксамид (5)</p>	 <p><i>N</i>-Гидрокси-1-бензофуран-3-сульфонамид (6)</p>
 <p><i>N</i>-Гидрокси-5-метил-2-(трифторметил)фуран-3-сульфонамид (7)</p>	 <p><i>N</i>-Гидрокси-5-метансульфонилтиофен-3-сульфонамид (8)</p>	<p>1-Ацетил-5-бром-<i>N</i>-гидрокси-2,3-дигидро-1<i>H</i>-индол-6-сульфонамид (9)</p>
 <p>2-Хлор-<i>N</i>-гидрокси-5-(гидроксиметил)бензол-1-сульфонамид (10)</p>	<p>1-Ацетил-5-хлор-<i>N</i>-гидрокси-2,3-дигидро-1<i>H</i>-индол-6-сульфонамид (11)</p>	<p>4,5-Дихлор-<i>N</i>-гидрокси-2-тиофен-2-сульфонамид (12)</p>

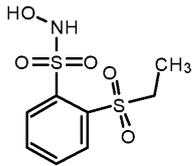
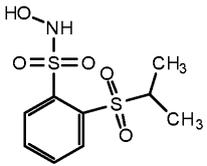
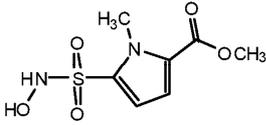
 <p><i>N</i>-Гидрокси-6-метокси-1-бензофуран-2-сульфонамид (13)</p>	<p>2-Фтор-<i>N</i>-гидрокси-4-метилбензол-1-сульфонамид (14)</p>	<p><i>N</i>-Гидрокси-2,1,3-бензотиадиазол-5-сульфонамид (15)</p>
 <p><i>N</i>-Гидрокси-4-метансульфонилтиофен-2-сульфонамид (16)</p>	 <p>5-Бром-<i>N</i>-гидрокси-2-метоксибензол-1-сульфонамид (17)</p>	<p>4-Хлор-<i>N</i>-гидрокси-2,5-диметилбензол-1-сульфонамид (18)</p>
 <p><i>N,N</i>-Диэтил-5-(гидроксисульфоамил)тиофен-2-карбоксамид (19)</p>	 <p>5-Фтор-<i>N</i>-гидрокси-2-метилбензол-1-сульфонамид (20)</p>	 <p><i>N</i>-Гидрокси-5-(морфолин-4-карбонил)тиофен-2-сульфонамид (21)</p>
<p>5-(Гидроксисульфоамил)-<i>N</i>-(пропан-2-ил)тиофен-2-карбоксамид (22)</p>	 <p><i>N</i>-Гидрокси-5-метансульфонилтиофен-2-сульфонамид (23)</p>	

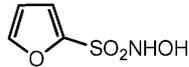
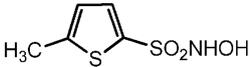
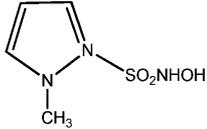
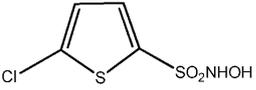
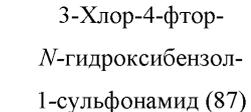
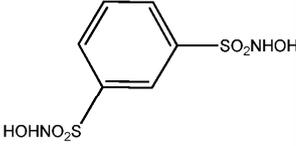
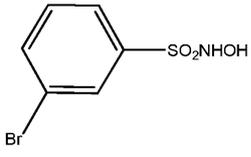
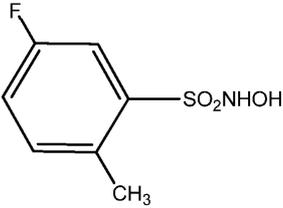
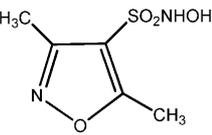
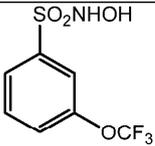
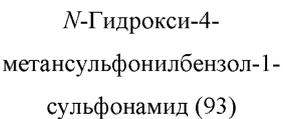
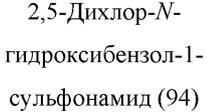
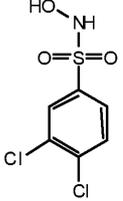
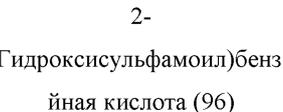
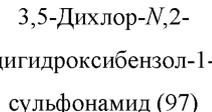
<p><i>N</i>-Гидрокси-2,1,3-бензотиадиазол-4-сульфонамид (24)</p>	 <p><i>N</i>-Гидрокси-2-метоксибензол-1-сульфонамид (25)</p>	<p><i>N</i>-Гидроксипиридин-3-сульфонамид (26)</p>
<p><i>N</i>-Гидрокси-3,5-диметил-1,2-оксазол-4-сульфонамид (27)</p>	<p><i>N</i>-Гидрокси-5-(морфолин-4-карбонил)тиофен-3-сульфонамид (28)</p>	<p>1-<i>N</i>-Гидрокси-2-<i>N</i>-(пропан-2-ил)бензол-1,2-дисульфонамид (29)</p>
<p>5-Хлор-<i>N</i>-гидрокси-1,3-диметил-1Н-пиразол-4-сульфонамид (30)</p>	<p><i>N</i>-Гидрокси-1-метил-1Н-пиразол-4-сульфонамид (31)</p>	<p><i>N</i>-Гидроксипиридин-2-сульфонамид (32)</p>
<p>3-Бром-<i>N</i>-гидроксипиридин-2-сульфонамид (33)</p>	<p>4-<i>N</i>-Гидрокси-тиофен-2,4-дисульфонамид (34)</p>	<p><i>N</i>-Гидрокси-4-(морфолин-4-карбонил)тиофен-2-сульфонамид (35)</p>

