

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **040332**(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2022.05.20

(51) Int. Cl. **A61K 31/47** (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)

(21) Номер заявки
201792096

(22) Дата подачи заявки
2014.01.23

(54) РАППУ АГОНИСТЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА

(31) 61/758,641

(32) 2013.01.30

(33) US

(43) 2018.01.31

(62) 201591399; 2014.01.23

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ИНТЕКРИН ТЕРАПЬЮТИКС, ИНК.
(US)

(72) Изобретатель:
Вайнштейн Дэвид (US)

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

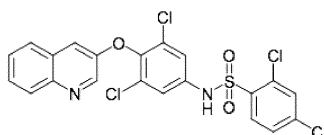
(56) MOSTAFA Z. BADR. PPAR Research: Successful Launching and Promising Future, Hindawi Publishing Corporation, PPAR Research, Volume 2009, Article ID 543584, 3 pages, doi:10.1155/2009/543584, особенно с 2, параграф 8, с.3, параграф 10

WO-A2-2005086904

BRIGHT J.J. et al. Targeting PPAR as a therapy to treat multiple sclerosis. Expert Opin Ther Targets, 2008 Dec; 12(12): 1565-75, (реферат), найдено из PubMed, PMID: 19007323. DOI: 10.1517/14728220802515400

WO-A2-2005033074

(57) Способы лечения рассеянного склероза (РС) при помощи агонистов РАППУ и, в частности, соединения формулы (I), известного как INT131



(I)

B1

040332

040332

B1

Перекрестная ссылка с родственной заявкой

Заявка испрашивает приоритет по Предварительной Заявке США с серийным номером 61/758641, поданной 30 января 2013, раскрытие которой включено здесь посредством ссылки.

Область техники, к которой относится изобретение

Изобретение относится к способам лечения рассеянного склероза ("РС", "MS").

Уровень техники, к которой относится изобретение

Рассеянный склероз или РС представляет собой заболевание, которое затрагивает головной мозг и спинной мозг, что приводит к потере мышечного контроля, зрения, равновесия, чувствительности (например, к онемению) или способности думать.

При РС части головного мозга и спинного мозга, которые вместе образуют нервную систему или ЦНС, распознаются как чужеродные и атакуются своей иммунной системой. На клеточном уровне ЦНС состоит из нейронов, "думающих клеток" нервной системы, и глиальных клеток, которые обеспечивают широкий ряд жизненно важных функций. Тела клеток-нейронов связаны друг с другом аксонами, которые функционируют как провода, связывающие их вместе в нейронную сеть. В ЦНС существуют билины аксонов, которые, как медные провода, должны быть покрыты изоляцией для предотвращения потери сигнала, для увеличения скорости передачи сигналов и для предотвращения наложения сигналов. Изолирующий материал ЦНС, называемый миелином, представляет собой специализированный органоид глиальных клеток, которые оборачивают миелин вокруг аксонов. При РС элементы миелина распознаются как чужеродные и атакуются своей иммунной системой. В результате этих иммунных атак миелин разрушается, а также часто повреждаются связанные с ним аксоны, что приводит к их смерти. Это циклический процесс, прерывающийся периодами ремиелинизации. Тем не менее, в то время как миелин способен повторно образовываться, в конце концов, пул клеток, которые могут продуцировать миелин, истощается, что приводит к появлению областей хронической демиелинизации ЦНС, что в конце концов формирует шрамы, также известные как пятна, и образование которых известно как склероз. Когда этот процесс склерозирования является циклическим, конечная форма РС называется рецидивирующим/ремиттирующим РС. Существует также более редкая форма РС, называемая первичным прогрессирующим РС, при которой ремиссии отсутствуют. В обоих случаях без миелина электрические сигналы, передающиеся через головной мозг и спинной мозг, прерываются или останавливаются. Поврежденные области мозга при этом перестают быть способными правильно отправлять и получать сообщения. Это и есть поломка взаимосвязей, которая вызывает симптомы РС.

Существует множество лекарственных препаратов, которые могут уменьшать частоту и тяжесть симптомов РС у некоторых людей с РС. Симптомы можно разделить на три категории: первичные, вторичные и третичные. Первичные симптомы являются результатом прямого действия процесса демиелинизации. Это повреждает передачу электрических сигналов мышцам (для обеспечения их правильного движения) и органам тела (для обеспечения их нормальных функций). Эти симптомы включают слабость, тремор, покалывание, онемение, потерю равновесия, нарушение зрения, паралич и проблемы с мочевым пузырем и кишечником.

