

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(21) **202293559** (13) **A1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки  
**2023.04.07**

(51) Int. Cl. *A61K 31/4025* (2006.01)  
*A61P 9/06* (2006.01)

(22) Дата подачи заявки  
**2021.06.11**

---

(54) **ВВЕДЕНИЕ СУЛКАРДИНА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ОСТРОЙ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ**

---

(31) **63/038,664**

(32) **2020.06.12**

(33) **US**

(86) **PCT/US2021/037098**

(87) **WO 2021/252959 2021.12.16**

(71) Заявитель:  
**ХУЯБИО ИНТЕРНЭЙШНЛ, ЛЛС  
(US)**

(72) Изобретатель:

**Эллиотт Гэри, Гиллингс Мирей,  
Гуденау Роберт, Мэйсон Джэй,  
Радзишевский Вальдемар, Романо  
Сюзанна (US)**

(74) Представитель:

**Строкова О.В., Гизатуллин Ш.Ф.,  
Гизатуллина Е.М., Джермакян Р.В.,  
Христофоров А.А., Угрюмов В.М.,  
Костюшенкова М.Ю. (RU)**

---

(57) В изобретении предлагаются композиции и способы введения сулкардина, нуждающемуся в этом индивидууму.

**A1**

**202293559**

**202293559**

**A1**

# **ВВЕДЕНИЕ СУЛКАРДИНА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ОСТРОЙ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ**

## **Описание**

### **Ссылка**

[0001] По настоящей заявке испрашивается приоритет заявки США № 63/038664, поданной 12 июня 2020 года, таким образом, включенной посредством ссылки полностью.

### **Область техники, к которой относится настоящее изобретение**

[0002] Настоящее изобретение относится к композициям и способам введения сулкардина нуждающемуся в этом индивидууму.

### **Предшествующий уровень техники настоящего изобретения**

[0003] В патентах США №№ 8541464 и 8637566 (каждый из которых включен в настоящий документ посредством ссылки полностью) описана активность *N*-[4-гидрокси-3,5-бис(1-пирролидинилметил)бензил]-4-метоксибензолсульфонамида (далее в настоящем документе «сулкардин») и его фармацевтически приемлемых солей, в дополнение к различным применениям и способам введения сулкардина в терапевтически эффективных количествах нуждающимся в этом индивидуумам.

[0004] Chen *et al.* описали фармакокинетические профили сулкардина у людей при пероральном введении. См. Chen *et al.*, “Pharmacokinetics, safety, and tolerability of sulcardine sulfate: an open-label, single-dose, randomized study in healthy Chinese subjects”, *Fundamental & Clinical Pharmacology*. 31 (2017) 120-125.

[0005] Остается потребность в разработке составов и способов альтернативного введения сулкардина людям для достижения различных, но желательных фармакокинетических профилей и профилей эффективности.

### **Сущность настоящего изобретения**

[0006] В одном из вариантов осуществления в настоящем документе предлагаются композиции для введения сулкардина в терапевтически эффективных количествах для лечения фибрилляции предсердий или трепетания предсердий. В одном из вариантов осуществления в настоящем документе предлагаются композиции для более эффективного и безопасного введения сулкардина в терапевтически эффективных количествах.

[0007] В одном из аспектов в настоящем документе предлагается фармацевтическая композиция, содержащая сулкардин или его фармацевтически приемлемую соль, где композиция вызывает изменения параметров ЭКГ по QRS, PDur, PR или QTcF или любого их сочетания не более чем на около 25%. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция представляет собой ингибитор  $I_{NaL}$ ,  $I_{Na}$  и  $I_{Ca}$ , характеризующийся изменениями параметров ЭКГ: (i) снижением  $JTrc$  не более чем на около 15-25 мс или отсутствием изменений  $JTrc$ ; и (ii) отсутствием воздействия на  $TrTe$  или увеличением  $TrTe$ . В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция приводит к ингибированию ранней постдеполяризации (РПД). В некоторых вариантах осуществления параметры ЭКГ дополнительно содержат частоту сердечных сокращений. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция оказывает бимодальное действие на QTc, включая удлинение интервала QTc при более низких уровнях воздействия (дозах) лекарственного средства в связи с преимущественным ингибированием ионного канала сердца  $I_{Na}$  с последующим возможным плато или уменьшением интервала QTc при более высоких уровнях воздействия лекарственного средства (дозах), связанные с повышенным ингибирующим действием на сердечные ионные каналы  $I_{NaL}$  и  $I_{Ca}$ . В некоторых вариантах осуществления изменения ЭКГ происходят до, вблизи или около во время  $Tmax$  с величиной изменений, отражающих концентрации в плазме после  $Tmax$  в связи с распространением лекарственного средства на периферию. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция не оказывает существенного (клинически значимого) влияния на частоту сердечных сокращений или повышает или снижает диастолическое и/или систолическое артериальное давление не более чем на около 25% до  $Tmax$  или во время  $Tmax$ . В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция не вызывает блокаду сердца 2-й или 3-й степени.

[0008] В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемая соль представляет собой этан-1,2-дисульфоновую кислоту, нафталин-1,5-дисульфоновую кислоту, 1-гидрокси-2-нафтойную кислоту, нафталин-2-сульфоновую кислоту, дигидросульфоновую кислоту, соляную кислоту или бромистоводородную кислоту. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит 200 мг, 350 мг, 500 мг или 600 мг сулкардина или его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах осуществления дозы в мг рассчитывают по сулкардину в форме свободного основания. В некоторых вариантах осуществления композицию вводят нуждающемуся в этом индивидууму. В некоторых вариантах осуществления введение представляет собой парентеральное введение или пероральный прием.

[0009] В некоторых вариантах осуществления предлагается фармацевтическая композиция, содержащая сулкардин или его фармацевтически приемлемую соль, где композиция обеспечивает среднее арифметическое для профиля в плазме, характеризующегося  $S_{max}$  для композиции у индивидуума после введения 200 мг соединения, по меньшей мере, около 1500 нг/мл около во время  $T_{max}$  и самое большее 25% от  $S_{max}$  около через 1,0 часа после введения.

[0010] В некоторых вариантах осуществления предлагается фармацевтическая композиция, содержащая сулкардин или его фармацевтически приемлемую соль, где композиция обеспечивает среднее арифметическое для профиля в плазме, характеризующегося  $S_{max}$  для композиции у индивидуума после введения 350 мг соединения, по меньшей мере, около 3000 нг/мл около во время  $T_{max}$  и самое большее 25% от  $S_{max}$  около через 1,0 часа после введения.

[0011] В некоторых вариантах осуществления предлагается фармацевтическая композиция, содержащая сулкардин или его фармацевтически приемлемую соль, где композиция обеспечивает среднее арифметическое для профиля в плазме, характеризующегося  $S_{max}$  для композиции у индивидуума после введения 500 мг соединения, по меньшей мере, около 4000 нг/мл около во время  $T_{max}$  и самое большее 25% от  $S_{max}$  около через 1,0 часа после введения.

[0012] В некоторых вариантах осуществления предлагается фармацевтическая композиция, содержащая сулкардин или его фармацевтически приемлемую соль, где композиция обеспечивает среднее арифметическое для профиля в плазме, характеризующегося  $S_{max}$  для композиции у индивидуума после введения 600 мг соединения, по меньшей мере, около 5500 нг/мл около во время  $T_{max}$  и самое большее 25% от  $S_{max}$  около через 1,0 часа после введения.

[0013] В другом варианте осуществления в настоящем документе предлагается способ лечения фибрилляции предсердий (ФП) или трепетания предсердий, предусматривающий введение нуждающемуся в этом индивидууму сулкардина или его фармацевтически приемлемой соли, что приводит к устойчивому, хотя и временному, увеличению QRS, PDur, PR, изменениям в QTc, которые сопровождаются снижением JTрс или отсутствием изменений JTрс и отсутствием воздействия на TrTe или увеличением TrTe. В одном из вариантов осуществления, без ограничения какой-либо конкретной теорией, эти изменения параметров ЭКГ связаны с быстрым накоплением лекарственного средства в кровотоке путем внутривенной инфузии или других парентеральных путей введения в сочетании с быстрым естественным перераспределением лекарственного средства из кровотока и сильно васкуляризированных органов, таких как сердце, к

вторичным отделам. Такой профиль приводит к быстрым и значительным изменениям соответствующих параметров ЭКГ, связанных с темпорально связанной кардиоверсией, от фибрилляции предсердий к синусовому ритму с последующей быстрой реверсией изменений параметров ЭКГ при перераспределении лекарственного средства, уменьшая риск проаритмических событий, связанных с удлинением интервалов QT, PR и QRS.

[0014] В другом варианте осуществления в настоящем документе предлагается способ лечения фибрилляции предсердий (ФП) или трепетания предсердий, предусматривающий введение нуждающемуся в этом индивидууму сулкардина или его фармацевтически приемлемой соли, что приводит к: (i) увеличению менее чем на около 25% QRS, PDur, PR и QTcF; (ii) уменьшению JTpc менее чем на 25 мс или к отсутствию изменений JTpc; и/или (iii) отсутствию воздействия на TrTe или увеличению TrTe. В некоторых вариантах осуществления композиция вызывает изменение интервала QTcF, который увеличивается не более чем на около 20% после введения фармацевтической композиции. В некоторых вариантах осуществления композиция вызывает увеличение интервала QTcF от около 5% до около 20% после введения. В некоторых вариантах осуществления концентрация в плазме снижается на около 75% в течение около 1 часа после введения.

[0015] В другом аспекте в настоящем документе предлагается способ лечения фибрилляции предсердий (ФП) или трепетания предсердий, предусматривающий введение нуждающемуся в этом индивидууму сулкардина или его фармацевтически приемлемой соли, где количество сулкардина или его фармацевтически приемлемой соли является достаточным для достижения Tmax концентрации сулкардина в плазме или его фармацевтически приемлемой соли около менее чем за 2,0 часа.

[0016] В некоторых вариантах осуществления сулкардин или его фармацевтически приемлемую соль вводят в течение менее чем около 1 часа. В некоторых вариантах осуществления сулкардин или его фармацевтически приемлемую соль вводят в течение около 30 минут. В некоторых вариантах осуществления сулкардин или его фармацевтически приемлемую соль вводят со скоростью, которая не вызывает аритмии или клинически значимого изменения частоты сердечных сокращений или артериального давления.

[0017] В некоторых вариантах осуществления ФП представляет собой острую ФП. В некоторых вариантах осуществления ФП представляет собой пароксизмальную ФП. В некоторых вариантах осуществления ФП представляет собой рецидивирующую ФП. В некоторых вариантах осуществления лечение предназначено для трепетания предсердий.

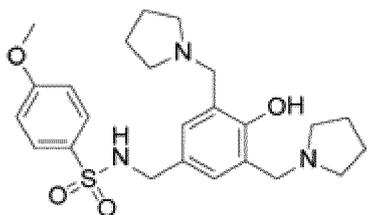
[0018] Эти и другие особенности, аспекты и преимущества настоящего изобретения станут более понятными при обращении к следующему описанию, примерам и прилагаемой формуле изобретения.

### **Подробное описание настоящего изобретения**

#### **Определения**

[0019] Если не указано иное, термины и фразы, применяемые в настоящем описании, имеют следующие значения:

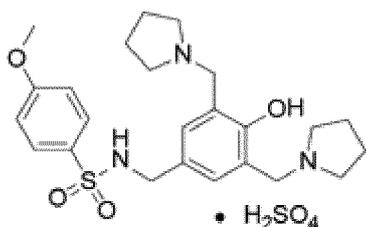
[0020] Как применяют в настоящем документе и, если не указано иное, сулкардин (в форме свободного основания) имеет химическое название *N*-[4-гидрокси-3,5-бис(1-пирролидинилметил)бензил]-4-метоксибензолсульфонамид, и имеет следующую структуру:



[0021] В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемая соль представляет собой этан-1,2-дисульфоновую кислоту, нафталин-1,5-дисульфоновую кислоту, 1-гидрокси-2-нафтойную кислоту, нафталин-2-сульфоновую кислоту, дигидросульфоновую кислоту, соляную кислоту или бромистоводородную кислоту. В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемая соль представляет собой этан-1,2-дисульфоновую кислоту. В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемая соль представляет собой нафталин-1,5-дисульфоновую кислоту. В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемая соль представляет собой 1-гидрокси-2-нафтойную кислоту. В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемая соль представляет собой нафталин-2-сульфоновую кислоту. В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемая соль представляет собой соляную кислоту или бромистоводородную кислоту.

[0022] В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемая соль представляет собой сулкардина сульфат.

[0023] Как применяют в настоящем документе и если не указано иное, сулкардина сульфат имеет следующую структуру:



[0024] В одном из вариантов осуществления сулкардина сульфат представляет собой сулкардина сульфат тригидрат.

[0025] Как применяют в настоящем документе и если не указано иное, «Стах» относится к максимальной концентрации в плазме.