 <p><i>N</i>-Гидрокси-5-[5-(трифторметил)-1,2-оксазол-3-ил]тиофен-2-сульфонамид (36)</p>	<p>6-Хлор-<i>N</i>-гидрокси-7Н,7аН-имидазол[2,1-<i>b</i>][1,3]тиазол-5-сульфонамид (37)</p>	<p><i>N</i>-Гидрокси-5-(1,2-оксазол-5-ил)тиофен-2-сульфонамид (38)</p>
<p>4-Фтор-<i>N</i>-гидрокси-2-метилбензол-1-сульфонамид (39)</p>	<p><i>N</i>-Гидрокси-5-(1,3-оксазол-5-ил)тиофен-2-сульфонамид (40)</p>	<p><i>N</i>-Гидрокси-2,5-диметилтиофен-3-сульфонамид (41)</p>
 <p>Метил 5-(гидроксисульфоил)-4-метилтиофен-2-карбоксилат (42)</p>	<p>5-(Бензолсульфонил)-<i>N</i>-гидрокси-тиофен-2-сульфонамид (43)</p>	<p><i>N</i>-Гидрокси-5-(1,2-оксазол-3-ил)тиофен-2-сульфонамид (44)</p>
<p>5-Бром-<i>N</i>-гидрокси-тиофен-2-сульфонамид (45)</p>	<p>3,5-Дибром-<i>N</i>-гидрокси-тиофен-2-сульфонамид (46)</p>	<p>5-Хлор-<i>N</i>-Гидрокси-4-нитро-тиофен-2-сульфонамид (47)</p>

<p>3-Хлор-<i>N</i>- гидрокситиофен-2- сульфонамид (48)</p>	<p><i>N</i>-Гидрокси-2,5- диметилбензол-1- сульфонамид (49)</p>	<p>5-Хлор-<i>N</i>-гидрокси-2,1,3- бензаксадиазол-4- сульфонамид (50)</p>
<p>4-(Бензолсульфонил)-<i>N</i>- гидрокситиофен-2- сульфонамид (51)</p>	 <p><i>N</i>-Гидрокси-3,4- диметоксибензол-1- сульфонамид (52)</p>	<p><i>N</i>-Гидрокси-2,3,5,6- тетраметилбензол-1- сульфонамид (53)</p>
 <p><i>N</i>-Гидрокси-3,5- бис(трифторметил)бензол- 1-сульфонамид (54)</p>	 <p>Метил 4-хлор-3- (гидроксисульфамойл)бе нзоат (55)</p>	<p>2-Фтор-<i>N</i>-гидрокси-5- метилбензол-1- сульфонамид (56)</p>
 <p>4-Хлор-<i>N</i>-(3-хлорпропил)- 3-(гидроксисульфамойл)- бензамид (57)</p>	 <p>2-Хлор-<i>N</i>-гидрокси-5-[4- (гидроксиимино)пиперид ин-1-карбонил]бензол-1- сульфонамид (58)</p>	 <p>4-Хлор-3- (гидроксисульфамойл)-<i>N</i>- (2-метоксиэтил)-<i>N</i>- метилбензамид (59)</p>

 <p>2-Гидрокси-5-(гидроксисульфоил)бензойная кислота (60)</p>	<p><i>N</i>-Гидрокси-4-метил-3,4-дигидро-2Н-1,4-бензоксазин-7-сульфонамид (61)</p>	<p>2-Хлор-<i>N</i>,4-дигидроксибензол-1-сульфонамид (62)</p>
<p>3,5-Дихлор-<i>N</i>,4-дигидроксибензол-1-сульфонамид (63)</p>	<p>4-Хлор-2-гидрокси-5-(гидроксисульфоил)-<i>N,N</i>-диметилбензамид (64)</p>	<p>5-Хлор-<i>N</i>-гидрокси-1-метил-2,3-дигидро-1Н-индол-6-сульфонамид (65)</p>
<p>2-Хлор-<i>N</i>,5-дигидроксибензол-1-сульфонамид (66)</p>	<p>5-Бром-<i>N</i>-гидрокси-1-метил-2,3-дигидро-1Н-индол-6-сульфонамид (67)</p>	 <p>2-Хлор-<i>N</i>-гидрокси-5-(метоксиметил)бензол-1-сульфонамид (68)</p>
 <p>Метил 5-(гидроксисульфоил)фуран-2-карбоксилат (69)</p>	<p><i>N</i>-Гидрокси-2,5-диметилфуран-3-сульфонамид (70)</p>	<p><i>N</i>-Гидрокси-8-оксатрицикло[7.4.0.0]тридека-1(9),2(7),3,5,10,12-гексаен-4-сульфонамид (71)</p>