Вторичные симптомы развиваются из первичных симптомов. Например, паралич (первичный симптом) может приводить к пролежням, а проблемы с мочевым пузырем и с недержанием мочи могут вызывать частые рецидивирующие инфекции мочевыводящих путей. Эти симптомы можно лечить, но идеальной целью является их устранение путем лечения первичных симптомов.

Третичные симптомы являются социальными, психологическими и профессиональными осложнениями, связанными с первичными и вторичными симптомами. Депрессия, например, является распространенной проблемой среди людей с РС.

Течение рассеянного склероза является очень вариабельным. В частности, наиболее ранние стадии заболевания могут быть в некоторой степени непредсказуемыми. Из-за этой недостоверности доктора часто говорят своим пациентам, что у них "возможно" или "вероятно" РС. Диагноз основывается на комбинации клинических проявлений, находок магнитно-резонансной томографии ("МРТ") и других тестах и признаках рецидивирования. В настоящее время нет способа предсказать, как будет прогрессировать заболевание у каждого человека. Часто проходит длительный период времени до того, как можно установить точный диагноз РС. Существует три основных течения, которые имеет РС:

рецидивирующий/ремиттирующий РС ("PPPC"): отличается непредсказуемыми острыми атаками, называемыми "обострениями", с ухудшением симптомов с последующим полным, частичным восстановлением функций или его отсутствием. Эти атаки происходят в течение периода времени от нескольких дней до недель. Восстановление после атаки занимает недели, иногда месяцы. Заболевание не усугубляется в периоды между атаками. Это течение обычно развивается рано на протяжении РС у большинства людей.

Первично-прогрессирующий РС: отличается неизменным прогрессированием нарушений без каких-либо очевидных рецидивов и ремиссий. Эта форма заболевания развивается только у 15% людей с РС, но чаще встречается у людей, у которых заболевание развивается в возрасте после 40 лет.

Вторично-прогрессирующий РС: изначально начинается рецидивирующим/ремиттирующим течением, но далее переходит в прогрессирующее заболевание. Прогрессирующая часть заболевания может

начаться вскоре после манифестации РС, или она может развиваться через годы или десятилетия.

Истинное обострение РС вызывается областью воспаления (т.е. набухания) в нервах системы головного мозга и спинного мозга, вслед за чем развивается то, что называют демиелинизацией, которая представляет собой разрушение миелина. Миелин представляет собой покрытие из жирных кислот, которое окружает и защищает нервные волокна. Обострение РС может быть умеренным и не вызывать значительного нарушения функционирования, или она может значительно влиять на ежедневную жизнь человека. При отсутствии лечения обострение может длиться от нескольких дней до нескольких недель, хотя может растягиваться на месяцы.

Текущая терапия, которая должна замедлять прогрессирование РС, имеет много сложностей. Некоторое число лекарственных средств показало замедление прогрессирования РС у некоторых людей. Эти лекарственные средства работают через подавление или изменение активности иммунной системы организма. Таким образом, эти схемы терапии основаны на теории, что РС, по меньшей мере частично, является результатом ненормального ответа иммунной системы организма, которая заставляет ее атаковать миелин, окружающий нервы. В то время как эти меняющие заболевание лечения изменили течение заболевания РРС у многих пациентов, они являются инкурабельными и имеют серьезные побочные эффекты, включая последствия иммуносупрессии, а также лихорадку, боли в теле, недомогание, артралгию, миалгии, гриппоподобные симптомы, повышение уровня печеночных ферментов (LFT), активацию латентных вирусов, включая вирус Джона Каннингема (JC), что ведет к часто смертельной прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии (PML) и т.д. В результате схемы лечения плохо переносятся большим числом пациентов, когда их получают в терапевтических дозах, и принципиально новая активность заболевания является само собой разумеющейся. Для 30% пациентов, которые либо не отвечают или отвечают только частично на лекарственные средства (~19%), или для тех, которые не переносят терапевтические дозы в другое время эффективного лекарственного средства, существует очень ограниченное количество альтернатив. Примеры включают Avonex® (интерферон бета-1a; Avonex представляет собой зарегистрированную торговую марку Biogen Idec MA Inc.), Betaseron® (интерферон бета-1b; Betaseron представляет собой зарегистрированную торговую марку Bayer Pharma), Copaxone® (глатирамера ацетат; Copaxone представляет собой зарегистрированную торговую марку Teva Pharmaceutical Industries), Novantrone® (митоксантрон; Novantrone представляет собой зарегистрированную торговую марку Immunex Corporation), Rebif® (интерферон бета-1a; Rebif представляет собой зарегистрированную торговую марку Ares Trading), Tysabri® (натализумаб; Tysabri представляет собой зарегистрированную торговую марку Elan Pharmaceuticals), Tecfidera® (BG12; Tecfidera представляет собой зарегистрированную торговую марку Biogen Idec), Laquinimod® (Laquinimod представляет собой торговую марку Teva Pharmaceuticals) и Aubagio® (Терифлуномид; Aubagio представляет собой зарегистрированную торговую марку Sanofi).