[0026] Как применяют в настоящем документе и если не указано иное, термины «около» и «приблизительно» при использовании в связи с дозами, количествами или процентами по массе ингредиентов композиции или лекарственной формы означают дозу, количество или процент по массе, как известно специалисту в данной области, обеспечивающий фармакологический эффект, эквивалентный эффекту, получаемому от указанной дозы, количества или процента по массе. В определенных вариантах осуществления термины «около» и «приблизительно» при использовании в этом контексте охватывают дозу, количество или процент по массе в пределах 30%, в пределах 20%, в пределах 15%, в пределах 10% или в пределах 5% от указанной дозы, количества или процента по массе.

[0027] Термины «лечить», «лечение» и «леченный» используются в данном описании для обозначения введения фармацевтической композиции или состава в профилактических и/или терапевтических целях. Термин «терапевтическое лечение» относится к введению лечения пациенту, уже страдающему от состояния, такого как аритмия. Таким образом, в различных вариантах осуществления лечение представляет собой введение терапевтически эффективного количества противоритмического средства.

[0028] «Индивидуумом» для лечения является прокариотическая или эукариотическая клетка, тканевая культура, ткань или животное, например, млекопитающее, включая человека. Не являющиеся человеком животные индивидуумы для лечения включают, например, обезьян, мышей, собак, зайцевых, таких как кролик, домашний скот, спортивных животных и домашних животных. Как применяют в настоящем документе и если не указано иное, «пациент» представляет собой человека.

[0029] «Популяция для лечения» относится к группе клинически типичных пациентов, получающих лечение и типичный ответ, который можно было бы ожидать от указанных пациентов.

[0030] «Противоаритмическое средство», как применяют в настоящем документе, относится к молекуле, имеющей терапевтический эффект лечения аритмии или облегчения сопутствующих симптомов у индивидуума. Неограничивающие примеры аритмий включают суправентрикулярную тахикардию, такую как фибрилляция предсердий, экстрасистолию желудочков, желудочковую тахикардию и фибрилляцию желудочков. В одном из аспектов противоаритмическим средством является сулкардин или его фармацевтически приемлемая соль. В другом аспекте противоаритмическим средством является сулкардина сульфат.

[0031] Как применяют в настоящем документе, фармацевтически приемлемая соль сулкардина может быть активным средством в составе, полезном для лечения аритмии. Примерами таких солей сулкардина являются: (А) неорганические кислые соли, такие как ацетатные, боратные, бикарбонатные, сульфатные, гидрохлоридные, бромидные, хлоридные, йодидные, гидробромидные, йодогидратные, нитратные, фосфатные, дифосфатные и фторфосфатные соли; (В) органические кислые соли, такие как амсонат (4,4-диаминотилбен-2,2-дисульфат), кислая соль винной кислоты, бутират, цитрат, кальция эдетат, камзилат, эдизилат, эстолат, эзилат, тамиглунат, глюконат, глюцептат, лактат, лактобионат, лаурат, малат, малеат, соль миндальной кислоты, метилбромид, метилнитрат, метилсульфат, мукат, олеат, оксалат, пальмитат, памоат (1,1-метен-бис-2-гидрокси-3-нафтоат, эинбонат), памоат, пантотенат, салицилат, стеарат, субацетат, сукцинат, сульфат, сульфосалицилат, сурамат, пропионат, валерат, фунарат, фумарат, и соли винной кислоты; и (С) соли щелочных металлов и щелочно-земельные соли, такие как натриевые, калиевые, литиевые и кальциевые соли сулкардина. В этом контексте, фармацевтически приемлемая соль может иметь в своей структуре более одного заряженного атома и, таким образом, один или несколько противоионов.

[0032] Фразы «эффективное количество», «терапевтически эффективное количество» и «фармацевтически эффективное количество» обозначают количество активного средства, такого как противоаритмическое средство, раскрытое в настоящем документе, которое оказывает терапевтическое действие. Дозы активного средства, которые подходят для лечения, являются терапевтически эффективными количествами. Таким образом, терапевтически эффективное количество представляет собой количество активного средства, вызывающее желаемый терапевтический эффект, о чем свидетельствуют результаты клинических испытаний и/или исследований на животных моделях. В конкретных вариантах осуществления активное средство вводят в предопределенной дозе; таким образом, терапевтически эффективное количество будет

количеством вводимой дозы. Это количество также может зависеть от роста пациента, массы тела, пола, возраста и истории болезни (анамнеза).

[0033] «Носитель» или «эксципиент» представляет собой соединение или материал, используемые для облегчения введения соединения, например, для контроля высвобождения и/или биодоступности соединения. К твердым носителям относятся, например, крахмал, лактоза, дифосфат кальция, сахароза и каолин. Жидкие носители включают, например, стерильную воду, физиологический раствор, буферы, неионные поверхностно-активные вещества, пищевые масла, такие как масло, арахисовое и кунжутное масла. Кроме того, могут быть включены различные адъюванты, такие как общепринятые в данной области. Эти и другие подобные соединения описаны в литературе, например, в Merck Index, Merck & Company, Rahway, NJ. Соображения по включению различных компонентов в фармацевтические композиции описаны, например в Gilman et al. (Eds.) (1990); Goodman and Gilman's: the pharmacological basis of therapeutics, 8th Ed., Pergamon Press.

[0034] Фразы «фармацевтически приемлемый носитель» и «фармацевтически приемлемый эксципиент» могут обозначать любые растворители, диспергирующие среды, покрытия, изотонические средства и замедлители всасывания и т.п. Использование таких сред и средств для фармацевтически активных веществ хорошо изучено в данной области. За исключением случаев, когда какой-либо общепринятый носитель или средство несовместимы с активным ингредиентом, предполагается его использование в терапевтических композициях. В композицию также могут быть включены дополнительные активные ингредиенты. Подходящие фармацевтически приемлемые эксципиенты в качестве неограничивающих примеров включают буферы, разбавители, средства придания тоничности, стабилизаторы, антиоксиданты, консерванты и их смеси.

[0035] Термин «буфер» обозначает фармацевтически приемлемый эксципиент, который стабилизирует pH фармацевтического препарата. Подходящие буферы известны в данной области и их можно найти в литературе. Фармацевтически приемлемые буферы включают, но не ограничиваются указанными, глициновые буферы, гистидиновые буферы, цитратные буферы, сукцинатные буферы и фосфатные буферы. Независимо от используемого буфера pH может быть скорректирован до значения от около 2 до около 9, или альтернативно от около 2,5 до около 7, или альтернативно от около 3 до около 5, или альтернативно около до 3 при помощи кислоты или основания, известных в данной области, например, янтарной кислоты, соляной кислоты, уксусной кислоты, фосфорной кислоты, серной кислоты и лимонной кислоты, гидроксида натрия и гидроксида калия.

[0036] Подходящие буферы в качестве неограничивающих примеров включают, глициновый буфер, гистидиновый буфер, 2-морфолиноэтансульфоновую кислоту (MES), какодилат, фосфат, ацетат, сукцинат и цитрат. В одном из аспектов, буфер представляет собой глициновый буфер. В другом аспекте буфер представляет собой гистидиновый буфер. Концентрация буфера может составлять от около 1 мМ и около до 100 мМ, или альтернативно от около 2 мМ до около 40 мМ, или альтернативно от около 5 мМ до около 20 мМ.

[0037] Термин «среднее», как применяют в настоящем документе, относится к значению, которое является средним значением, полученным от различного количества пациентов и/или индивидуумов, получавших одинаковое лечение и/или соединение.

[0038] Термин «среднее арифметическое», как применяют в настоящем документе, относится к значению, которое представляет собой сумму значений из вариабельной популяции пациентов, деленную на число пациентов в популяции, получавших такое же лечение и/или соединение.

### **Способ применения**

[0039] Цель фармакологической терапии для лечения фибрилляции предсердий (ФП) зависит от того, лечат ли острую или пароксизмальную ФП, индуцируют быструю кардиоверсию до нормального синусового ритма или стремятся предотвратить рецидив ФП путем длительного введения лекарственного средства. При острой или пароксизмальной ФП у пациентов, у которых в анамнезе не было частых рецидивов, и, возможно, в некоторой степени при рецидивирующей ФП, хотя рецидивирующая ФП более устойчива к острой кардиоверсии любыми средствами, цель состоит в том, чтобы быстро фармакологически вызвать кардиоверсию у пациента, который в настоящее время страдает от эпизода ФП, как правило, при введении одной дозы лекарственного средства или при введении ограниченного количества доз. С другой стороны, для предотвращения повторных эпизодов ФП может потребоваться длительное профилактическое лечение.

[0040] В отношении лечения острой или пароксизмальной ФП с целью вызвать немедленную кардиоверсию считают, что эффективность сулкардина и его фармацевтически приемлемых солей зависит от пиковой концентрации в плазме, что требует поддержания высокого уровня в плазме в течение минимального периода времени, например, длительностью от минут до менее чем одного часа, чтобы обеспечить кардиоверсию до нормального синусового ритма; по истечении этого времени у пациента должен сохраняться нормальный синусовый ритм без необходимости сохранения терапевтических уровней лекарственного средства в плазме, если только какое-либо другое провоцирующее событие не вызовет повторения аритмии в будущем. Эти типы пациентов,

у которых нет эпизодов ФП в анамнезе или есть лишь ограниченное число эпизодов ФП в анамнезе, имеют более низкий риск рецидива и, как правило, более успешно проходят кардиоверсию независимо от способа вмешательства; таким образом, продолжение лекарственной терапии после кардиоверсии не показано. Для показаний к острой или пароксизмальной ФП нет необходимости поддерживать стабильные уровни лекарственного средства в крови (площадь стабильной концентрации лекарственного средства под кривой концентрация в плазме-время) в течение длительных периодов времени. Применение лекарственного средства в данной клинической ситуации сходно применению электрической кардиоверсии для резкого восстановления нормального синусового ритма сердца.

[0041] Считают, что эффективность сулкардина и его фармацевтически приемлемых солей при лечении пациентов с персистирующей или часто рецидивирующей ФП зависит от площади под кривой зависимости концентрации в плазме от времени, а не от пиковой концентрации в плазме. Эти пациенты со значительным анамнезом ФП и частыми рецидивами имеют гораздо более высокий риск рецидива, чем описанная выше когорта с острой формой. Предсердия ремоделируются после частых или длительных (хронических) эпизодов ФП, предрасполагая пациента к более высокому риску будущих событий.

[0042] Профилактика рецидивирующей ФП или лечение пациентов с кардиовертированной хронической ФП требует поддержания пика и минимума концентраций лекарственного средства в течение периода дозирования в диапазоне, который сводит к минимуму риск нежелательных явлений, связанных с высоким уровнем концентрации в плазме, но при этом поддерживает уровни в крови выше некоторых минимальных фармакологически противоаритмических активных концентраций. Таким образом, при лечении пациентов с рецидивирующей или хронической кардиовертированной ФП важную роль играет введение активного средства в течение более длительного периода, например, путем высвобождения состава или путем медленной внутривенной инфузии. В медицинских условиях острой/пароксизмальной ФП цель состоит в том, чтобы достичь достаточно высокого уровня в крови в течение периода времени от минут до часа или двух, чтобы дать сердцу достаточно времени, чтобы отреагировать на медикаментозное лекарственное лечение и вернуться к нормальному синусовому ритму. Загрузка лекарственного средства путем непрерывной кратковременной инфузии в течение этого периода, в отличие от введения лекарственного средства путем быстрого в/в введения, снижает пиковое содержание в плазме, сводя к минимуму риск гипотензии, которая может возникнуть при приеме противоаритмических средств, которые воздействуют на ионный кальциевый канал  $I_{Ca}$  или обладают ваголитическим эффектом,

позволяя при этом достичь высоких уровней в крови в течение периода времени, достаточного для проведения кардиоверсии.

[0043] В настоящем документе предлагаются композиции и способы введения сулкардина или его фармацевтически приемлемой соли индивидууму, что обеспечивает профиль фармакокинетики/фармакодинамики (ФК/ФД) для лечения ФП, например, острой или пароксизмальной ФП. В одном из вариантов осуществления, не ограничиваясь какой-либо конкретной теорией, фармакокинетический/фармакодинамический профиль достигается за счет одного или нескольких из следующих факторов: в/в введения для быстрого  $T_{max}$  и высокой  $C_{max}$ ; быстрого перераспределения для снижения риска аритмии; панэлектрофизиологического влияния на ЭКГ; противоположности профилей  $QT_c/TrTe$  и  $JTr_c$ , представляющей более низкий риск  $TdeP$ . В одном из вариантов осуществления, не ограничиваясь какой-либо конкретной теорией, также неожиданно обнаружено, что сулкардин или его фармацевтически приемлемую соль можно вводить в определенных дозировках и определенным путем, которые проявляют быстрый эффект при измерении с использованием определенных параметров фармакокинетики и фармакодинамики. но и быстро теряют эффект. Таким образом, сулкардин или его фармацевтически приемлемую соль можно более безопасно и эффективно вводить индивидуумам с использованием определенных дозировок и определенного пути введения, что также приведет к благоприятным результатам.

[0044] В одном из аспектов в настоящем документе предлагается фармацевтическая композиция, содержащая сулкардин или его фармацевтически приемлемую соль, где композиция вызывает изменения параметров ЭКГ, включая увеличение частоты сердечных сокращений (ЧСС), QRS,  $PDur$ , PR и  $QT_cF$ ; уменьшение  $JTr$ ; отсутствие воздействия на  $TrTe$  или увеличение  $TrTe$ .