 <p>2-(Этансульфонил)-<i>N</i>-гидроксибензол-1-сульфонамид (72)</p>	 <p><i>N</i>-Гидрокси-2-(пропан-2-сульфонил)бензол-1-сульфонамид (73)</p>	<p>4-Ацетил-<i>N</i>-гидрокси-3,4-дигидро-2Н-1,4-бензоксазин-6-сульфонамид (74)</p>
 <p>Метил 5-(гидроксисульфоамил)-1-метил-1Н-пиррол-2-карбоксилат (75)</p>	<p><i>N</i>-[5-(Гидроксисульфоамил)-1,3-тиазол-2-ил]ацетамид (76)</p>	<p><i>N</i>-Гидрокси-2,5-диметил-4-(мирфолин-4-карбопил)фуран-3-сульфонамид (77)</p>
<p>Этил 5-(гидроксисульфоамил)фуран-3-карбоксилат (78)</p>		<p>5-Хлортиофен-2-сульфонамидооксан-4-карбоксилат (79)</p>
<p><i>N</i>-Гидрокси-2-(оксан-4-илметансульфонил)бензол-1-сульфонамид (80)</p>	<p><i>N</i>-Гидрокси-3-метил-1-бензофуран-2-сульфонамид (81)</p>	<p><i>N</i>-Гидрокси-5-(пиперидин-1-</p>

		карбонил)фуран-2-сульфонамид (82)
 <i>N</i> -Гидроксифуран-2-сульфонамид (83)	 <i>N</i> -Гидрокси-5-метилтиофен-2-сульфонамид (84)	 <i>N</i> -Гидрокси-1-метил-1H-пиразол-3-сульфонамид (85)
 5-Хлор- <i>N</i> -гидрокси-тиофен-2-сульфонамид (86)	 3-Хлор-4-фтор- <i>N</i> -гидроксибензол-1-сульфонамид (87)	 1- <i>N</i> ,3- <i>N</i> -Дигидроксибензол-1,3-дисульфенамид (88)
 3-Бром- <i>N</i> -гидроксибензол-1-сульфонамид (89)	 5-Фтор- <i>N</i> -гидрокси-2-метилбензол-1-сульфонамид (90)	 <i>N</i> -Гидрокси-3,5-диметил-1,2-оксазол-4-сульфонамид (91)
 <i>N</i> -Гидрокси-3-(трифторметокси)бензол-1-сульфонамид (92)	 <i>N</i> -Гидрокси-4-метансульфонилбензол-1-сульфонамид (93)	 2,5-Дихлор- <i>N</i> -гидроксибензол-1-сульфонамид (94)
 3,4-Дихлор- <i>N</i> -гидроксибензол-1-сульфонамид (95)	 2-(Гидроксисульфамойл)бензойная кислота (96)	 3,5-Дихлор- <i>N</i> ,2-дигидроксибензол-1-сульфонамид (97)

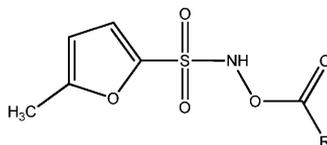
В одном варианте выполнения изобретения нитроксилдонорное соединение представляет собой соединение формулы (1). В другом варианте выполнения изобретения нитроксилдонорное соединение представляет собой соединение формулы (2).

В конкретных вариантах выполнения изобретения нитроксилдонорные соединения в таблице могут

быть использованы в виде их фармацевтически приемлемых солей.

В других вариантах выполнения изобретения нитроксилдонорные соединения в таблице могут быть использованы в виде их пролекарств. Пролекарства включают любое соединение, которое может быть превращено в физиологических условиях в нитроксилдонорное соединение из таблицы, такое как соединения, в которых N-гидроксигруппа соединений модифицирована до сложного эфира, карбоната или карбамата. В некоторых вариантах выполнения изобретения N-гидроксигруппа соединений, перечисленных в таблице, может быть этерифицирована для получения пролекарств соединений.