Другие нежелательные свойства этих лекарственных терапий включают неприятные ощущения, боль и дискомфорт, связанные с введениями, лейкопению, оппортунистические инфекции, тошноту, рвоту, диарею, алопецию, гиперемию, дороговизну и нестабильность лекарственного средства. Соответственно в области техники все еще существует необходимость для безопасного и эффективного способа замедления прогрессирования, для лечения и уменьшения симптомов РС.

Ухудшение этих физических и когнитивных функций также может быть результатом как нейровоспаления, так и потери массы серого вещества, которые являются частью нейропатологического процесса при РС. В то время как иммуномодулирование и модифицирование заболевания частично достигаются при помощи последних лекарственных препаратов первой линии, они не обеспечивают полной нейрозащиты, которая будет считаться "святым Граалем" терапии.

Сущность изобретения

Сейчас обнаружено, что РАППγ (рецептор, активируемый пролифератором пероксисом) агонисты являются эффективными в отношении РС. Эти соединения являются агонистами для γ-рецептора, активируемого пролифератором пероксисом (РАППγ). РАППγ представляет собой фактор транскрипции, принадлежащий к надсемейству стероидных/тиреоидных/ретиноидных рецепторов. На сегодняшний день агонисты РАППγ являются терапевтическими средствами для таких расстройств, как ожирение, диабет и дислипидемия.

В одном аспекте настоящее изобретение предоставляет способы лечения или предотвращения рецидивов РС. Способ обычно включает введение субъекту при необходимости в таковом терапевтически эффективного количества соединений, главным образом описанных в патенте США № 7601841, и один конкретный описан здесь ниже как INT131. INT131 является уникальным среди агонистов РАППγ в том, что он является селективным активатором чрезвычайно ограниченного количества путей РАППγ. Среди этих INT131-чувствительных путей находятся каскады активации противовоспалительных и нейропротекторных генов.

Краткое описание чертежей

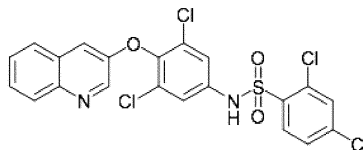
Фиг. 1 представляет собой фотографию поперечного сечения ствола мозга пролеченных INT131 и нелеченных мышей, где стрелки обозначают инфильтрацию CD45-положительными лейкоцитами;

фиг. 2 - графическое изображение числа инфильтрирующих CD45-положительных лейкоцитов, обнаруживаемых в стволе мозга пролеченных INT131 и нелеченных мышей;

фиг. 3 - графическое изображение биодоступности INT131 в головном мозге, спинном мозге и CSF (спинномозговой жидкости) относительно его биодоступности в крови.

Подробное описание изобретения

В частности, соединение (I)



оказалось неожиданно эффективным в отношении РС. Это соединение также известно как INT131.

Сокращения и определения.

Сокращения, применяемые здесь, являются общепринятыми, если не определено иное.

Термин "лечить", "лечащий" и "лечение" относятся к способу уменьшения или подавления заболевания и/или его основных симптомов.

Термины "предотвращать", "предотвращающий" и "предотвращение" относятся к способу снижения возможности или элиминации возможности того, что заболевание будет ограничено.

Термин "терапевтически эффективное количество" относится к такому количеству соединения, которое вводят, которое является достаточным для предотвращения развития или для уменьшения в некоторых случаях симптомов состояния или заболевания, которое лечат.

Термин "субъект" определяют здесь, как включающий животных, таких как млекопитающих, включая, но не ограничиваясь приматами (например, людьми), коровами, овцами, козлами, лошадьми, собаками, кошками, кроликами, крысами, мышами и т.п. В предпочтительном варианте осуществления субъектом является человек.