[0045] В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция, содержащая сулкардин или его фармацевтически приемлемую соль, вызывает пропорциональные дозе изменения параметров ЭКГ, включая увеличение QRS,  $PDur$ , PR,  $QT_cF$ ; уменьшение  $JTr$ ; отсутствие воздействия на  $TrTe$  или увеличение  $TrTe$ . В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция, содержащая сулкардин или его фармацевтически приемлемую соль, вызывает пропорциональные дозе изменения параметров ЭКГ, включая увеличение QRS,  $PDur$ , PR и  $TrTe$ . В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция, содержащая сулкардин или его фармацевтически приемлемую соль, вызывает пропорциональные дозе изменения параметров ЭКГ, включая уменьшение  $JTr$ . В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция, содержащая сулкардин или его фармацевтически

приемлемую соль, вызывает пропорциональные дозе изменения параметров ЭКГ, включая уменьшение JTr. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция, содержащая сулкардин или его фармацевтически приемлемую соль, вызывает пропорциональные дозе изменения параметров ЭКГ, включая отсутствие воздействия на TrTe или удлинение интервала TrTe. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция, содержащая сулкардин или его фармацевтически приемлемую соль, вызывает пропорциональные дозе изменения параметров ЭКГ, включая отсутствие воздействия на TrTe или удлинение интервала TrTe в сочетании со снижением JTr и удлинением интервала QTc.

[0046] В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция, содержащая сулкардин или его фармацевтически приемлемую соль, вызывает одно или несколько изменений параметров ЭКГ, включающих увеличение QRS, PDur, PR и QTcF не более чем на около 25%. В некоторых вариантах осуществления изменения параметров ЭКГ включают увеличение частоты сердечных сокращений и одного или нескольких из QRS, PDur, PR и QTcF не более чем на около 25%. В некоторых вариантах осуществления параметр ЭКГ, продуцируемый сулкардином, изменяет несколько параметров ЭКГ. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция, содержащая сулкардин или его фармацевтически приемлемую соль, вызывает изменения параметров ЭКГ, включающие увеличение ЧСС не более чем на около 25%. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция, содержащая сулкардин или его фармацевтически приемлемую соль, вызывает одно или несколько изменений параметров ЭКГ, включая увеличение ЧСС, QRS, PDur, PR и QTcF от около 0,5% до около 20%. В некоторых вариантах осуществления изменения параметров ЭКГ включают увеличение частоты сердечных сокращений, QRS, PDur, PR и QTcF от около 1,0% до около 15%, от около 1,0% до около 10%. В некоторых вариантах осуществления увеличение частоты сердечных сокращений, QRS, PDur, PR и QTcF происходит на около 0,5%, 1,0%, 1,5%, 2,0%, 2,5%, 3,0%, 3,5%, 4,0%, 4,5%, 5,0%, 5,5%, 6,0%, 6,5%, 7,0%, 7,5%, 8,0%, 8,5%, 9,0%, 9,5%, 10%, 10,5%, 11%, 11,5%, 12%, 12,5%, 13%, 13,5%, 14%, 14,5%, 15%, 15,5%, 16%, 16,5%, 17%, 17,5%, 18%, 18,5%, 19%, 19,5%, 20%, 20,5%, 21%, 21,5%, 22%, 22,5%, 23%, 23,5%, 24% или 24,5%, или на любое процентное изменение в указанных значениях. В некоторых вариантах осуществления увеличение не превышает около 25% или около 30%.

[0047] В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция представляет собой ингибитор Na<sub>L</sub> (позднего натриевого канала), в дополнение к тому, что она является ингибитором INa (быстрого натриевого канала) и LCa (кальциевого канала L-типа) в сердце. Это приводит к двухфазному влиянию на продолжительность интервала

QTc, характеризующемуся изменениями параметров ЭКГ, что может снизить риск пируэтной тахикардии. Эти изменения параметров ЭКГ включают: (i) отсутствие изменений JTpc или уменьшение JTpc не более чем на около 15-25 мс; и (ii) отсутствие воздействия или увеличение TpTe. В некоторых вариантах осуществления изменения параметров ЭКГ включают ингибирование ранней постдеполяризации (РПД). В некоторых вариантах осуществления изменения параметров ЭКГ включают увеличение интервала QTc при более низких концентрациях доз сулкардина или его фармацевтически приемлемой соли с последующим ослаблением удлинения или укорочения интервала QTc. Часто это является результатом повышенного ингибирования каналов Na<sub>L</sub> и LCa.

[0048] В некоторых вариантах осуществления максимальные изменения параметров ЭКГ происходят до Tmax или в момент Tmax. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция не оказывает существенного влияния на частоту сердечных сокращений или увеличивает частоту сердечных сокращений не более чем на около 25% до Tmax или около во время Tmax. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция не оказывает существенного влияния на частоту сердечных сокращений или увеличивает частоту сердечных сокращений не более чем на около 25%, до Tmax или вблизи Tmax. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция не оказывает существенного влияния на частоту сердечных сокращений или увеличивает или снижает диастолическое и/или систолическое артериальное давление не более чем на около 25% до Tmax или около во время Tmax.

[0049] В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция не вызывает блокаду сердца 2-й или 3-й степени.

[0050] В некоторых вариантах осуществления диапазон введения сулкардина или его фармацевтически приемлемой соли составляет от 20 до 1000 мг. В некоторых вариантах осуществления диапазон составляет от 20 до 600 мг. В одном из вариантов осуществления диапазон составляет от 100 до 600 мг. В одном из вариантов осуществления сулкардин или его фармацевтически приемлемую соль вводят в дозе около 200 мг, 350 мг, 500 мг или 600 мг. В некоторых вариантах осуществления сулкардин или его фармацевтически приемлемую соль вводят в дозе около 200 мг. В некоторых вариантах осуществления сулкардин или его фармацевтически приемлемую соль вводят в дозе около 350 мг. В некоторых вариантах осуществления сулкардин или его фармацевтически приемлемую соль вводят в дозе около 500 мг. В некоторых вариантах осуществления сулкардин или его фармацевтически приемлемую соль вводят в дозе около 600 мг.

[0051] Дозировки рассчитаны по сулкардину в форме свободного основания (т.е. без кислого противоиона).

[0052] В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемая соль в композиции представляет собой сулкардина сульфат.

[0053] В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция, предлагаемая в настоящем документе, дополнительно содержит фармацевтически приемлемый эксципиент.

[0054] В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция обеспечивает среднее арифметическое для профиля в плазме, характеризующегося  $C_{max}$  сулкардина у индивидуума после введения 200 мг сулкардина, от около 1000 нг/мл до около 2000 нг/мл или любым диапазоном в этих пределах около во время  $T_{max}$  и самое большее 25% от  $C_{max}$  около через 1,0 часа после введения.

[0055] В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция обеспечивает среднее арифметическое для профиля в плазме, характеризующегося  $C_{max}$  для сулкардина у индивидуума после введения 200 мг сулкардина, по меньшей мере, около 1500 нг/мл около во время  $T_{max}$  и самое большее 25% от  $C_{max}$  около через 1,0 часа после введения. В некоторых вариантах осуществления профиль в плазме характеризуется средним арифметическим  $C_{max}$ , по меньшей мере, около 1000 нг/мл, 1100 нг/мл, 1200 нг/мл, 1300 нг/мл или 1400 нг/мл около во время  $T_{max}$  и самое большее 25% от  $C_{max}$  около через 1,0 часа после введения.

[0056] В некоторых вариантах осуществления композиция обеспечивает среднее арифметическое для профиля в плазме, характеризующегося  $C_{max}$  для соединения (сулкардина) у индивидуума после введения 350 мг соединения (сулкардина) от около 2000 нг/мл до около 3500 нг/мл или любым диапазоном в этих пределах около во время  $T_{max}$  и самое большее 25% от  $C_{max}$  около через 1,0 часа после введения.

[0057] В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция обеспечивает среднее арифметическое для профиля в плазме, характеризующегося  $C_{max}$  для соединения (сулкардина) у индивидуума после введения 350 мг соединения (сулкардина), по меньшей мере, около 3000 нг/мл около во время  $T_{max}$  и самое большее 25%  $C_{max}$  около через 1,0 часа после введения. В некоторых вариантах осуществления профиль в плазме характеризуется средним арифметическим  $C_{max}$ , по меньшей мере, около 2500 нг/мл, 2600 нг/мл, 2600 нг/мл, 2700 нг/мл, 2800 нг/мл или 2900 нг/мл около во время  $T_{max}$  и самое большее 25% от  $C_{max}$  около через 1,0 часа после введения.

[0058] В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция обеспечивает среднее арифметическое для профиля в плазме, характеризующегося  $C_{max}$  для соединения (сулкардина) у индивидуума после введения 500 мг соединения (сулкардина) от около 3500 нг/мл до около 5000 нг/мл или любым диапазоном в этих

пределах около во время  $T_{max}$  и самое большее 25% от  $C_{max}$  около через 1,0 часа после введения.

[0059] В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция обеспечивает среднее арифметическое для профиля в плазме, характеризующегося  $C_{max}$  для соединения (сулкардина) у индивидуума после введения 500 мг соединения (сулкардина), по меньшей мере, около 4000 нг/мл около во время  $T_{max}$  и самое большее 25% от  $C_{max}$  около через 1,0 часа после введения. В некоторых вариантах осуществления профиль в плазме характеризуется средним арифметическим  $C_{max}$ , по меньшей мере, около 3500 нг/мл, 3600 нг/мл, 3700 нг/мл, 3800 нг/мл или 3900 мг/мл около во время  $T_{max}$  и самое большее 25% от  $C_{max}$  около через 1,0 часа после введения.

[0060] В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция обеспечивает средний профиль в плазме, характеризующийся средним арифметическим  $C_{max}$  для соединения (сулкардина) у индивидуума после введения 600 мг соединения (сулкардина) от около 5000 нг/мл до около 6000 нг/мл или любым диапазоном в этих пределах около во время  $T_{max}$  и самое большее 25% от  $C_{max}$  около через 1,0 часа после введения.

[0061] В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция обеспечивает среднее арифметическое для профиля в плазме, характеризующегося  $C_{max}$  для соединения (сулкардина) у индивидуума после введения 600 мг соединения (сулкардина), по меньшей мере, около 5500 нг/мл около во время  $T_{max}$  и самое большее 25% от  $C_{max}$  около через 1,0 часа после введения. В некоторых вариантах осуществления профиль в плазме характеризуется средним арифметическим  $C_{max}$ , по меньшей мере, около 5000 нг/мл, 5100 нг/мл, 5200 нг/мл, 5300 нг/мл или 5400 мг/мл около во время  $T_{max}$  и самое большее 25% от  $C_{max}$  около через 1,0 часа после введения.

[0062] В другом аспекте в настоящем документе предлагается способ введения нуждающемуся в этом индивидууму предлагаемой в настоящем документе фармацевтической композиции, содержащей сулкардин или фармацевтически приемлемую соль, где у индивидуума изменен ряд параметров ЭКГ. В одном из вариантов осуществления у индивидуума увеличены QRS, PDur, PR, QTcF и TrTe и уменьшен JTr. В некоторых вариантах осуществления увеличены QRS, PDur, PR, TrTe и QTcF и уменьшен JTr. В некоторых вариантах осуществления JTr не изменен.

[0063] В другом аспекте в настоящем документе предлагается способ лечения фибрилляции предсердий (ФП) или трепетания предсердий, предусматривающий введение нуждающемуся в этом индивидууму сулкардина или его фармацевтически приемлемой соли, что приводит к параметрам ЭКГ, содержащим увеличение QRS, PDur, PR, QTcF или

любого их сочетания не более чем на около 25%. В некоторых вариантах осуществления параметры ЭКГ дополнительно содержат увеличение частоты сердечных сокращений (ЧСС) не более чем на около 25%. В некоторых вариантах осуществления параметры ЭКГ дополнительно содержат уменьшение JTr не более чем на около 25 мс; и отсутствие изменений в TrTe или увеличение TrTe не более чем на около 10 мс. В некоторых вариантах осуществления JTr не изменен.

[0064] В некоторых вариантах осуществления увеличение ЧСС, QRS, PDur, PR, QTcF или любого их сочетания составляет от около 0,5% до около 20%. В некоторых вариантах осуществления увеличение составляет около 0,5%, 1,0%, 1,5%, 2,0%, 2,5%, 3,0%, 3,5%, 4,0%, 4,5%, 5,0%, 5,5%, 6,0%, 6,5%, 7,0%, 7,5%, 8,0%, 8,5%, 9,0%, 9,5%, 10%, 10,5%, 11%, 11,5%, 12%, 12,5%, 13%, 13,5%, 14%, 14,5%, 15%, 15,5%, 16%, 16,5%, 17%, 17,5%, 18%, 18,5%, 19%, 19,5%, 20%, 20,5%, 21%, 21,5%, 22%, 22,5%, 23%, 23,5%, 24% или 24,5%; или любое процентное изменение в пределах указанного.