Например, в изобретении предусматривается применение соединений формулы (100)

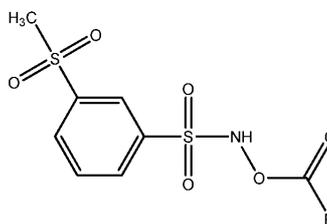


(100)

где R представляет собой водород, $-(C_1-C_6)$ алкил, $-(C_2-C_4)$ алкенил, фенил, бензил, циклопентил, циклогексил, $-(C_5-C_7)$ гетероциклоалкил, бензилокси, $-O-(C_1-C_6)$ алкил, $-NH_2$, $-NH-(C_1-C_4)$ алкил или $-N((C_1-C_4)$ алкил) $_2$, где указанный $-(C_1-C_6)$ алкил, $-(C_2-C_4)$ алкенил, фенил, бензил, циклопентил, циклогексил, $-(C_5-C_7)$ гетероциклоалкил, бензилокси, $-O-(C_1-C_6)$ алкил, $-NH-(C_1-C_4)$ алкил или $N((C_1-C_4)$ алкил) $_2$ могут быть незамещенными или замещенными одним или более заместителями, выбранными из галогена, $-(C_1-C_6)$ алкила, $-(C_2-C_4)$ алкенила, $-(C_2-C_3)$ алкинила, $-(5-$ или $6-$ членного)гетероарила, $-O-(C_1-C_6)$ алкила, $-S-(C_1-C_6)$ алкила, $-C(\text{галоген})_3$, $-CH(\text{галоген})_2$, $-CH_2(\text{галоген})$, $-CN$, $-NO_2$, $-NH_2$, $-NH-(C_1-C_4)$ алкила, $-N-(C_1-C_4)$ алкил) $_2$, $-C(=O)(C_1-C_4)$ алкила, $-C(=O)O(C_1-C_4)$ алкила, $-OC(=O)(C_1-C_4)$ алкила, $-OC(=O)NH_2$, $-S(=O)(C_1-C_4)$ алкила или $-S(=O)_2(C_1-C_4)$ алкила. В конкретных вариантах выполнения изобретения R представляет собой метил, этил, бензил или фенил.

В конкретных вариантах выполнения изобретения, где нитроксилдонорное соединение представляет собой соединение формулы (100), R представляет собой метил. В других вариантах выполнения изобретения, где соединение имеет формулу (100), R представляет собой этил. В определенных вариантах выполнения изобретения, где нитроксилдонорное соединение представляет собой соединение формулы (100), R представляет собой метил или этил. В других вариантах выполнения изобретения, где соединение имеет формулу (100), R представляет собой фенил. В других вариантах выполнения изобретения, где соединение имеет формулу (100), R представляет собой бензил. В конкретных вариантах выполнения изобретения, где нитроксилдонорное соединение представляет собой соединение формулы (100), R представляет собой бензил или фенил. В других вариантах выполнения изобретения, где соединение имеет формулу (100), R представляет собой $-NH_2$. В каждом из приведенных выше вариантов выполнения в этом параграфе R является незамещенным в одном варианте выполнения, монозамещенным в другом варианте выполнения, дизамещенным двумя независимо выбранными заместителями в дополнительном варианте выполнения изобретения или тризамещенным тремя независимо выбранными заместителями в дополнительном варианте выполнения. В различных вариантах выполнения каждого из приведенных выше вариантов выполнения в этом параграфе заместитель представляет собой галоген, $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-CF_3$ или $-OCH_3$ или заместители независимо выбраны из галогена, $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-CF_3$ и $-OCH_3$.

Например, в изобретении предусматривается применение соединений формулы (101)



(101)

где R и его необязательный заместитель(и) определен выше для соединения формулы (100).

В конкретных вариантах выполнения изобретения, где нитроксилдонорное соединение представляет собой соединение формулы (101), R представляет собой метил. В других вариантах выполнения изобретения, где соединение имеет формулу (101), R представляет собой этил. В некоторых вариантах выполнения изобретения, где нитроксилдонорное соединение представляет собой соединение формулы (101), R представляет собой метил или этил. В других вариантах выполнения изобретения, где соединение имеет формулу (101), R представляет собой фенил. В других вариантах выполнения изобретения, где соединение имеет формулу (101), R представляет собой бензил. В конкретных вариантах выполнения изобретения, где нитроксилдонорное соединение представляет собой соединение формулы (101), R представляет собой бензил или фенил. В других вариантах выполнения изобретения, где соединение имеет формулу (101), R представляет собой $-NH_2$. В каждом из приведенных выше вариантов выполнения изобретения,

брения в этом параграфе R является незамещенным в одном варианте выполнения, монозамещенным в другом варианте выполнения, дизамещенным двумя независимо выбранными заместителями в дополнительном варианте выполнения изобретения или тризамещенным тремя независимо выбранными заместителями в дополнительном варианте выполнения изобретения. В различных вариантах выполнения каждого из приведенных выше вариантов выполнения изобретения в этом параграфе заместитель представляет собой галоген, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHCH}_3$, $-\text{CF}_3$ или $-\text{OCH}_3$ или заместители независимо выбраны из галогена, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHCH}_3$, $-\text{CF}_3$ и $-\text{OCH}_3$.