Термин "фармацевтически приемлемые соли" предназначен для включения солей, активные соединения которых изготавливают из относительно нетоксичных кислот или оснований в зависимости от конкретных заместителей, обнаруживаемых в соединениях, описанных здесь. Когда соединения настоящего изобретения обладают относительно кислотными функциональностями, соли присоединения основания можно получить путем контактирования нейтральной формы таких соединений с достаточным количеством желаемого основания как без растворителя, так и в подходящем инертном растворителе. Примеры фармацевтически приемлемых солей присоединения основания включают соли натрия, калия, кальция, аммония, органического аммиака или магния или похожие соли. Когда соединения настоящего изобретения имеют относительно основные функциональности, соли присоединения кислоты можно получить путем контактирования нейтральной формы таких соединений с достаточным количеством желаемой кислоты как без растворителя, так и в подходящем растворителе. Примеры фармацевтически приемлемых солей присоединения кислоты включают те, которые получены из неорганических кислот, таких как хлороводородная, бромоводородная, азотная, угольная, гидроугольная, фосфорная, гидрофосфорная, дигидрофосфорная, серная, гидросерная, йодоводородная или фосфористая кислоты и т.п., а также солей, полученных из относительно нетоксических органических кислот, таких как уксусная, пропионовая, изомасляная, шавелевая, малеиновая, малоновая, бензойная, янтарная, субериновая, фумаровая, миндальная, фталевая, бензенсульфоновая, р-толуолсульфоновая, лимонная, винная, метансульфоновая и т.п. Также включены соли аминокислот, такие как аргинаты и т.п., и соли органических кислот, таких как глюкуроновая или галактуриновая кислоты и т.п. (см., например, Berge S.M., с соавт., "Pharmaceutical Salts", Journal of Pharmaceutical Science, 1977, 66, 1-19). Конкретные специфические соединения настоящего изобретения имеют как основные, так и кислотные функциональности, которые позволяют соединениям превращаться в соли как основания, так и кислоты.

Нейтральные формы соединений можно регистрировать путем контактирования соли с основанием или кислотой и изолируя исходное соединение в общепринятой манере. Исходная форма соединения отличается от различных форм солей по конкретным физическим свойствам, таким как растворимость в полярных растворителях, но в другом соли являются эквивалентными исходной форме соединения для целей настоящего изобретения.

В дополнение к формам солей настоящее изобретение предоставляет соединения, которые находятся в форме пролекарства. Пролекарства соединений, описанных здесь, представляют собой соединения, которые незамедлительно подвергаются химическим изменениям под действием физиологических условий для предоставления соединений настоящего изобретения. В дополнение, пролекарства можно превращать в соединения настоящего изобретения при помощи химического или биохимического методов в среде *ex vivo*. Например, пролекарства могут медленно превращаться в соединения настоящего изобретения при помещении в резервуар трансдермального пластыря с подходящим ферментом или химическим реагентом. Пролекарства часто являются полезными, поскольку в некоторых ситуациях их легче вводить, чем исходное лекарственное средство. Они могут быть биодоступными в пероральной форме, в то время как исходное лекарственное средство - нет. Пролекарство также может иметь улучшенную рас-

творимость в фармацевтических композициях по сравнению с исходным лекарственным средством. В области техники известно широкое многообразие производных пролекарств, таких как те, которые основаны на гидролитическом расщеплении или оксидативной активации пролекарства. Примером пролекарства без ограничений будет соединение настоящего изобретения, которое вводят в виде эфира ("пролекарства"), но далее оно метаболически гидролизуется до карбоновой кислоты (активной единицы). Дополнительные примеры включают пептидил-производные соединения по изобретению.

Конкретные соединения настоящего изобретения могут существовать в несольватированных формах, а также в сольватированных формах, включая гидратированные формы. В целом, сольватированные формы эквивалентны несольватированным формам и предназначены оставаться в объеме настоящего изобретения. Конкретные соединения настоящего изобретения могут существовать в множественной кристаллической и аморфной формах. В целом, все физические формы эквивалентны для применений, включенных настоящим изобретением, и предназначены находиться в объеме настоящего изобретения.

Конкретные соединения настоящего изобретения включают асимметричные атомы углерода (оптические центры) и двойные связи; рацематы, диастереомеры, геометрические изомеры и индивидуальные изомеры предназначены для включения в объем настоящего изобретения.

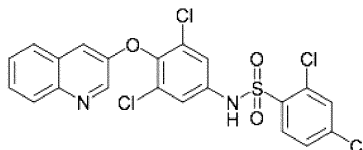
Соединения настоящего изобретения также могут содержать неестественные пропорции атомных изотопов при одном или более атомах, которые составляют такие соединения. Например, соединения могут быть мечеными радиоактивными изотопами, такими как, например, тритий (^3H), йод-125 (^{125}I) или углерод-14 (^{14}C). Все изотопные вариации соединений настоящего изобретения, радиоактивные или нет, предназначены для включения в объем настоящего изобретения.