[0065] В некоторых вариантах осуществления уменьшение JTRc составляет от около 0,5% до около 10%. В некоторых вариантах осуществления уменьшение JTRc составляет от около 0,5%, 1,0%, 1,5%, 2,0%, 2,5%, 3,0%, 3,5%, 4,0%, 4,5%, 5,0%, 5,5%, 6,0%, 6,5%, 7,0%, 7,5%, 8,0%, 8,5%, 9,0%, 9,5%, или 10%; или любое процентное изменение в пределах указанного.

[0066] В некоторых вариантах осуществления уменьшение JTRc составляет от около 10 мс до около 25 мс. В некоторых вариантах осуществления уменьшение JTRc составляет около 0,5 мс, 1,0 мс, 1,5 мс, 2,0 мс, 2,5 мс, 3,0 мс, 3,5 мс, 4,0 мс, 4,5 мс, 5,0 мс, 5,5 мс, 6,0 мс, 6,5 мс, 7,0 мс, 7,5 мс, 8,0 мс, 8,5 мс, 9,0 мс, 9,5 мс, или 10 мс; или любое процентное изменение в пределах указанного. В некоторых вариантах осуществления изменение JTRc NMT составляет около 15 мс. В некоторых вариантах осуществления JTRc не изменен.

[0067] В некоторых вариантах осуществления увеличение TrTc составляет от около 0,5% до около 10 мс. В некоторых вариантах осуществления увеличение TrTe составляет около 0,5%, 1,0%, 1,5%, 2,0%, 2,5%, 3,0%, 3,5%, 4,0%, 4,5%, 5,0%, 5,5%, 6,0%, 6,5%, 7,0%, 7,5%, 8,0%, 8,5%, 9,0%, 9,5%, или 10%; или любое процентное изменение в пределах указанного.

[0068] В некоторых вариантах осуществления увеличение TrTc составляет от около 0,5 мс до около 10 мс. В некоторых вариантах осуществления увеличение TrTe составляет около 0,5 мс, 1,0 мс, 1,5 мс, 2,0 мс, 2,5 мс, 3,0 мс, 3,5 мс, 4,0 мс, 4,5 мс, 5,0 мс, 5,5 мс, 6,0 мс, 6,5 мс, 7,0 мс, 7,5 мс, 8,0 мс, 8,5 мс, 9,0 мс, 9,5 мс, или 10 мс; или любое процентное изменение в пределах указанного. В некоторых вариантах осуществления TrTe не изменен..

[0069] В некоторых вариантах осуществления введение приводит к:

(i) увеличению QRS, PDur, PR и QTcF менее чем на около 25%:

(ii) уменьшению JTpc менее чем на около 25 мс или отсутствию изменений в JTpc:

и/или

(iii) отсутствию воздействия на TrTe или увеличению TrTe.

[0070] В некоторых вариантах осуществления интервал QTcF у человека увеличивается около не более чем на 60 мс в конце введения. В некоторых вариантах осуществления интервал QTcF у человека увеличивается от около 10 мс до около 340 мс в конце введения. В некоторых вариантах осуществления интервал QTcF у человека увеличивается от около 30 мс до около 60 мс в конце введения. В некоторых вариантах осуществления интервал QT увеличивается не более чем на около 50 мс. В некоторых вариантах осуществления интервал QTcF увеличивается не более чем на около 40 мс. В некоторых вариантах осуществления интервал QTcF увеличивается не более чем на около 30 мс. В некоторых вариантах осуществления интервал QTcF увеличивается не более чем на около 20 мс. В некоторых вариантах осуществления интервал QTcF увеличивается не более чем на около 10 мс.

[0071] В некоторых вариантах осуществления композиция вызывает изменение интервала QTcF, которое не отклоняется более чем на около 20% после введения композиции. В некоторых вариантах осуществления композиция вызывает увеличение интервала QTcF от около 5% до около 20% после введения композиции.

[0072] В некоторых вариантах осуществления сулкардин или его фармацевтически приемлемую соль вводят в диапазоне доз от около 20 до около 1000 мг (эквивалент свободного основания). В одном из вариантов осуществления сулкардин или его фармацевтически приемлемую соль вводят в диапазоне доз от около 20 до около 600 мг. В одном из вариантов осуществления сулкардин или его фармацевтически приемлемую соль вводят в диапазоне доз от около 60 до около 600 мг. В некоторых вариантах осуществления сулкардин или его фармацевтически приемлемую соль вводят в дозе от около 100 до около 600 мг. В некоторых вариантах осуществления сулкардин или его фармацевтически приемлемую соль вводят в дозе от 200 до 500 мг. В некоторых вариантах осуществления сулкардин или его фармацевтически приемлемую соль вводят в дозе около 200 мг, 350 мг, 500 мг или 600 мг. В некоторых вариантах осуществления сулкардин или его фармацевтически приемлемую соль вводят в дозе около 200 мг. В некоторых вариантах осуществления сулкардин или его фармацевтически приемлемую соль вводят в дозе около 350 мг. В некоторых вариантах осуществления сулкардин или его фармацевтически приемлемую соль вводят в дозе около 500 мг. В некоторых вариантах осуществления сулкардин или его фармацевтически приемлемую соль вводят в диапазоне доз от около 100

мг до около 1000 мг. В некоторых вариантах осуществления сулкардин или его фармацевтически приемлемую соль вводят в диапазоне доз от около 100 мг до около 200 мг, от около 100 мг до около 300 мг, от около 100 мг до около 400 мг, от около 100 мг до около 500 мг, от около 100 мг до около 600 мг, от около 100 мг до около 700 мг, от около 100 мг до около 800 мг, от около 100 мг до около 900 мг, от около 100 мг до около 1000 мг, от около 200 мг до около 300 мг, от около 200 мг до около 400 мг, от около 200 мг до около 500 мг, от около 200 мг до около 600 мг, от около 200 мг до около 700 мг, от около 200 мг до около 800 мг, от около 200 мг до около 900 мг, от около 200 мг до около 1000 мг, от около 300 мг до около 400 мг, от около 300 мг до около 500 мг, от около 300 мг до около 600 мг, от около 300 мг до около 700 мг, от около 300 мг до около 800 мг, от около 300 мг до около 900 мг, от около 300 мг до около 1000 мг, от около 400 мг до около 500 мг, от около 400 мг до около 600 мг, от около 400 мг до около 700 мг, от около 400 мг до около 800 мг, от около 400 мг до около 900 мг, от около 400 мг до около 1000 мг, от около 500 мг до около 600 мг, от около 500 мг до около 700 мг, от около 500 мг до около 800 мг, от около 500 мг до около 900 мг, от около 500 мг до около 1000 мг, от около 600 мг до около 700 мг, от около 600 мг до около 800 мг, от около 600 мг до около 900 мг, от около 600 мг до около 1000 мг, от около 700 мг до около 800 мг, от около 700 мг до около 900 мг, от около 700 мг до около 1000 мг, от около 800 мг до около 900 мг, от около 800 мг до около 1000 мг или от около 900 мг до около 1000 мг.

[0073] В некоторых вариантах осуществления сулкардин или его фармацевтически приемлемую соль вводят в диапазоне доз от около 100 мг, около 200 мг, около 300 мг, около 400 мг, около 500 мг, около 600 мг, около 700 мг, около 800 мг, около 900 мг или около 1000 мг. В некоторых вариантах осуществления сулкардин или его фармацевтически приемлемую соль вводят в диапазоне доз, по меньшей мере, от около 100 мг, около 200 мг, около 300 мг, около 400 мг, около 500 мг, около 600 мг, около 700 мг, около 800 мг или около 900 мг. В некоторых вариантах осуществления сулкардин или его фармацевтически приемлемую соль, вводят в диапазоне доз самое большее от около 200 мг, около 300 мг, около 400 мг, около 500 мг, около 600 мг, около 700 мг, около 800 мг, около 900 мг или около 1000 мг.

[0074] В другом аспекте в настоящем документе предлагается способ лечения фибрилляции предсердий (AF), предусматривающий парентеральное введение нуждающемуся в этом человеку сулкардина или его фармацевтически приемлемой соли в дозе около 200 мг, 350 мг, 500 мг или 600 мг. В некоторых вариантах осуществления сулкардин или его фармацевтически приемлемую соль, или его сольват вводят в дозе около 200 мг. В некоторых вариантах осуществления сулкардин или его фармацевтически

приемлемую соль, или его сольват вводят в дозе около 350 мг. В некоторых вариантах осуществления сулкардин или его фармацевтически приемлемую соль, или его сольват вводят в дозе около 500 мг. В некоторых вариантах осуществления сулкардин или его фармацевтически приемлемую соль, или его сольват вводят в дозе около 600 мг.

[0075] Введение сулкардина или его фармацевтически приемлемой соли характеризуется изменениями параметров  $ФК/ФД$ . Сулкардин обеспечивает профиль плазмы, содержащий  $C_{max}$ , пропорциональную дозе, при относительно коротком  $T_{max}$ , около эквивалентном времени окончания внутривенной инфузии или 30 минутам при других парентеральных путях. Далее следует быстрое уменьшение соединения в плазме. В некоторых вариантах осуществления концентрация сулкардина в плазме снижается, по меньшей мере, на 75% в течение около 1 часа после введения.

[0076] В другом варианте осуществления в настоящем документе предлагается способ лечения фибрилляции предсердий (AF) или трепетания предсердий, предусматривающий введение нуждающемуся в этом индивидууму сулкардина или его фармацевтически приемлемой соли, где количество сулкардина является достаточным для достижения  $T_{max}$  концентрации сулкардина в плазме около менее чем через 2,0 часа. В некоторых вариантах осуществления количество сулкардина является достаточным для достижения  $T_{max}$  концентрации сулкардина в плазме через от около 0,5 до около 2,0 часов.

[0077] В некоторых вариантах осуществления изменения ЭКГ происходят до или около во время  $T_{max}$ . В некоторых вариантах осуществления изменения ЭКГ происходят до или в непосредственной близости от  $T_{max}$ .

[0078] В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предлагается способ введения композиции, предлагаемой в настоящем документе, нуждающемуся в этом индивидууму, причем соединение (сулкардин) обеспечивает средний профиль в плазме, характеризующийся средним арифметическим  $C_{max}$  для соединения (сулкардина) у индивидуума после введения 200 мг соединения, от около 1000 нг/мл до около 2000 нг/мл около через 0,5 часа после введения и самое большее 25% от  $C_{max}$  около через 1,0 часа после введения.

[0079] В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предлагается способ введения фармацевтической композиции, содержащей сулкардин или его фармацевтически приемлемую соль, где композиция обеспечивает среднее арифметическое для профиля плазмы, характеризующегося  $C_{max}$  для соединения у индивидуума после введения 200 мг композиции, по меньшей мере, около 1500 нг/мл через около 0,5 часа после введения и самое большее 25% от  $C_{max}$  через около 1,0 часа после введения.

[0080] В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предлагается способ введения композиции, предлагаемой в настоящем документе, нуждающемуся в этом индивидууму, причем соединение (сулкардин) обеспечивает средний профиль в плазме, характеризующийся средним арифметическим  $C_{max}$  для соединения (сулкардина) у индивидуума после введения 350 мг композиции, от около 2000 нг/мл до около 3000 нг/мл через около 0,5 часа после введения и самое большее 25% от  $C_{max}$  через около 1,0 часа после введения.

[0081] В одном из вариантов осуществления в настоящем документе предлагается способ введения фармацевтической композиции, содержащей сулкардин или его фармацевтически приемлемую соль, где композиция обеспечивает среднее арифметическое для профиля плазмы, характеризующегося  $C_{max}$  для соединения у индивидуума после введения 350 мг соединения (сулкардина), по меньшей мере, около 3000 нг/мл через около 0,5 часа после введения и самое большее 25% от  $C_{max}$  через около 1,0 часа после введения.

[0082] В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предлагается способ введения композиции, предлагаемой в настоящем документе, нуждающемуся в этом индивидууму, причем соединение (сулкардин) обеспечивает средний профиль в плазме, характеризующийся средним арифметическим  $C_{max}$  для соединения (сулкардина) у индивидуума после введения 500 мг соединения, от около 4000 нг/мл до около 5000 нг/мл около через 0,5 часа после введения и самое большее 25% от  $C_{max}$  около через 1,0 часа после введения.

[0083] В одном из вариантов осуществления в настоящем документе предлагается способ введения фармацевтической композиции, содержащей сулкардин или его фармацевтически приемлемую соль, где композиция обеспечивает среднее арифметическое для профиля плазмы, характеризующегося  $C_{max}$  для соединения у индивидуума после введения 500 мг композиции, по меньшей мере, около 4000 нг/мл через около 0,5 часа после введения и самое большее 25% от  $C_{max}$  около через 1,0 часа после введения.

[0084] В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предлагается способ введения композиции, предлагаемой в настоящем документе, нуждающемуся в этом индивидууму, причем соединение (сулкардин) обеспечивает средний профиль в плазме, характеризующийся средним арифметическим  $C_{max}$  для соединения (сулкардина) у индивидуума после введения 600 мг соединения, от около 5000 нг/мл до около 6000 нг/мл около через 0,5 часа после введения и самое большее 25% от  $C_{max}$  около через 1,0 часа после введения.