Настоящее изобретение также охватывает применение фармацевтических композиций, включающих нитроксилдонорное соединение и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый эксципиент. Примеры фармацевтически приемлемых эксципиентов включают те, что описаны выше, такие как стабилизирующие агенты, буферные агенты, носители, поверхностно-активные агенты, загустители или эмульгаторы, твердые связующие, дисперсионные или суспензионные добавки, солюбилизаторы, красители, ароматизаторы, покрытия, дезинтегрирующие агенты, смазывающие вещества подсластители, консерванты, изотонические агенты и любые их комбинации. Выбор и применение фармацевтически приемлемых наполнителей описаны, напр., в Troy, Ed., Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st Ed. (Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore, MD, 2005).

В различных вариантах выполнения изобретения по меньшей мере один фармацевтически приемлемый эксципиент включает по меньшей мере один вид циклодекстрина. В конкретном варианте выполнения изобретения циклодекстрин представляет собой циклическую структуру, имеющую единицы глюкозы, связанные $\alpha(1-4)$ связями. В другом варианте выполнения изобретения циклодекстрин представляет собой β -циклодекстрин, то есть циклическую структуру, имеющую семь единиц глюкозы, связанных $\alpha(1-4)$ связями. В другом варианте выполнения изобретения циклодекстрин химически модифицирован путем дериватизации любой комбинации трех доступных гидроксильных групп на его каждой единице глюкопиранозы.

В некоторых вариантах выполнения изобретения, где фармацевтически приемлемый наполнитель включает по меньшей мере один вид циклодекстрина, циклодекстрин представляет собой сульфо($\text{C}_1\text{-C}_6$)алкилэфирное производное β -циклодекстрина. В некоторых из этих вариантов выполнения циклодекстрин представляет собой сульфо($\text{C}_1\text{-C}_6$)алкилэфирное производное β -циклодекстрина, имеющее от около шести до около семи сульфо($\text{C}_1\text{-C}_6$)алкилэфирных групп на молекулу циклодекстрина. В различных вариантах выполнения изобретения циклодекстрин представляет собой сульфо($\text{C}_1\text{-C}_6$)алкилэфирное производное β -циклодекстрина, имеющее в среднем от около шести до около семи сульфо($\text{C}_1\text{-C}_6$)алкилэфирных групп на молекулу циклодекстрина. В другом таком варианте выполнения изобретения циклодекстрин представляет собой сульфо($\text{C}_1\text{-C}_6$)алкилэфирное производное β -циклодекстрина, имеющее шесть или семь сульфо($\text{C}_1\text{-C}_6$)алкилэфирных групп на молекулу циклодекстрина.

В конкретных сериях вариантов выполнения изобретения, где фармацевтически приемлемый эксципиент включает по меньшей мере один вид циклодекстрина, циклодекстрин представляет собой сульфо($\text{C}_3\text{-C}_5$)алкилэфирное производное β -циклодекстрина. В одном таком варианте выполнения изобретения циклодекстрин представляет собой сульфо($\text{C}_3\text{-C}_5$)алкилэфирное производное β -циклодекстрина, имеющее от около шести до около семи сульфо($\text{C}_3\text{-C}_5$)алкилэфирных групп на молекулу циклодекстрина. В таких различных вариантах выполнения изобретения циклодекстрин представляет собой сульфо($\text{C}_3\text{-C}_5$)алкилэфирное производное β -циклодекстрина, имеющее в среднем от около шести до около семи сульфо($\text{C}_3\text{-C}_5$)алкилэфирных групп на молекулу циклодекстрина. В другом таком варианте выполнения изобретения циклодекстрин представляет собой сульфо($\text{C}_3\text{-C}_5$)алкилэфирное производное β -циклодекстрина, имеющее шесть или семь сульфо($\text{C}_3\text{-C}_5$)алкилэфирных групп на молекулу циклодекстрина.

В конкретных вариантах выполнения изобретения, где фармацевтически приемлемый эксципиент включает по меньшей мере один вид циклодекстрина, циклодекстрин представляет собой производное сульфобутилового простого эфира β -циклодекстрина. В некоторых из этих вариантов выполнения изобретения циклодекстрин представляет собой производное сульфобутилового простого эфира β -циклодекстрина, имеющее от около шести до около семи групп сульфобутилового простого эфира на молекулу циклодекстрина. В другом таком варианте выполнения изобретения циклодекстрин представляет собой производное сульфобутилового простого эфира β -циклодекстрина, имеющее в среднем от около шести до около семи групп сульфобутилового простого эфира на молекулу циклодекстрина. В другом таком варианте выполнения изобретения циклодекстрин представляет собой производное сульфобутилового простого эфира β -циклодекстрина, имеющего шесть или семь групп сульфобутилового простого эфира на молекулу циклодекстрина.

В некоторых вариантах выполнения изобретения, где фармацевтически приемлемый наполнитель включает по меньшей мере один вид циклодекстрина, циклодекстрин представляет собой производное сульфо-*n*-бутилового простого эфира β -циклодекстрина. В одном таком варианте выполнения изобретения циклодекстрин представляет собой производное сульфо-*n*-бутилового простого эфира β -

циклодекстрина, имеющее от около шести до около семи групп сульфо-н-бутилового простого эфира на молекулу циклодекстрина. В другом таком варианте выполнения изобретения циклодекстрин представляет собой производное сульфо-н-бутилового простого эфира β -циклодекстрина, имеющее в среднем от около шести до около семи групп сульфо-н-бутилового простого эфира на молекулу циклодекстрина. В другом таком варианте выполнения изобретения циклодекстрин представляет собой производное сульфо-н-бутилового простого эфира β -циклодекстрина, имеющее шесть или семь групп сульфо-н-бутилового эфира на молекулу циклодекстрина.