Варианты осуществления изобретения.

Сейчас открыто новое применение известных соединений, которые модулируют РАППу.

Экспериментальная модель аутоиммунного энцефаломиелита ("ЕАЕ") показывает свою состоятельность и аккуратность предсказания эффектов соединения в стандартном методе лечения при РС у людей. Как видно ниже, лечение с INT131 животных с ЕАЕ с INT131 приводит к тому, что субъекты становятся и остаются в основном без симптомов. Соответственно, считается, что INT131 будет эффективным для лечения РС.

В частности, соединение (I)



неожиданно оказалось эффективным в отношении РС.

Это соединение также известно как INT131.

Ожидается, что 1-3 мг/день должно быть достаточной дозой для получения желаемого ответа.

Пример 1. INT131 представляет собой сильный ингибитор прогрессирования ЕАЕ.

INT131 снижает рецидив на модели мышей.

ЕАЕ представляет собой хорошо изученную и широко применяемую модель РС. Она является одной из нескольких моделей животных, в которой терапевтическая активность лекарственного средства в модели часто симулирует и предполагает эффекты лекарственного средства в заболевании человека. В этой модели мышей иммунизируют хорошо изученными антигенными фрагментами миелина центральной нервной системы, такими как фрагмент протеолипидного белка (PLP). За время курса 2-3 недели у иммунизированных животных развиваются клинический и гистопатологический синдромы, опосредованные Т-клеточным церебральным аутоиммунитетом, которые очень напоминают рецидивирующий/ремиттирующий РС (PPPC). Сходства между ЕАЕ и PPPC включают воспалительный церебральный инфильтрационный и сопутствующий Th1/Th17 ответы на оба заболевания, инициируемые PLP белком с последующим распространением эпитопа, наблюдаемого в рецидиве заболевания.

Животных иммунизируют миелиновым пептидом (PLP¹³⁹⁻¹⁵¹) и распространенным пептидом эпитопа (PLP¹⁷⁸⁻¹⁹¹), который управляет рецидивом заболевания. Исследования состоят из трех экспериментальных ветвей, в которых мыши ежедневно получают интраперитонеальную инъекцию среды или либо 1, либо 3 мг/кг/д INT131. После иммунизации животные проходят ежедневное неврологическое обследование у опытного исследователя. В этих исследованиях лечения начинают во время первой ремиссии.

Лечение INT131 фактически блокирует рецидив. После ожидаемого клинического пика заболевания приблизительно на второй неделе после иммунизации симптомы начинают уменьшаться, а животные входят в ремиссию. Все животные получают INT131 на 20 день. К 22 дню после иммунизации начинается рецидив, как ожидается, тем не менее, только у животных, получающих среду. Напротив, мыши, получающие INT131, либо продолжают понемногу улучшаться (1 мг/кг), либо остаются стабильными (3 мг/кг).

Сравнение уровня рецидива на 25 день после иммунизации демонстрирует очень значимое снижение рецидива в обоих стандартных методах лечения INT131 по сравнению с субъектами, получающими среду. Между 9% (1 мг/кг/д) и 16% (3 мг/кг/д) животных, получающих INT131, наблюдается рецидив по сравнению с 72% животных, которых лечат средой. Среди животных, которых лечат INT131 и у которых

наблюдается рецидив, тяжесть заболевания представляет собой умеренную по сравнению с животными, которых лечат средой.

INT131 медирует выведение лейкоцитов из ЦНС.

Начало лечения INT131 во время ремиссии продлевает время, которое субъект проводит без рецидива, по сравнению с лечением средой/плацебо. Тем не менее, поскольку наблюдается небольшое активное нейровоспаление во время ремиссии, это лечение не является информативным в отношении эффектов INT131 в отношении острого нейровоспаления. Для лучшего понимания эффектов INT131 на острый воспалительный ответ мышей лечат ЕАЕ на высоте клинического заболевания. Как обсуждается выше, это приводит к быстрому улучшению клинических симптомов. Исследования нервной ткани мышей, которых лечат INT131 на пике заболевания, демонстрирует малое количество инфильтрирующих CD45-положительных лейкоцитов в обработанной INT131 ткани по сравнению с обильной лейкоцитарной инфильтрацией в нервной ткани у животных, получающих среду (фиг. 1 и 2).