[0085] В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предлагается способ введения фармацевтической композиции, содержащей сулкардин или его

фармацевтически приемлемую соль, где композиция обеспечивает среднее арифметическое для профиля плазмы, характеризующегося  $C_{max}$  для соединения у индивидуума после введения 600 мг композиции, по меньшей мере, около 5500 нг/мл через около 0,5 часа после введения и самое большее 25% от  $C_{max}$  около через 1,0 часа после введения.

[0086] В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предлагается способ введения фармацевтической композиции, содержащей сулкардин или его фармацевтически приемлемую соль, где соединение (сулкардин) обеспечивает среднее арифметическое для профиля плазмы, характеризующегося AUC для соединения у индивидуума после введения 200 мг соединения, по меньшей мере, около 1200 нг.ч/мл около через 0,5 часа после введения.

[0087] В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предлагается способ введения фармацевтической композиции, содержащей сулкардин или его фармацевтически приемлемую соль, где соединение (сулкардин) обеспечивает среднее арифметическое для профиля плазмы, характеризующегося AUC для соединения у индивидуума после введения 350 мг соединения, по меньшей мере, около 2800 нг.ч/мл около через 0,5 часа после введения.

[0088] В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предлагается способ введения фармацевтической композиции, содержащей сулкардин или его фармацевтически приемлемую соль, где соединение (сулкардин) обеспечивает среднее арифметическое для профиля плазмы, характеризующегося AUC для соединения у индивидуума после введения 500 мг соединения, по меньшей мере, около 4000 нг.ч/мл около через 0,5 часа после введения.

[0089] В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предлагается способ введения фармацевтической композиции, содержащей сулкардин или его фармацевтически приемлемую соль, где соединение (сулкардин) обеспечивает среднее арифметическое для профиля плазмы, характеризующегося AUC для соединения у индивидуума после введения 600 мг соединения, по меньшей мере, около 5200 нг.ч/мл около через 0,5 часа после введения.

[0090] В некоторых вариантах осуществления  $T_{max}$  наступает около через 30 минут.

[0091] В одном из вариантов осуществления сулкардин или его фармацевтически приемлемую соль вводят в дозе от около 60 мг до около 800 мг. В одном из вариантов осуществления сулкардин или его фармацевтически приемлемую соль вводят в дозе от около 180 мг до около 800 мг. В одном из вариантов осуществления сулкардин или его фармацевтически приемлемую соль вводят в дозе от около 360 мг до около 800 мг. В одном из вариантов осуществления сулкардин или его фармацевтически приемлемую соль вводят



сулкардин или его фармацевтически приемлемую соль вводят в дозе около 550 мг. В одном из вариантов осуществления сулкардин или его фармацевтически приемлемую соль вводят в дозе около 600 мг. В одном из вариантов осуществления сулкардин или его фармацевтически приемлемую соль вводят в дозе около 650 мг.

[0094] В одном из вариантов осуществления дозировки сулкардина также могут включать около 60 мг, около 70 мг, около 80 мг, около 90 мг, около 100 мг, около 110 мг, около 120 мг, около 130 мг, около 140 мг, около 150 мг, около 160 мг, около 170 мг, около 180 мг, около 190 мг, около 200 мг, около 210 мг, около 220 мг, около 230 мг, около 240 мг, около 250 мг, около 260 мг, около 270 мг, около 280 мг, около 290 мг, около 300 мг, около 310 мг, около 320 мг, около 330 мг, около 340 мг, около 350 мг, около 360 мг, около 370 мг, около 380 мг, около 390 мг, около 400 мг, около 410 мг, 420 мг, 430 мг, 440 мг, 450 мг, 460 мг, 470 мг, 480 мг, 490 мг, 500 мг, 510 мг, 520 мг, 530 мг, 540 мг, 550 мг, 560 мг, 570 мг, 580 мг, 590 мг и дозировку между этими значениями. Дозировки также могут включать около 610 мг, 620 мг, 630 мг, 640 мг, 650 мг, 660 мг, 670 мг, 680 мг, 690 мг, 700 мг, 710 мг, 720 мг, 730 мг, 740 мг, 750 мг, 760 мг, 770 мг, 780 мг, 790 мг, 800 мг и дозировки между этими значениями. Дозировки сулкардина также могут включать около 850 мг, 900 мг, 950 мг и 1000 мг, если можно показать, что такие дозировки безопасны и оказывают ожидаемое действие.

[0095] В одном из вариантов осуществления сулкардин или его фармацевтически приемлемую соль вводят в дозе около 200 мг, 350 мг, 500 мг или около 600 мг и в дозировках между этими значениями. В одном из вариантов осуществления сулкардин или его фармацевтически приемлемую соль вводят в дозе от около 200 мг. В одном из вариантов осуществления сулкардин или его фармацевтически приемлемую соль вводят в дозе от около 350 мг. В одном из вариантов осуществления сулкардин или его фармацевтически приемлемую соль вводят в дозе от около 500 мг. В одном из вариантов осуществления сулкардин или его фармацевтически приемлемую соль вводят в дозе от около 600 мг.

[0096] В некоторых вариантах осуществления вводят сулкардин или его фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах осуществления вводят сулкардина сульфат. В некоторых вариантах осуществления сулкардин или его фармацевтически приемлемую соль вводят путем парентерального введения. В некоторых вариантах осуществления парентеральное введение представляет собой внутривенную инфузию или внутримышечную или подкожную инъекцию. В некоторых вариантах осуществления сулкардин или его фармацевтически приемлемую соль вводят путем внутривенной инфузии. В некоторых вариантах осуществления сулкардин или его фармацевтически приемлемую соль вводят путем внутримышечной инъекции. В некоторых

вариантах осуществления сулкардин или его фармацевтически приемлемую соль вводят перорально.

[0097] В некоторых вариантах осуществления сулкардин или его фармацевтически приемлемую соль вводят в виде раствора с концентрацией около 50 мг/мл. В некоторых вариантах осуществления раствор разбавляют около до 8 мг/мл или меньше для доставки пациенту дозы около 200-500 мг в объеме 50 мл.

[0098] В некоторых вариантах осуществления сулкардин или его фармацевтически приемлемую соль вводят в течение периода от около 15 минут до около 2 часов. В некоторых вариантах осуществления сулкардин или его фармацевтически приемлемую соль вводят в течение периода от около 30 минут до около 1 часа. В некоторых вариантах осуществления сулкардин или его фармацевтически приемлемую соль вводят в течение периода менее чем около 1 час. В некоторых вариантах осуществления сулкардин или его фармацевтически приемлемую соль вводят в течение периода около 30 минут. В некоторых вариантах осуществления сулкардин или его фармацевтически приемлемую соль вводят в течение периода около 15 минут.

[0099] В некоторых вариантах осуществления сулкардин или его фармацевтически приемлемую соль вводят со скоростью, обеспечивающей нормальный синусовый ритм, не вызывая аритмии или клинически значимого изменения частоты сердечных сокращений артериального давления. В некоторых вариантах осуществления сулкардин или его фармацевтически приемлемую соль вводят со скоростью, не вызывающей аритмии или клинически значимого изменения частоты сердечных сокращений артериального давления. В некоторых вариантах осуществления способ повышает или снижает диастолическое и/или систолическое артериальное давление не более чем на 25%. В некоторых вариантах осуществления способ не вызывает блокаду сердца 2-й или 3-й степени.

[00100] В некоторых вариантах осуществления сулкардин или его фармацевтически приемлемую соль вводят около после появления симптомов. В некоторых вариантах осуществления сулкардин или его фармацевтическую приемлемую соль вводят от около 15 минут до около 72 часов после появления симптомов. В некоторых вариантах осуществления сулкардин или его фармацевтически приемлемую соль вводят не более чем около через 72 часа после появления симптомов. В некоторых вариантах осуществления сулкардин или его фармацевтически приемлемую соль вводят без необходимости антикоагулянтов. В некоторых вариантах осуществления сулкардин или его фармацевтически приемлемую соль вводят менее чем через 7 суток после появления симптомов без необходимости антикоагулянтов. В некоторых вариантах осуществления

сулкардин или его фармацевтически приемлемую соль вводят около через 72 часа после появления симптомов и после антикоагулянтной терапии.

[00101] В приведенных выше вариантах осуществления изменения описанных параметров ЭКГ могут зависеть от уровня средней концентрации в плазме и/или средней экспозиции в плазме (AUC) сулкардина или его фармацевтически приемлемой соли у данного пациента. В некоторых вариантах осуществления уровень средней концентрации в плазме и/или средней экспозиции в плазме (AUC) сулкардина или его фармацевтически приемлемой соли у данного пациента составляет от около 1000 нг.ч/мл до около 10000 нг.ч/мл. В некоторых вариантах осуществления уровень средней концентрации в плазме и/или средней экспозиции в плазме (AUC) сулкардина или его фармацевтически приемлемой соли у данного пациента составляет от около 1000 нг.ч/мл до около 2000 нг.ч/мл, от около 1000 нг.ч/мл до около 3000 нг.ч/мл, от около 1000 нг.ч/мл до около 4000 нг.ч/мл, от около 1000 нг.ч/мл до около 5000 нг.ч/мл, от около 1000 нг.ч/мл до около 6000 нг.ч/мл, от около 1000 нг.ч/мл до около 7000 нг.ч/мл, от около 1000 нг.ч/мл до около 8000 нг.ч/мл, от около 1000 нг.ч/мл до около 9000 нг.ч/мл, от около 1000 нг.ч/мл до около 10000 нг.ч/мл, от около 2000 нг.ч/мл до около 3000 нг.ч/мл, от около 2000 нг.ч/мл до около 4000 нг.ч/мл, от около 2000 нг.ч/мл до около 5000 нг.ч/мл, от около 2000 нг.ч/мл до около 6000 нг.ч/мл, от около 2000 нг.ч/мл до около 7000 нг.ч/мл, от около 2000 нг.ч/мл до около 8000 нг.ч/мл, от около 2000 нг.ч/мл до около 9000 нг.ч/мл, от около 2000 нг.ч/мл до около 10000 нг.ч/мл, от около 3000 нг.ч/мл до около 4000 нг.ч/мл, от около 3000 нг.ч/мл до около 5000 нг.ч/мл, от около 3000 нг.ч/мл до около 6000 нг.ч/мл, от около 3000 нг.ч/мл до около 7000 нг.ч/мл, от около 3000 нг.ч/мл до около 8000 нг.ч/мл, от около 3000 нг.ч/мл до около 9000 нг.ч/мл, от около 3000 нг.ч/мл до около 10000 нг.ч/мл, от около 4000 нг.ч/мл до около 5000 нг.ч/мл, от около 4000 нг.ч/мл до около 6000 нг.ч/мл, от около 4000 нг.ч/мл до около 7000 нг.ч/мл, от около 4000 нг.ч/мл до около 8000 нг.ч/мл, от около 4000 нг.ч/мл до около 9000 нг.ч/мл, от около 4000 нг.ч/мл до около 10000 нг.ч/мл, от около 5000 нг.ч/мл до около 6000 нг.ч/мл, от около 5000 нг.ч/мл до около 7000 нг.ч/мл, от около 5000 нг.ч/мл до около 8000 нг.ч/мл, от около 5000 нг.ч/мл до около 9000 нг.ч/мл, от около 5000 нг.ч/мл до около 10000 нг.ч/мл, от около 6000 нг.ч/мл до около 7000 нг.ч/мл, от около 6000 нг.ч/мл до около 8000 нг.ч/мл, от около 6000 нг.ч/мл до около 9000 нг.ч/мл, от около 6000 нг.ч/мл до около 10000 нг.ч/мл, от около 7000 нг.ч/мл до около 8000 нг.ч/мл, от около 7000 нг.ч/мл до около 9000 нг.ч/мл, от около 7000 нг.ч/мл до около 10000 нг.ч/мл, от около 8000 нг.ч/мл до около 9000 нг.ч/мл, или от около 9000 нг.ч/мл до около 10000 нг.ч/мл. В некоторых вариантах осуществления уровень средней концентрации в плазме и/или средней экспозиции в плазме (AUC) сулкардина или его фармацевтически

приемлемой соли у данного пациента составляет около 1000 нг.ч/мл, около 2000 нг.ч/мл, около 3000 нг.ч/мл, около 4000 нг.ч/мл, около 5000 нг.ч/мл, около 6000 нг.ч/мл, около 7000 нг.ч/мл, около 8000 нг.ч/мл, около 9000 нг.ч/мл или около 10000 нг.ч/мл. В некоторых вариантах осуществления уровень средней концентрации в плазме и/или средней экспозиции в плазме (AUC) сулкардина или его фармацевтически приемлемой соли у данного пациента составляет, по меньшей мере, около 1000 нг.ч/мл, около 2000 нг.ч/мл, около 3000 нг.ч/мл, около 4000 нг.ч/мл, около 5000 нг.ч/мл, около 6000 нг.ч/мл, около 7000 нг.ч/мл, около 8000 нг.ч/мл или около 9000 нг.ч/мл. В некоторых вариантах осуществления уровень средней концентрации в плазме и/или средней экспозиции в плазме (AUC) сулкардина или его фармацевтически приемлемой соли у данного пациента составляет самое большее около 2000 нг.ч/мл, около 3000 нг.ч/мл, около 4000 нг.ч/мл, около 5000 нг.ч/мл, около 6000 нг.ч/мл, около 7000 нг.ч/мл, около 8000 нг.ч/мл, около 9000 нг.ч/мл или около 10000 нг.ч/мл.