В различных конкретных вариантах выполнения изобретения, где фармацевтически приемлемый эксципиент включает по меньшей мере один вид циклодекстрина, циклодекстрин содержит множество отрицательных зарядов при физиологически совместимых значениях pH, напр., при pH от около 5,0 до около 6,8 в некоторых вариантах выполнения, от около 5,5 до около 6,5 в некоторых вариантах выполнения, от около 5,7 до около 6,3 в некоторых вариантах выполнения, от около 5,8 до около 6,2 в некоторых вариантах выполнения, от около 5,9 до около 6,1 в некоторых вариантах выполнения и около 6,0 в конкретных вариантах выполнения. В одном таком варианте выполнения изобретения по меньшей мере один фармацевтически приемлемый наполнитель включает циклодекстрин CAPTISOL® (Ligand Pharmaceuticals, La Jolla, CA).

Молярное соотношение между нитроксидонорным соединением и циклодекстрином, присутствующим в композиции, может составлять от около 0,02:1 до около 2:1. В некоторых вариантах выполнения изобретения молярное соотношение между нитроксидонорным соединением и циклодекстрином, присутствующим в композиции, может составлять от около 0,05:1 до около 1,5:1. В некоторых вариантах выполнения изобретения молярное соотношение между нитроксидонорным соединением и циклодекстрином, присутствующим в композиции, может составлять от около 0,1:1 до около 1:1. В некоторых вариантах выполнения изобретения молярное соотношение между нитроксидонорным соединением и циклодекстрином, присутствующим в композиции, может составлять от около 0,5:1 до около 1:1. В некоторых вариантах выполнения изобретения молярное соотношение между нитроксидонорным соединением и циклодекстрином, присутствующим в композиции, может составлять от около 0,7:1 до около 1:1. В некоторых вариантах выполнения изобретения молярное соотношение между нитроксидонорным соединением и циклодекстрином, присутствующим в композиции, может составлять от около 0,1:1 до около 0,8:1. В некоторых вариантах выполнения изобретения молярное соотношение между нитроксидонорным соединением и циклодекстрином, присутствующим в композиции, может составлять от около 0,1:1 до около 0,6:1. В некоторых вариантах выполнения изобретения молярное соотношение между нитроксидонорным соединением и циклодекстрином, присутствующим в композиции, может составлять от около 0,2:1 до около 1:1. В некоторых вариантах выполнения изобретения молярное соотношение между нитроксидонорным соединением и циклодекстрином, присутствующим в композиции, может составлять от около 0,2:1 до около 0,8:1. В определенных вариантах выполнения изобретения молярное соотношение между нитроксидонорным соединением и циклодекстрином, присутствующим в композиции, может составлять от около 0,4:1 до около 0,8:1. В некоторых вариантах выполнения изобретения молярное соотношение между нитроксидонорным соединением и циклодекстрином, присутствующим в композиции, может составлять от около 0,4:1 до около 0,6:1. В конкретных вариантах выполнения изобретения циклодекстрин представляет собой CAPTISOL®. Для целей расчета молярных количеств предполагается, что CAPTISOL® имеет среднюю молекулярную массу (MW) 2163 г/моль.

В вариантах выполнения изобретения, где нитроксидонорное соединение вводят парентерально (напр., внутривенно) в виде водной композиции, циклодекстрин может присутствовать в композиции в диапазоне от около 0,001% циклодекстрина (мас./об.) до около 10% циклодекстрина (мас./об.). В некоторых вариантах выполнения изобретения циклодекстрин может присутствовать в композиции в диапазоне от около 0,005% циклодекстрина (мас./об.) до около 8% циклодекстрина (мас./об.). В некоторых вариантах выполнения изобретения циклодекстрин может присутствовать в композиции в диапазоне от около 0,010% циклодекстрина (мас./об.) до около 6% циклодекстрина (мас./об.). В некоторых вариантах выполнения изобретения циклодекстрин может присутствовать в композиции в диапазоне от около 0,5% циклодекстрина (мас./об.) до около 8% циклодекстрина (мас./об.). В некоторых вариантах выполнения изобретения циклодекстрин может присутствовать в композиции в диапазоне от около 1% циклодекстрина (мас./об.) до около 8% циклодекстрина (мас./об.). В некоторых вариантах выполнения изобретения циклодекстрин может присутствовать в композиции в диапазоне от около 2% циклодекстрина (мас./об.) до около 8% циклодекстрина (мас./об.). В некоторых вариантах выполнения изобретения циклодекстрин может присутствовать в композиции в диапазоне от около 2% циклодекстрина (мас./об.) до около 6% циклодекстрина (мас./об.). В конкретных вариантах выполнения изобретения циклодекстрин представляет собой CAPTISOL®.