Лечение INT131 начинают на пике заболевания (20 день) и ствол мозга удаляют на 32 день, окрашивают при помощи α CD45 для определения инфильтрирующих лейкоцитов. CD45 (также известный как "Общий антиген лейкоцитов") экспрессирован на всех гематопозитических клетках за исключением эритроцитов и тромбоцитов и требуется для медируемой активации рецептора В-и Т-клеток. Так, CD45 является критичным для медируемого воспалительного процесса. Как видно на фиг. 1, существует множество клеток, экспрессирующих CD45, в ткани от субъектов, которых лечат средой (стрелки), в то время как существует немного при такой же концентрации ткани при лечении INT131. Подсчет числа CD45-положительных лейкоцитов в стволе мозга животных, которых лечат INT131 на пике заболевания, показывает, что лечение лекарственным средством приводит к небольшому количеству инфильтрирующих белых клеток через 12 дней после начала лечения (фиг. 2). Эти исследования объединяют клинические и гистологические исследования о том, что INT131 является сильным и эффективным лечением острого нейровоспаления в этой модели PPPC.

Пример 2. Биодоступность в центральной нервной системе.

Уровень техники.

Гематоэнцефалический барьер ("ГЭБ", "BBB") представляет собой физическую/биохимическую преграду, которая действует как диффузионный барьер и физический фильтр для предотвращения проникновения большей части макромолекул и переносимых кровью клеток в головной мозг. ГЭБ формируется благодаря физическим взаимодействиям трех отдельных клеточных компонентов, которые его составляют, включая эндотелиальные клетки, синаптические нервные окончания астроцитов и перициты. Функция ГЭБ как диффузионного барьера зависит от тесных соединений, которые образуются между церебральными эндотелиальными клетками, которые выборочно исключают проникновение в головной мозг большей части переносимых кровью веществ. Ballabh P. с соавт., *The blood-brain barrier: an overview: structure, regulation, and clinical implications*, *Neurobiol. Dis.*, 2004, June, 16(1), 1-13. В установке острого воспаления, как происходит во время рецидива РС, ГЭБ ломается рядом с повреждением, позволяя как иммуномодуляторным макромолекулам, так и лейкоцитам проникать в область повреждения, что дополнительно стимулирует дальнейший воспалительный процесс. Minagar A. с соавт., *Blood-brain barrier disruption in multiple sclerosis*, *Multi Scler.*, 2003, Dec., 9(6), 540-549.

Острые воспалительные повреждения при РС можно определять в режиме реального времени при помощи МРТ с контрастированием. В нормальных гомеостатических условиях ГЭБ препятствует прохождению контрастной среды с гадолинием в основе в головной и спинной мозг. Тем не менее, в областях острого воспаления ГЭБ поврежден и гадолиний немедленно проникает в повреждение, где он виден как яркая область на МР-изображении. Tourdias T. с соавт., *Neuroinflammatory imaging biomarkers: relevance to multiple sclerosis and its therapy*, *Neurotherapeutics*, 2013, Jan., 10(1), 111-123. Тем не менее, этот процесс является непродолжительным, где 70% повреждений выводят гадолиний в течение 30 дней благодаря повторному образованию локального ГЭБ. Bastianello S. с соавт., *Serial study of gadolinium-DTPA MRI enhancement in multiple sclerosis*, *Neurology*, 1990, Apr., 40(4), 591-595; Smith M.E. с соавт., *Clinical worsening in multiple sclerosis is associated with increased frequency and area of gadopentetate dimeglumine-enhancing magnetic resonance imaging lesions*, *Ann. Neurol.*, 1993, May, 33(5), 480-489. Таким образом, если терапевтические соединения должны быть эффективными при полном курсе PPPC, включая длительные периоды ремиссии, критичным является то, чтобы соединение могло пересекать интактный ГЭБ, который восстанавливается во время ремиссии. Correale J. с соавт., *The blood-brain barrier in multiple sclerosis: functional roles and therapeutic targeting*, *Autoimmunity*, 2007, Mar., 40(2), 148-160.

Методика.

Для тестирования того, может ли INT131 проникать через интактный ГЭБ, INT131 помечают радиоактивным изотопом трития ($[^3\text{H}]\text{INT131}$) до интраперитонеальной инъекции взрослым крысам Sprague-Dawley. Чистоту меченного радиоактивным изотопом INT131 определяют при помощи фракционирования высокоэффективной жидкостной хроматографии (HPLC) до введения, и затем ближе к эксперименту. В обеих временных точках практически весь меченный радиоактивным веществом материал обнаружен в одном пике, демонстрируя стабильность $[^3\text{H}]\text{INT131}$ в течение курса исследования. Во время введения тестовым животным меченный INT131 смешивают с немеченным INT131 таким образом,

что введение 50 мг/кг INT131 приводит у каждого животного к получению 100 мкКи/кг меченного лекарственного средства. Тестовых животных умерщвляют через 1, 6 и 24 ч после введения и кровь, головной мозг, спинномозговую жидкость ("CSF"), спинной мозг, почку, печень и тонкий кишечник удаляют для определения содержания [^3H]INT131 при помощи жидкостной сцинтиграфии.