[00102] В некоторых вариантах осуществления уровень средней концентрации в плазме и/или средней экспозиции в плазме (AUC) сулкардина или его фармацевтически приемлемой соли у данного пациента составляет от около 1000 нг.ч/мл до около 6500 нг.ч/мл. В некоторых вариантах осуществления уровень средней концентрации в плазме и/или средней экспозиции в плазме (AUC) сулкардина или его фармацевтически приемлемой соли у данного пациента составляет от около 1000 нг.ч/мл до около 1500 нг.ч/мл, от около 1000 нг.ч/мл до около 2000 нг.ч/мл, от около 1000 нг.ч/мл до около 2500 нг.ч/мл, от около 1000 нг.ч/мл до около 3000 нг.ч/мл, от около 1000 нг.ч/мл до около 3500 нг.ч/мл, от около 1000 нг.ч/мл до около 4000 нг.ч/мл, от около 1000 нг.ч/мл до около 4500 нг.ч/мл, от около 1000 нг.ч/мл до около 5000 нг.ч/мл, от около 1000 нг.ч/мл до около 5500 нг.ч/мл, от около 1000 нг.ч/мл до около 6000 нг.ч/мл, от около 1000 нг.ч/мл до около 6500 нг.ч/мл, от около 1500 нг.ч/мл до около 2000 нг.ч/мл, от около 1500 нг.ч/мл до около 2500 нг.ч/мл, от около 1500 нг.ч/мл до около 3000 нг.ч/мл, от около 1500 нг.ч/мл до около 3500 нг.ч/мл, от около 1500 нг.ч/мл до около 4000 нг.ч/мл, от около 1500 нг.ч/мл до около 4500 нг.ч/мл, от около 1500 нг.ч/мл до около 5000 нг.ч/мл, от около 1500 нг.ч/мл до около 5500 нг.ч/мл, от около 1500 нг.ч/мл до около 6000 нг.ч/мл, от около 1500 нг.ч/мл до около 6500 нг.ч/мл, от около 2000 нг.ч/мл до около 2500 нг.ч/мл, от около 2000 нг.ч/мл до около 3000 нг.ч/мл, от около 2000 нг.ч/мл до около 3500 нг.ч/мл, от около 2000 нг.ч/мл до около 4000 нг.ч/мл, от около 2000 нг.ч/мл до около 4500 нг.ч/мл, от около 2000 нг.ч/мл до около 5000 нг.ч/мл, от около 2000 нг.ч/мл до около 5500 нг.ч/мл, от около 2000 нг.ч/мл до около 6000 нг.ч/мл, от около 2000 нг.ч/мл до около 6500 нг.ч/мл, от около 2500 нг.ч/мл до около 3000 нг.ч/мл, от около 2500 нг.ч/мл до около 3500 нг.ч/мл, от около 2500 нг.ч/мл до около 4000

нг.ч/мл, от около 2500 нг.ч/мл до около 4500 нг.ч/мл, от около 2500 нг.ч/мл до около 5000 нг.ч/мл, от около 2500 нг.ч/мл до около 5500 нг.ч/мл, от около 2500 нг.ч/мл до около 6000 нг.ч/мл, от около 2500 нг.ч/мл до около 6500 нг.ч/мл, от около 3000 нг.ч/мл до около 3500 нг.ч/мл, от около 3000 нг.ч/мл до около 4000 нг.ч/мл, от около 3000 нг.ч/мл до около 4500 нг.ч/мл, от около 3000 нг.ч/мл до около 5000 нг.ч/мл, от около 3000 нг.ч/мл до около 5500 нг.ч/мл, от около 3000 нг.ч/мл до около 6000 нг.ч/мл, от около 3000 нг.ч/мл до около 6500 нг.ч/мл, от около 3500 нг.ч/мл до около 4000 нг.ч/мл, от около 3500 нг.ч/мл до около 4500 нг.ч/мл, от около 3500 нг.ч/мл до около 5000 нг.ч/мл, от около 3500 нг.ч/мл до около 5500 нг.ч/мл, от около 3500 нг.ч/мл до около 6000 нг.ч/мл, от около 3500 нг.ч/мл до около 6500 нг.ч/мл, от около 4000 нг.ч/мл до около 4500 нг.ч/мл, от около 4000 нг.ч/мл до около 5000 нг.ч/мл, от около 4000 нг.ч/мл до около 5500 нг.ч/мл, от около 4000 нг.ч/мл до около 6000 нг.ч/мл, от около 4000 нг.ч/мл до около 6500 нг.ч/мл, от около 4500 нг.ч/мл до около 5000 нг.ч/мл, от около 4500 нг.ч/мл до около 6000 нг.ч/мл, от около 4500 нг.ч/мл до около 6500 нг.ч/мл, от около 5000 нг.ч/мл до около 5500 нг.ч/мл, от около 5000 нг.ч/мл до около 6000 нг.ч/мл, от около 5000 нг.ч/мл до около 6500 нг.ч/мл, от около 5500 нг.ч/мл до около 6000 нг.ч/мл, от около 5500 нг.ч/мл до около 6500 нг.ч/мл, или от около 6000 нг.ч/мл до около 6500 нг.ч/мл. В некоторых вариантах осуществления уровень средней концентрации в плазме и/или средней экспозиции в плазме (AUC) сулкардина или его фармацевтически приемлемой соли у данного пациента составляет около 1000 нг.ч/мл, около 1500 нг.ч/мл, около 2000 нг.ч/мл, около 2500 нг.ч/мл, около 3000 нг.ч/мл, около 3500 нг.ч/мл, около 4000 нг.ч/мл, около 4500 нг.ч/мл, около 5000 нг.ч/мл, около 5500 нг.ч/мл, около 6000 нг.ч/мл, или около 6500 нг.ч/мл. В некоторых вариантах осуществления уровень средней концентрации в плазме и/или средней экспозиции в плазме (AUC) сулкардина или его фармацевтически приемлемой соли у данного пациента составляет, по меньшей мере, около 1000 нг.ч/мл, около 1500 нг.ч/мл, около 2000 нг.ч/мл, около 2500 нг.ч/мл, около 3000 нг.ч/мл, около 3500 нг.ч/мл, около 4000 нг.ч/мл, около 4500 нг.ч/мл, около 5000 нг.ч/мл, около 5500 нг.ч/мл, или около 6000 нг.ч/мл. В некоторых вариантах осуществления уровень средней концентрации в плазме и/или средней экспозиции в плазме (AUC) сулкардина или его фармацевтически приемлемой соли у данного пациента составляет самое большее около 1500 нг.ч/мл, около 2000 нг.ч/мл, около 2500 нг.ч/мл, около 3000 нг.ч/мл, около 3500 нг.ч/мл, около 4000 нг.ч/мл, около 4500 нг.ч/мл, около 5000 нг.ч/мл, около 5500 нг.ч/мл, около 6000 нг.ч/мл или около 6500 нг.ч/мл.

[00103] В некоторых вариантах осуществления уровень средней концентрации в плазме и/или средней экспозиции в плазме (AUC) сулкардина или его фармацевтически приемлемой соли у данного пациента составляет от около 100 нг.ч/мл до около 1000



(AUC) сулкардина или его фармацевтически приемлемой соли у данного пациента составляет самое большее около 200 нг.ч/мл, около 300 нг.ч/мл, около 400 нг.ч/мл, около 500 нг.ч/мл, около 600 нг.ч/мл, около 700 нг.ч/мл, около 800 нг.ч/мл, около 900 нг.ч/мл или около 1000 нг.ч/мл.

[00104] В некоторых вариантах осуществления уровень средней концентрации в плазме и/или средней экспозиции в плазме (AUC) сулкардина или его фармацевтически приемлемой соли у данного пациента, как описано выше, достигается до или в момент  $T_{max}$ . В некоторых вариантах осуществления уровень средней концентрации в плазме и/или средней экспозиции в плазме (AUC) сулкардина или его фармацевтически приемлемой соли у данного пациента, как описано выше, достигается при от около 5%  $T_{max}$  до около 95%  $T_{max}$ . В некоторых вариантах осуществления уровень средней концентрации в плазме и/или средней экспозиции в плазме (AUC) сулкардина или его фармацевтически приемлемой соли у данного пациента, как указано выше, достигается при от около 5%  $T_{max}$  до около 10%  $T_{max}$ , от около 5%  $T_{max}$  до около 20%  $T_{max}$ , от около 5%  $T_{max}$  до около 30%  $T_{max}$ , от около 5%  $T_{max}$  до около 40%  $T_{max}$ , от около 5%  $T_{max}$  до около 50%  $T_{max}$ , от около 5%  $T_{max}$  до около 60%  $T_{max}$ , от около 5%  $T_{max}$  до около 70%  $T_{max}$ , от около 5%  $T_{max}$  до около 80%  $T_{max}$ , от около 5%  $T_{max}$  до около 90%  $T_{max}$ , от около 5%  $T_{max}$  до около 95%  $T_{max}$ , от около 10%  $T_{max}$  до около 20%  $T_{max}$ , от около 10%  $T_{max}$  до около 30%  $T_{max}$ , от около 10%  $T_{max}$  до около 40%  $T_{max}$ , от около 10%  $T_{max}$  до около 50%  $T_{max}$ , от около 10%  $T_{max}$  до около 60%  $T_{max}$ , от около 10%  $T_{max}$  до около 70%  $T_{max}$ , от около 10%  $T_{max}$  до около 80%  $T_{max}$ , от около 10%  $T_{max}$  до около 90%  $T_{max}$ , от около 10%  $T_{max}$  до около 95%  $T_{max}$ , от около 20%  $T_{max}$  до около 30%  $T_{max}$ , от около 20%  $T_{max}$  до около 40%  $T_{max}$ , от около 20%  $T_{max}$  до около 50%  $T_{max}$ , от около 20%  $T_{max}$  до около 60%  $T_{max}$ , от около 20%  $T_{max}$  до около 70%  $T_{max}$ , от около 20%  $T_{max}$  до около 80%  $T_{max}$ , от около 20%  $T_{max}$  до около 90%  $T_{max}$ , от около 20%  $T_{max}$  до около 95%  $T_{max}$ , от около 30%  $T_{max}$  до около 40%  $T_{max}$ , от около 30%  $T_{max}$  до около 50%  $T_{max}$ , от около 30%  $T_{max}$  до около 60%  $T_{max}$ , от около 30%  $T_{max}$  до около 70%  $T_{max}$ , от около 30%  $T_{max}$  до около 80%  $T_{max}$ , от около 30%  $T_{max}$  до около 90%  $T_{max}$ , от около 30%  $T_{max}$  до около 95%  $T_{max}$ , от около 40%  $T_{max}$  до около 50%  $T_{max}$ , от около 40%  $T_{max}$  до около 60%  $T_{max}$ , от около 40%  $T_{max}$  до около 70%  $T_{max}$ , от около 40%  $T_{max}$  до около 80%  $T_{max}$ , от около 40%  $T_{max}$  до около 90%  $T_{max}$ , от около 40%  $T_{max}$  до около 95%  $T_{max}$ , от около 50%  $T_{max}$  до около 60%  $T_{max}$ , от около 50%  $T_{max}$  до около 70%  $T_{max}$ , от около 50%  $T_{max}$  до около 80%  $T_{max}$ , от около 50%  $T_{max}$  до около 90%  $T_{max}$ , от около 50%  $T_{max}$  до около 95%  $T_{max}$ , от около 60%  $T_{max}$  до около 70%  $T_{max}$ , от около 60%  $T_{max}$  до около 80%  $T_{max}$ , от около 60%  $T_{max}$  до около 90%  $T_{max}$ , от около 60%  $T_{max}$  до около 95%  $T_{max}$ , от около 70%  $T_{max}$  до

около 80% T<sub>max</sub>, от около 70% T<sub>max</sub> до около 90% T<sub>max</sub>, от около 70% T<sub>max</sub> до около 95% T<sub>max</sub>, от около 80% T<sub>max</sub> до около 90% T<sub>max</sub>, от около 80% T<sub>max</sub> до около 95% T<sub>max</sub> или от около 90% T<sub>max</sub> до около 95% T<sub>max</sub>. В некоторых вариантах осуществления уровень средней концентрации в плазме и/или средней экспозиции в плазме (AUC) сулкардина или его фармацевтически приемлемой соли у данного пациента, как указано выше, достигается при около 5% T<sub>max</sub>, около 10% T<sub>max</sub>, около 20% T<sub>max</sub>, около 30% T<sub>max</sub>, около 40% T<sub>max</sub>, около 50% T<sub>max</sub>, около 60% T<sub>max</sub>, около 70% T<sub>max</sub>, около 80% T<sub>max</sub>, около 90% T<sub>max</sub> или около 95% T<sub>max</sub>. В некоторых вариантах осуществления уровень средней концентрации в плазме и/или средней экспозиции в плазме (AUC) сулкардина или его фармацевтически приемлемой соли у данного пациента, как указано выше, достигается, по меньшей мере, при около 5% T<sub>max</sub>, около 10% T<sub>max</sub>, около 20% T<sub>max</sub>, около 30% T<sub>max</sub>, около 40% T<sub>max</sub>, около 50% T<sub>max</sub>, около 60% T<sub>max</sub>, около 70% T<sub>max</sub>, около 80% T<sub>max</sub> или около 90% T<sub>max</sub>. В некоторых вариантах осуществления уровень средней концентрации в плазме и/или средней экспозиции в плазме (AUC) сулкардина или его фармацевтически приемлемой соли у данного пациента, как указано выше, достигается при самое большее около 10% T<sub>max</sub>, около 20% T<sub>max</sub>, около 30% T<sub>max</sub>, около 40% T<sub>max</sub>, около 50% T<sub>max</sub>, около 60% T<sub>max</sub>, около 70% T<sub>max</sub>, около 80% T<sub>max</sub>, около 90% T<sub>max</sub> или около 95% T<sub>max</sub>.