Композиции, содержащие нитроксидонорное соединение и циклодекстрин, могут быть приготовлены в виде концентрата при определенном значении pH. Такой концентрат может быть приготовлен путем добавления нитроксидонорного соединения к водному раствору циклодекстрина при определенном значении pH (напр., pH 4). Затем концентрат может быть разбавлен в подходящем водном рас-

творе (напр., буфере) и введен пациенту. Альтернативно концентрат, включающий нитроксилдонорное соединение и циклодекстрин, может быть лиофилизирован с образованием порошка. Лиофилизированный порошок может быть восстановлен в соответствующем водном носителе перед введением.

Фармацевтические композиции могут быть составлены для парентерального введения, например, подкожной, внутримышечной, внутривенной или эпидуральной инъекции, например, в виде стерильного раствора или суспензии.

В одном конкретном варианте выполнения изобретения фармацевтическая композиция составлена для внутривенного введения. В другом варианте выполнения изобретения фармацевтическая композиция составлена для внутривенного введения путем непрерывной инфузии.

Различные варианты выполнения фармацевтических композиций, подходящих для парентерального введения, включают, без ограничения, либо водные стерильные инъекционные растворы, либо неводные стерильные инъекционные растворы, каждый из которых содержит, например, антиоксиданты, буферы, бактериостаты и растворенные вещества, которые делают состав изотоническим по отношению к крови предполагаемого реципиента; и водные стерильные суспензии и неводные стерильные суспензии, каждая из которых содержит, например, суспендирующие агенты и загустители. Композиции могут находиться в контейнерах с разовой дозой или несколькими дозами, например, в герметичных ампулах или флаконах, и могут храниться в высушенных сублимацией (лиофилизированных) условиях, требующих добавления только стерильного жидкого носителя, такого как вода, незамедлительно перед применением.

Фармацевтические композиции, вводимые парентерально, можно вводить в кислом, нейтральном или основном растворе. В одном варианте выполнения изобретения фармацевтические композиции, содержащие нитроксилдонорное соединение, могут быть составлены в кислом растворе, имеющем pH от около 4 до около 5, например, pH около 4, около 4,5, около 4,8 или около 5, включая значения между ними. Несмотря на то, что pH около 4 обычно считался оптимальным для составления нитроксилдонорных композиций для достижения адекватной стабильности соединения, было обнаружено, что составление композиции в таких кислых условиях может потенциально вызывать или усиливать венозное раздражение после парентерального введения. Степень раздражения может быть уменьшена путем составления нитроксилдонорных соединений в менее кислых или даже нейтральных растворах.

Соответственно в определенных вариантах выполнения изобретения фармацевтическая композиция, пригодная в способах по изобретению, составлена для парентеральной инъекции при pH от около 5 до около 6,5 в некоторых вариантах выполнения, от около 5 до около 6 в некоторых вариантах выполнения, от около 5,5 до около 6 в некоторых вариантах выполнения, от около 5 до около 5,5 в некоторых вариантах выполнения, от около 5,2 до около 6,2 в некоторых вариантах выполнения, от около 5,5 до около 6,2 в некоторых вариантах выполнения, от около 5,8 до около 6,2 в некоторых вариантах выполнения и при pH около 6 в конкретных вариантах выполнения. В другом варианте выполнения изобретения фармацевтическая композиция, пригодная в способах по изобретению, составлена для парентеральной инъекции при pH около 5.

Для достижения желаемого значения pH фармацевтической композиции нитроксилдонорное соединение может быть составлено в водном буфере. Например, нитроксилдонорное соединение может быть приготовлено в фосфатном или ацетатном буфере. В конкретных вариантах выполнения изобретения нитроксилдонорное соединение составляют в калий-фосфатном или натрий-фосфатном буфере. В других вариантах выполнения изобретения нитроксилдонорное соединение составляют в калий-фосфатном буфере или натрий-фосфатном буфере. В других вариантах выполнения изобретения нитроксилдонорное соединение составляют в калий-цитратном буфере или натрий-цитратном буфере.

Водный буфер также может включать подходящий сахар для поддержания подходящей осмоляльности. Например, фармацевтическая композиция может включать подходящее количество декстрозы. Фармацевтические композиции, используемые в способах по изобретению, могут быть приготовлены путем разбавления концентрата, содержащего нитроксилдонорное соединение, необязательно циклодекстрин и соответствующий буфер, в водный раствор, содержащий 5% декстрозы (D5W) или 2,5% декстрозы (D2.5W).

Для специалистов в данной области будет очевидно, что конкретные варианты выполнения раскрытой сущности изобретения могут быть направлены на один или несколько из указанных выше и ниже вариантов выполнения в любой комбинации.

Хотя изобретение было раскрыто в некоторых деталях для иллюстрации и примера в целях ясности понимания, для специалистов в данной области очевидно, что могут быть сделаны различные изменения и эквиваленты могут быть заменены без отклонения от истинного смысла и объема изобретения. Следовательно, описание не должно рассматриваться как ограничение объема притязаний изобретения.