Результаты.

Таблица показывает концентрации INT131 во всех анализируемых тканях. Через один час после однократного введения ~50 мг/кг [^3H]INT131 среднее количество INT131 в отделах нервной системы составляет менее 0,5 мкг/г ткани головного мозга, что приблизительно в 10 раз меньше, чем обнаруживают в кровотоке. Напротив, через 6 и 24 ч количество INT131 в нервной ткани увеличивается приблизительно в 10 раз. Эта отсрочка аккумуляции лекарственного средства в нервных тканях связана с его активным транспортом через ГЭБ.

Биодоступность INT131 в головном мозге и спинном мозге повышается в течение курса из 24 ч, так что составляет ~10% от уровня, обнаруживаемого в крови через 6 ч после введения, в то время как через 24 часа уровень INT131 в нервных тканях увеличивается до 25% от того, что обнаруживают в кровотоке (фиг. 3). Абсолютное количество INT131 в головном мозге и спинном мозге через 1 день после введения превышает 4 мкг/г сырой нервной ткани (см. таблицу). Это представляет собой количество лекарственного средства, которого более чем достаточно для насыщения доступных РАППу рецепторов. Lee D.H. с соавт., Selective PPAR γ модулятор INT131 normalizes insulin signaling defects and improves bone mass in diet-induced obese mice, Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab., 2012, Mar. 1, 302(5), E552-560. Раздельные анализы головного и спинного мозга, которые вместе формируют центральную нервную систему, показывают сходное аккумуляирование меченного INT131 в каждой анализируемой временной точке, что таким образом служит внутренним контролем в обоих анализах и истинном распределении лекарственного средства. Хронометрирование и высокие уровни соединения, обнаруживаемого в печени и кишечнике, скорее всего являются результатами известных путей метаболизма и экскреции INT131.

Как показано на фиг. 3 и в таблице, существует отставание в аккумуляировании лекарственного средства в CSF по отношению к головному и спинному мозгу между 6 и 24 ч. Это исследование объясняется известной биологией ГЭБ. Элюиты, имеющиеся в CSF, аккумуляируют при помощи активного транспорта лекарственного средства из хориоидного сплетения в CFS, относительно медленного процесса. Отсрочка аккумуляции INT131 в CSF по сравнению с головным и спинным мозгом дополнительно поддерживает вывод о проникновении INT131 через гематоэнцефалический барьер.

Распределение INT131 в тканях через 1, 6 и 24 ч после введения

		мкг/г веса сырого вещества	
	1 ч	6 ч	24 ч
Кровь	4,048	41,804	17,939
Головной мозг	0,569	5,976	4,646
CSF	0,292	2,862	5,298
Спинной мозг	0,478	4,814	4,306
Почка	7,732	32,851	15,429
Печень	24,393	140,84	36,36
Кишечник	19,711	222,98	34,456

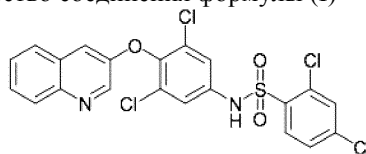
Пример 3. Нейропротекция.

Кортикальная и субкортикальная атрофия серого вещества видна на всех стадиях РС, тем не менее, таламические потери последнее время проявляются как чувствительный и надежный маркер прогрессирования РС на ранних стадиях заболевания. Ожидается, что добавление INT131 в количестве 1 или 3 мг приведет к освобождению таламуса от дополнительной атрофии. INT131 тогда будет первым лекарственным средством, которое клинически демонстрирует противодействие атрофии серого вещества при РС.