[00105] В некоторых вариантах осуществления ФП представляет собой острую ФП.

[00106] В некоторых вариантах осуществления ФП представляет собой пароксизмальную ФП.

[00107] В некоторых вариантах осуществления ФП представляет собой рецидивирующую ФП.

[00108] В некоторых вариантах осуществления лечение предназначено для трепетания предсердий.

### **Примеры**

[00109] Аспекты настоящего раскрытия могут получить дополнительное понимание в свете следующих примеров, которые не следует рассматривать как ограничивающие каким-либо образом объем настоящего раскрытия.

### **Сокращения**

НЯ - нежелательное явление

ФП - фибрилляция предсердий

Недавнее начало ФП - эпизод фибрилляции предсердий, продолжающийся на момент введения дозы с длительностью от 2 до 72 часов по сообщениям пациента или клинически диагностированный по данным электрокардиограммы (ЭКГ). Эпизод может

быть первым известным событием у пациентов с впервые развившейся ФП или рецидивирующим событием у пациентов с пароксизмальной формой ФП.

АПД – амплитуда потенциала действия

ДПД – длительность потенциала действия

AUC – площадь под кривой зависимости концентрация в плазме-время

AUC(0-24) - площадь под кривой зависимости концентрация в плазме-время для времени от 0 до 24 часов after dosing

AUC(0-inf) площадь под кривой зависимости концентрация в плазме-время для времени 0, экстраполированная до бесконечности

AUC(0-last) площадь под кривой зависимости концентрация в плазме-время для времени от 0 до последней измеряемой концентрации

АД - артериальное давление

уд/мин – ударов в минуту

СЕ – эффект концентрации

ДИ - доверительный интервал

CL – общий клиренс

CL<sub>r</sub> - почечный клиренс

С<sub>max</sub> – максимальная наблюдаемая концентрация в плазме

CV% - процент коэффициента вариации

CYP2D6 - цитохром P450 2D6

ЭКГ - электрокардиограмма

ФВ - фракция выброса

СН - сердечная недостаточность

в/в - внутривенный

ФВЛЖ - фракция выброса левого желудочка

ИМ - инфаркт миокарда

MRT – среднее время удержания

мс - миллисекунда

ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство

ФК - фармакокинетика

ПСЖ – преждевременное сокращение желудочков

QRS – интервал от конца интервала PR до конца волны S

QT<sub>c</sub> – скорректированный интервал QT

QT<sub>cF</sub> – интервал QT, скорректированный по частоте сердечных сокращения с использованием формулы Фредерика

SD - стандартное отклонение

CP – синусовый ритм

$t_{1/2}$  - наблюдаемый период полувыведения

TdP – пируэтная тахикардия

Tmax – время достижения максимальной наблюдаемой концентрации в плазме

Vmax – максимальная скорость деполяризации

[00110] **Пример 1 – Введение сулкардина**

[00111] NBI-3000 (сулкардина сульфат) вводили людям в соответствии с протоколом, представленным на [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov) с идентификатором: NCT03397641. Этот протокол включен в настоящий документ посредством ссылки полностью.

[00112] **Предпосылки:** NBI-3000 представляет собой блокатор мультиионных каналов с относительно сбалансированным ингибирующим действием *in vitro* на INa-Peak, INa-Late, ICa,L и IKr, разработанный для преобразования недавно начавшейся фибрилляции предсердий (ФП).

[00113] **Задача:** В настоящем документе представлены результаты исследования безопасности, переносимости, фармакокинетики и электрокардиограммы (ЭКГ) фазы 1 испытания однократной увеличивающейся дозы внутривенного (в/в) NBI-3000 у здоровых индивидуумов. Отдельные параметры ЭКГ и сокращения приведены в таблице 1.

**Таблица 1:** Параметры ЭКГ и сокращения.

Параметр	Переменные ЭКГ	Переменная ЭКГ, скорректированная по исходному значению ( $\Delta$ ЭКГ)	Переменная ЭКГ, скорректированная по исходному значению и объединенному плацебо ( $\Delta\Delta$ ЭКГ)
Частота сердечных сокращения, уд/мин	ЧСС	$\Delta$ ЧСС	$\Delta\Delta$ ЧСС
Интервал PR, мс	PR	$\Delta$ PR	$\Delta\Delta$ PR
Длительность зубца P, мс	PDur	$\Delta$ PDur	$\Delta\Delta$ PDur
Интервал QRS, мс	QRS	$\Delta$ QRS	$\Delta\Delta$ QRS
Интервал QT, скорректированный по Фредерику, мс	QTcF	$\Delta$ QTcF	$\Delta\Delta$ QTcF

Интервал от J до пика T, мс	JTr	$\Delta JTr$	$\Delta\Delta JTr$
Интервал от пика T до конца T, мс	TrTe	$\Delta TrTe$	$\Delta\Delta TrTe$

[00114] **Способы:** Сорок семь индивидуумов были рандомизированы в 6 когорт из 8 индивидуумов для получения одной из пяти однократных увеличивающихся внутривенных доз (таблица 2) НБИ-3000 или плацебо (6:2), при этом 2 когорты получали дозу 600 мг. Дозы НБИ-3000 варьировали от 20 мг (Когорта А), 60 мг (Когорта В), 180 мг (Когорта С), 360 мг (Когорта D) до 600 мг (Когорта Е и F). Лекарственное средство представляло собой лиофилизированный порошок, восстановленный до 50 мл/мл, затем разбавленный физиологическим раствором для внутривенной инфузии в виде раствора 50 мл в течение 30 минут.

[00115] Непрерывные данные холтеровской ЭКГ в 12 отведениях регистрировали на исходном уровне и через 11 моментов времени после этого. Для каждой дозы рассчитывали при Стах средние интервалы ЭЭГ на исходном уровне и с вычетом плацебо ( $\Delta\Delta$ ) (QTcF, ЧСС, PR, QRS и продолжительность зубца P [PDur]), и сегменты зубца T (пик от J до пика T [JTr] и пик T до конца T [TrTe]).

[00116] **Результаты:** НБИ-3000 хорошо переносился, не наблюдали ограничивающих дозировку нежелательных явлений или аритмий.

[00117] В Таблице 2 суммированы данные ЭКГ при Стах для каждой дозы, как предсказано при помощи моделирования со смешанными эффектами. НБИ-3000 индуцировал изменения всех параметров ЭКГ, пропорционально дозе. Увеличения QRS и PDur соответствуют блоку INa-Peak. Увеличение интервала PR соответствует увеличению PDur с ингибированием как INa-Peak, так и ICa,L. Удлинение TrTe соответствует блоку IKr, который, как ожидается, сам по себе также удлинит JTr. Наблюдаемое дозозависимое уменьшение JTr, вероятно, связано с противодействием эффекта НБИ-3000 на IKr через ингибирование как INa-Late, так и ICa,L.

**Таблица 2.**  $\Delta\Delta$ ЭЭГ по дозе из регрессионной модели концентрация-эффект

Среднее, мс или	$\Delta\Delta QTcF$	$\Delta\Delta ЧС$	$\Delta\Delta PR$	$\Delta\Delta QRS$	$\Delta\Delta PDur$	$\Delta\Delta JTr$	$\Delta\Delta TrTe$
Доза, Стах (N)							
20 мг, 135 нг/мл (6)	1.40	1.74	5.08	-0.08	3.17	-2.87	1.95
60 мг, 378 нг/мл (6)	2.35	2.21	6.06	0.54	3.71	-5.28	2.20
180 мг, 1530 нг/мл (6)	6.89	4.44	10.73	3.50	6.24	-15.09	3.37
360 мг, 3120 нг/мл (5)	13.50	7.70	17.53	7.81	9.93	-24.60	5.07

600 мг, 5280 нг/мл (12)	23.77	12.75	28.10	14.50	15.67	-28.10	7.72
Наклон	0.0039	0.0019	0.0040	0.0026	0.0022	-0.0000	0.0010
Значение р	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.001	<0.0001	<0.0001

[00118] В таблице 3 показаны выбранные фармакокинетические данные для каждой дозы.

**Таблица 3:** Выбранные фармакокинетические данные.

Доза НВИ-3000	N	Среднее	С <sub>max</sub>	AUC (0-24)	AUC (0-last)	AUC (0-inf)	T <sub>1/2</sub>
		T <sub>max</sub> (ч) (мин-макс)	(нг/мл) (G. CV)	(нг.ч/мл) (G. CV)	(нг.ч/мл) (нг.ч/мл)	(нг.ч/мл) (G. CV)	(ч) (G. CV)
20 мг	6	0,42 (0,25-0,52)	131 (29,60)	89,7 (53,00)	86,2 (54,80)	175 (NC)	0,62 (NC)
60 мг	6	0,38 (0,25-0,52)	369 (23,80)	299 (17,40)	306 (18,30)	312 (NC)	9,16 (NC)
180 мг	6	0,46 (0,25-0,50)	1430 (41,60)	1270 (25,60)	1550 (23,00)	2050 (41,80)	54,76 (32,8)
360 мг	5	0,45 (0,27-0,50)	3170 (17,60)	2960 (23,70)	3470 (26,60)	3830 (33,80)	43,68 (48,9)
600 мг	12	0,46 (0,25-0,50)	5580 (30,50)	5810 (31,20)	6640 (30,50)	7580 (28,90)	41,14 (20,7)

[00119] В некоторых случаях, пациенту вводят 350 мг НВИ-3000. Таблица 4 показывает выбранные фармакокинетические данные для дозы 350 мг.

**Таблица 4:** Фармакокинетические данные при 350 мг.

Доза НВИ-3000	T <sub>max</sub> (ч)	С <sub>max</sub> (нг/мл)	AUC (0-24) (нг.ч/мл)	AUC (0-last) (нг.ч/мл)	AUC (0-inf) (нг.ч/мл)	T <sub>1/2</sub> (ч)
350 мг	0,45	3080	2878	3374	3723	43

[00120] Дополнительный результат: при введении сулкардина сульфата в определенных дозах соединение не только становится фармакодинамически активным у людей, но также быстро становится неэффективным. Другими словами, соединение можно вводить в определенных дозах, что приводит к быстрому эффекту у индивидуума, а затем соединение больше не действует на сердечно-сосудистую систему индивидуума.

Неизвестно, каким путем соединение удаляется или изолируется от сердечно-сосудистой системы, так что оно становится неэффективным. Однако было обнаружено, что когда сулкардина сульфат вводят в количестве от 400 мг до около 800 мг в соответствии с приведенным выше протоколом, соединение быстро становится эффективным и быстро теряет свое действие. Специалистам в данной области понятно, что эти эффекты могут еще больше повысить профиль безопасности соединения, благодаря чему можно получать и вводить определенные дозы и/или лекарственные формы, что позволяет избежать нежелательных явлений.

[00121] **Выводы:** Эти данные демонстрируют, что НВИ-3000 является мощным ингибитором нескольких сердечных ионных каналов, которые играют роль в возникновении и поддержании ФП. Сильное уменьшение JTr с его помощью может предсказать отсутствие аритмий, связанных с блоком ИКг. На основании этих результатов и доклинических данных отмечают низкий проаритмический риск.

[00122] Специалисты в данной области также знают различные способы определения концентрации сулкардина в плазме у пациента в любой момент времени с помощью связанных с ферментами анализов, включая ИФА. Такие способы подходят для определения того, была ли достигнута C<sub>max</sub> у индивидуума, и при этом введение сулкардина может быть прекращено.

[00123] Принимая во внимание, что ожидаемое время полужизни для перорального введения сулкардина составляет около 16 часов (см. Chen et al., *Fundamental & Clinical Pharmacology*. 31 (2017) 120-125), было неожиданно, что введение настоящего состава, предлагаемого в настоящем документе, привело к быстрому «включению/выключению» профиля. Такие неожиданные результаты дают возможность более безопасного обеспечения предполагаемых эффектов введения сулкардина, предлагаемого в патентах США №№ 8541464 и 8637566. Кроме того, в отличие от Chen et al., согласно которым сулкардин медленно перераспределяется у индивидуума, удивительно, что перераспределение сулкардина у индивидуума в том виде, в котором он сформулирован и вводится в настоящем изобретении, происходит быстро. Это также обеспечивает возможность более безопасного введения сулкардина и снижения проаритмического риска.