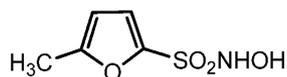
Все ссылки, публикации, патенты и патентные заявки, раскрытые в данном документе, включены в настоящий документ посредством ссылки во всей их полноте.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ проведения нитроксильной терапии в режиме повышения начальной дозы для лечения сердечной недостаточности пациента, имеющего указанную сердечную недостаточность, включающий внутривенное введение нитроксилодонорного соединения или фармацевтической композиции, содержащей нитроксилодонорное соединение и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый эксципиент, пациенту в количестве 6 мкг/кг/мин в течение 4 ч; и

внутривенное введение нитроксилодонорного соединения или фармацевтической композиции, содержащей нитроксилодонорное соединение и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый эксципиент, пациенту в количестве 12 мкг/кг/мин в течение 44 ч;

в котором нитроксилодонорное соединение представляет собой соединение формулы (1)



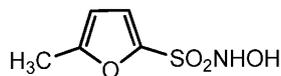
(1).

2. Способ проведения нитроксильной терапии в режиме повышения начальной дозы для лечения сердечной недостаточности пациента, имеющего указанную сердечную недостаточность, включающий внутривенное введение нитроксилодонорного соединения или фармацевтической композиции, содержащей нитроксилодонорное соединение и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый эксципиент, пациенту в количестве 3 мкг/кг/мин в течение 4 ч;

внутривенное введение нитроксилодонорного соединения или фармацевтической композиции, содержащей нитроксилодонорное соединение и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый эксципиент, пациенту в количестве 6 мкг/кг/мин в течение 4 ч; и

внутривенное введение нитроксилодонорного соединения или фармацевтической композиции, содержащей нитроксилодонорное соединение и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый эксципиент, пациенту в количестве около 12 мкг/кг/мин в течение около 40 ч;

в котором нитроксилодонорное соединение представляет собой соединение формулы (1)



(1).

3. Способ по п.1 или 2, в котором сердечно-сосудистое заболевание представляет собой острую декомпенсированную сердечную недостаточность.

4. Способ по любому одному из пп.1-3, в котором композиция составлена при pH от 5 до 6.

5. Способ по любому одному из пп.1-3, в котором композиция составлена при pH от 5,5 до 6,2.

6. Способ по любому одному из пп.1-3, в котором композиция составлена при pH 6.

7. Способ по любому одному из пп.1-6, в котором по меньшей мере один фармацевтически приемлемый эксципиент представляет собой буферный агент.

8. Способ по п.7, в котором буферный агент представляет собой ацетат калия.

9. Способ по п.7, в котором буферный агент представляет собой фосфат калия.

10. Способ по любому одному из пп.1-9, дополнительно включающий стабилизирующий агент.

11. Способ по п.10, в котором стабилизирующий агент представляет собой циклодекстрин.

12. Способ по п.11, в котором циклодекстрин представляет собой производное сульфо-н-бутилового простого эфира β-циклодекстрина, имеющее шесть или семь сульфо-н-бутиловых простых эфирных групп на молекулу циклодекстрина.

13. Способ по п.11 или 12, в котором циклодекстрин представляет собой CAPTISOL®.

14. Способ по любому одному из пп.11-13, в котором молярное соотношение между нитроксилодонорным соединением и циклодекстрином, присутствующим в композиции, составляет от 0,02:1 до 2:1.

15. Способ по любому одному из пп.11-13, в котором молярное соотношение между нитроксилодонорным соединением и циклодекстрином, присутствующим в композиции, составляет от 0,05:1 до 1,5:1.

16. Способ по любому одному из пп.11-13, в котором молярное соотношение между нитроксилодонорным соединением и циклодекстрином, присутствующим в композиции, составляет от 0,5:1 до 1:1.

17. Способ по любому одному из пп.1-3, в котором по меньшей мере один фармацевтически приемлемый эксципиент представляет собой циклодекстрин.

18. Способ по п.17, в котором циклодекстрин представляет собой производное сульфо-н-бутилового простого эфира β-циклодекстрина, имеющее шесть или семь сульфо-н-бутиловых простых эфирных групп на молекулу циклодекстрина.

19. Способ по п.17 или 18, в котором циклодекстрин представляет собой CAPTISOL®.

20. Способ по любому одному из пп.17-19, в котором молярное соотношение между нитроксило-

норным соединением и циклодекстрином, присутствующим в композиции, составляет от 0,02:1 до 2:1.

21. Способ по любому одному из пп.17-19, в котором молярное соотношение между нитроксидо-норным соединением и циклодекстрином, присутствующим в композиции, составляет от 0,05:1 до 1,5:1.

22. Способ по любому одному из пп.17-19, в котором молярное соотношение между нитроксидо-норным соединением и циклодекстрином, присутствующим в композиции, составляет от 0,5:1 до 1:1.