В то время как это описание составлено со ссылками на типичные варианты осуществления, специалисту в данной области техники следует понимать, что различные изменения могут быть сделаны, и эквиваленты могут заместить элементы без отхождения от объема изобретения. В дополнение, многие модификации могут быть сделаны для адаптации конкретной ситуации или материалу для идей здесь без отступления от исходного объема. Также в описании здесь раскрыты типичные варианты осуществления и, хотя можно применять конкретные термины, их применяют только в общей и описательной манере, если не установлено иное, без цели ограничить, таким образом не ограничивая объем формулы изобретения. Более того, специалисту в данной области техники будут ясно, что конкретные стадии способов, описанных здесь, можно проводить в альтернативном порядке, или что стадии можно комбинировать. Таким образом, предполагают, что прикрепленная формула изобретения не ограничивается конкретным вариантом осуществления, раскрытым здесь.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения симптомов рецидивирующего/ремиттирующего рассеянного склероза (РРС) у пациента, включающий введение указанному пациенту фармацевтической композиции, включающей терапевтически эффективное количество соединения формулы (I)



(I)

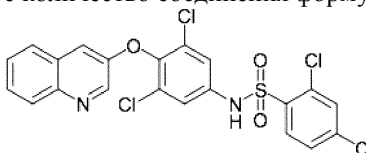
или его фармацевтически приемлемой соли.

2. Способ по п.1, в котором терапевтически эффективное количество соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли в фармацевтической композиции составляет от 1 до 3 мг в день.

3. Способ по п.1, в котором терапевтически эффективное количество соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли в фармацевтической композиции составляет 1 мг в день.

4. Способ по п.1, в котором терапевтически эффективное количество соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли в фармацевтической композиции составляет 3 мг в день.

5. Способ обеспечения нейропротекции пациенту с рецидивирующим/ремиттирующим рассеянным склерозом (РРС), включающий введение указанному пациенту фармацевтической композиции, включающей терапевтически эффективное количество соединения формулы (I)



(I)

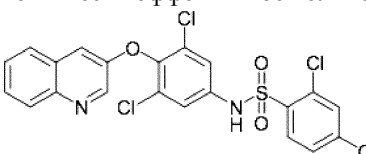
или его фармацевтически приемлемой соли.

6. Способ по п.5, в котором терапевтически эффективное количество соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли в фармацевтической композиции составляет от 1 до 3 мг в день.

7. Способ по п.5, в котором терапевтически эффективное количество соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли в фармацевтической композиции составляет 1 мг в день.

8. Способ по п.5, в котором терапевтически эффективное количество соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли в фармацевтической композиции составляет 3 мг в день.

9. Способ лечения симптомов нейровоспаления, связанного с рецидивирующим/ремиттирующим рассеянным склерозом (РРС) у пациента, включающий введение указанному пациенту фармацевтической композиции, включающей терапевтически эффективное количество соединения формулы (I)



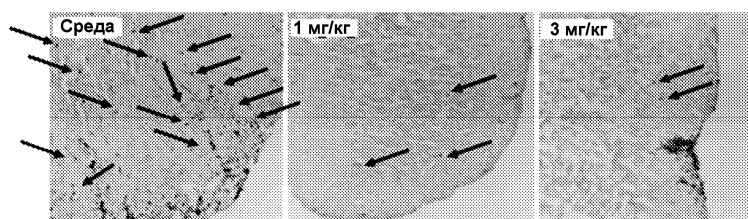
(I)

или его фармацевтически приемлемой соли.

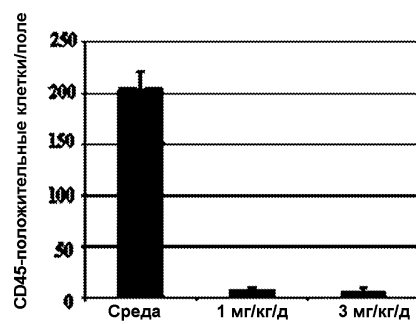
10. Способ по п.9, в котором терапевтически эффективное количество соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли в фармацевтической композиции составляет от 1 до 3 мг в день.

11. Способ по п.9, в котором терапевтически эффективное количество соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли в фармацевтической композиции составляет 1 мг в день.

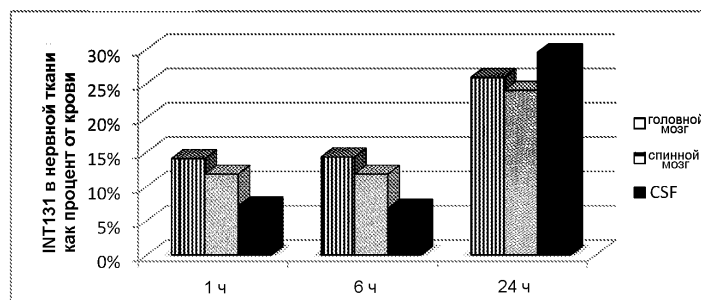
12. Способ по п.9, в котором терапевтически эффективное количество соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли в фармацевтической композиции составляет 3 мг в день.



Фиг. 1



Фиг. 2



Фиг. 3