[00124] Подробное описание, изложенное выше, предназначено для помощи специалистам в данной области в практической реализации настоящего изобретения. Однако изобретение, описанное и заявленное в настоящем документе, не должно быть ограничено по объему конкретными вариантами осуществления, раскрытыми в настоящем документе, поскольку эти варианты осуществления предназначены для иллюстрации нескольких аспектов изобретения. Любые эквивалентные варианты осуществления

находятся в объеме настоящего изобретения. Фактически, различные модификации по изобретению в дополнение к показанным и описанным в настоящем документе, будут очевидны специалистам в данной области из описания, которое находится в пределах сущности или объема настоящего изобретательского открытия. Такие модификации также предназначены для включения в объем прилагаемой формулы изобретения.

[00125] Все публикации, патенты, заявки на патенты и другие ссылки, цитируемые в этой заявке, полностью включены в настоящий документ посредством ссылки для всех целей в той же степени, как если бы каждая отдельная публикация, патент, патентная заявка или другая ссылка были бы конкретно и индивидуально указаны как полностью включенные посредством ссылки для всех целей. Цитирование ссылки в существующем документе не должно толковаться как признание того, что таковая является известным уровнем техники по отношению к настоящему изобретению.

**ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ**

1. Способ лечения фибрилляции предсердий (ФП) или трепетания предсердий у пациента, предусматривающий введение пациенту фармацевтической композиции, содержащей сулкардин или его фармацевтически приемлемую соль, причем способ характеризуется увеличением параметров ЭКГ не более чем на около 25%, причем параметры ЭКГ включают QRS, PDur, PR или QTcF, или любое их сочетание.

2. Способ по п. 1, в котором параметры ЭКГ дополнительно включают уменьшение JTrс не более чем на около 25 мс и отсутствие изменений TrTe.

3. Способ по п. 1 или 2, в котором параметры ЭКГ дополнительно включают увеличение частоты сердечных сокращений (ЧСС) не более чем на около 25%; или в котором параметры ЭКГ дополнительно включают увеличение ЧСС, которое не является клинически значимым.

4. Способ по любому из пп. 1-3, в котором максимальное изменение параметров ЭЭГ происходит до Tmax или около во время Tmax.

5. Способ по любому из пп. 1-4, причем способ ингибирует раннюю постдеполяризацию.

6. Способ по любому из пп. 1-5, причем способ повышает или снижает диастолическое и/или систолическое артериальное давление не более чем на около 25%.

7. Способ по любому из пп. 1-6, причем способ не вызывает блокаду сердца 2-й или 3-й степени.

8. Способ по любому из пп. 1-7, где сулкардин или его фармацевтически приемлемую соль вводят в дозе 200 мг, 350 мг, 500 мг или 600 мг.

9. Способ по любому из пп. 1-8, в котором фармацевтически приемлемая соль представляет собой этан-1,2-дисульфоновую кислоту, нафталин-1,5-дисульфоновую кислоту, 1-гидрокси-2-нафтойную кислоту, нафталин-2-сульфоновую кислоту, дигидросульфоновую кислоту, соляную кислоту или бромистоводородную кислоту.

10. Способ по любому из пп. 1-9, в котором интервалы QT и/или QRS увеличиваются от около 5% до около 20% после введения композиции.

11. Способ по любому из пп. 1-10, в котором среднее арифметическое для профиля в плазме, характеризующегося Cmax после введения 200 мг соединения, по меньшей мере, около 1500 нг/мл около во время Tmax, и самое большее 25% от Cmax около через 1,0 часа после введения.

12. Способ по любому из пп. 1-10, в котором среднее арифметическое для профиля в плазме, характеризующегося Cmax после введения 350 мг соединения, по меньшей мере, около

3000 нг/мл около во время  $T_{max}$ , и самое большее 25% от  $C_{max}$  около через 1,0 часа после введения.

13. Способ по любому из пп. 1-10, в котором среднее арифметическое для профиля в плазме, характеризующегося  $C_{max}$  после введения 500 мг соединения, по меньшей мере, около 4000 нг/мл около во время  $T_{max}$ , и самое большее 25% от  $C_{max}$  около через 1,0 часа после введения.

14. Способ по любому из пп. 1-10, в котором среднее арифметическое для профиля в плазме, характеризующегося  $C_{max}$  после введения 600 мг соединения, по меньшей мере, около 5500 нг/мл около во время  $T_{max}$ , и самое большее 25% от  $C_{max}$  около через 1,0 часа после введения.

15. Способ по любому из пп. 1-14, в котором концентрация в плазме снижается, по меньшей мере, на около 75% в пределах около 1 часа после введения.

16. Способ по любому из пп. 1-15, в котором введение включает внутривенную инъекцию, внутримышечную инъекцию, интраперитонеальные инъекции, подкожную инъекцию или пероральный прием.

17. Способ по любому из пп. 1-16, в котором сулкардин или его фармацевтически приемлемую соль вводят в течение периода менее чем около 1 час.

18. Способ по п. 17, в котором сулкардин или его фармацевтически приемлемую соль вводят в течение периода около 30 минут.

19. Способ по п. 17, в котором сулкардин или его фармацевтически приемлемую соль вводят в течение периода около 15 минут.

20. Способ по любому из пп. 1-19, в котором сулкардин или его фармацевтически приемлемую соль вводят со скоростью, которая не вызывает аритмию или клинически значимое изменение частоты сердечных сокращения или артериального давления.

21. Способ по любому из пп. 1-20, в котором ФП представляет собой острую ФП.

22. Способ по любому из пп. 1-20, в котором ФП представляет собой пароксизмальную ФП.

23. Способ по любому из пп. 1-20, в котором ФП представляет собой рецидивирующую ФП.

24. Способ по любому из пп. 1-20, в котором лечение предназначено для трепетания предсердий.

25. Способ по любому из пп. 1-24, причем способ ингибирует у пациента в сердце поздние натриевые каналы, быстрые натриевые каналы, кальциевые каналы L-типа или их сочетание.

26. Способ по любому из пп. 1-25, в котором может происходить бимодальное воздействие на QTc, включая удлинение QTc при более низких уровнях экспозиции (дозах) лекарственного средства в связи с ингибированием сердечных ионных каналов INa с последующим потенциальным плато или уменьшением интервала QTc при более высоких уровнях экспозиции лекарственного средства (дозах), связанным с повышенным ингибирующим действием на сердечные ионные каналы Na<sub>L</sub> и ICa.

27. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение, причем соединение представляет собой сулкардин или его фармацевтически приемлемую соль, причем композиция вызывает изменения параметров ЭКГ, включающие повышение ЧСС, QRS, PDur, PR или QTcF менее чем на 25%.

28. Фармацевтическая композиция по п. 27, причем композиция содержит ингибитор Na<sub>L</sub> в дополнение к INa и LCa и вызывает:

- (i) снижение JTpc не более чем на около 15-25 мс или отсутствие изменений JTpc; и
- (ii) отсутствие воздействия на TrTe или увеличение TrTe.

29. Фармацевтическая композиция по п. 27 или 28, причем композиция приводит к ингибированию ранних постдеполяризаций (РПД).

30. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 27-29, в котором параметры ЭКГ дополнительно включают частоту сердечных сокращений.

31. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 27-30, в котором ослабление удлинения или укорочение QTc следует за увеличением интервала QTc.

32. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 27-31, в котором изменения параметров ЭКГ происходят до Tmax или во время Tmax.

33. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 27-32, причем композиция не оказывает существенного воздействия на частоту сердечных сокращения или повышает или снижает диастолическое и/или систолическое артериальное давление не более чем на около 25% до Tmax или во время Tmax.

34. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 27-33, причем композиция не вызывает блокаду сердца 2-й или 3-й степени.

35. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 27-34, в которой фармацевтически приемлемая соль представляет собой этан-1,2-дисульфоновую кислоту, нафталин-1,5-дисульфоновую кислоту, 1-гидрокси-2-нафтойную кислоту, нафталин-2-сульфоновую кислоту, дигидросульфоновую кислоту, соляную кислоту или бромистоводородную кислоту.

36. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 27-35, причем композиция содержит 200 мг, 350 мг, 500 мг или 600 мг сулкардина или его фармацевтически приемлемой соли.

37. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 27-36, причем композицию вводят нуждающемуся в этом индивидууму путем парентерального введения, внутривенной инфузии или перорального приема.

38. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 27-37, причем композиция обеспечивает среднее арифметическое для профиля в плазме, характеризующегося  $C_{max}$  после введения 200 мг соединения, по меньшей мере, около 1500 нг/мл около через 0,5 часа после введения, и самое большее 25% от  $C_{max}$  около через 1,0 часа после введения.

39. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 27-37, причем композиция обеспечивает среднее арифметическое для профиля в плазме, характеризующегося  $C_{max}$  после введения 350 мг соединения, по меньшей мере, около 3000 нг/мл около через 0,5 часа после введения, и самое большее 25% от  $C_{max}$  около через 1,0 часа после введения.

40. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 27-37, причем композиция обеспечивает среднее арифметическое для профиля в плазме, характеризующегося  $C_{max}$  после введения 500 мг соединения, по меньшей мере, около 4000 нг/мл около через 0,5 часа после введения, и самое большее 25% от  $C_{max}$  около через 1,0 часа после введения.

41. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 27-37, причем композиция обеспечивает среднее арифметическое для профиля в плазме, характеризующегося  $C_{max}$  после введения 600 мг соединения, по меньшей мере, около 5500 нг/мл около через 0,5 часа после введения, и самое большее 25% от  $C_{max}$  около через 1,0 часа после введения.

42. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 27-37, причем композиция обеспечивает среднее арифметическое для профиля в плазме, характеризующегося AUC после введения 200 мг соединения, по меньшей мере, около 1200 нг.ч/мл около через 0,5 часа после введения.

43. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 27-37, причем композиция обеспечивает среднее арифметическое для профиля в плазме, характеризующегося AUC после введения 350 мг соединения, по меньшей мере, около 2800 нг.ч/мл около через 0,5 часа после введения.

44. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 27-37, причем композиция обеспечивает среднее арифметическое для профиля в плазме, характеризующегося AUC после введения 500 мг соединения, по меньшей мере, около 4000 нг.ч/мл около через 0,5 часа после введения.

45. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 27-37, причем композиция обеспечивает среднее арифметическое для профиля в плазме, характеризующегося AUC после введения 200 мг соединения, по меньшей мере, около 5200 нг.ч/мл около через 0,5 часа после введения.

46. Способ лечения фибрилляции предсердий (ФП) или трепетания предсердий, предусматривающий введение нуждающемуся в этом человеку сулкардина или его фармацевтически приемлемой соли, причем количество сулкардина или его фармацевтически приемлемой соли является достаточным для достижения  $T_{max}$  концентрации сулкардина или его фармацевтически приемлемой соли в плазме около менее чем за 2,0 часа.

47. Способ по п. 46, в котором введение приводит к:

i) увеличению менее чем на около 25% QRS, PDur, PR и QTcF;

(ii) уменьшению JTr менее чем на 10%; и

(iii) отсутствию воздействия на TrTe или увеличению TrTe

48. Способ по п. 46 или 47, в котором фармацевтически приемлемая соль представляет собой этан-1,2-дисульфоновую кислоту, нафталин-1,5-дисульфоновую кислоту, 1-гидрокси-2-нафтойную кислоту, нафталин-2-сульфоновую кислоту, соляную кислоту или бромистоводородную кислоту

49. Способ по любому из пп. 46-48, в котором сулкардин или его фармацевтически приемлемую соль вводят нуждающемуся в этом индивидууму путем парентерального введения, внутривенной инфузии или перорального приема.

50. Способ по любому из пп. 46-49, причем способ вызывает изменение интервала QTc, который увеличивается не более чем на около 20% после введения.

51. Способ по любому из пп. 46-50, причем способ вызывает увеличение интервала QTc от около 5% до около 20% после введения.

52. Способ по любому из пп. 46-51, в котором сулкардин или его фармацевтически приемлемую соль вводят в течение периода менее чем около 1 час.

53. Способ по п. 52, в котором сулкардин или его фармацевтически приемлемую соль вводят в течение периода около 30 минут.

54. Способ по любому из пп. 52 или 53, в котором сулкардин или его фармацевтически приемлемую соль вводят со скоростью, которая не вызывает аритмии или клинически значимого изменения частоты сердечных сокращений или артериального давления.

55. Способ по любому из пп. 46-54, в котором сулкардин или его фармацевтически приемлемую соль вводят менее чем через 7 суток после появления симптомов без необходимости антикоагулянтов.

56. Способ по любому из пп. 46-55, в котором сулкардин или его фармацевтически приемлемую соль вводят не более чем через 72 часа после появления симптомов.

57. Способ по любому из пп. 46-56, в котором ФП представляет собой острую ФП.

58. Способ по любому из пп. 46-56, в котором ФП представляет собой пароксизмальную ФП.

59. Способ по любому из пп. 46-56, в котором ФП представляет собой рецидивирующую ФП.

60. Способ по любому из пп. 46-56, в котором лечение предназначено для трепетания предсердий.