

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **040844**

(13) **B1**

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

- | | | |
|---------------------------------------|---------------|------------------------------|
| (45) Дата публикации и выдачи патента | (51) Int. Cl. | <i>A61K 31/255</i> (2006.01) |
| 2022.08.03 | | <i>A61K 31/18</i> (2006.01) |
| (21) Номер заявки | | <i>A61K 31/185</i> (2006.01) |
| 201692196 | | <i>A61P 35/00</i> (2006.01) |
| (22) Дата подачи заявки | | <i>A61P 29/00</i> (2006.01) |
| 2015.04.29 | | |

(54) **ПРИМЕНЕНИЕ 1,3-ПРОПАНДИСУЛЬФОНОВОЙ КИСЛОТЫ ИЛИ ЕЕ
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИ ПРИЕМЛЕМЫХ СОЛЕЙ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ САРКОИДОЗА**

- | | |
|---|--------------------|
| (31) 61/986,719 | (56) US-B2-8372886 |
| (32) 2014.04.30 | US-B2-7253306 |
| (33) US | US-A1-20060252829 |
| (43) 2017.02.28 | US-A1-20120208850 |
| (86) PCT/US2015/028336 | WO-A1-0027807 |
| (87) WO 2015/168315 2015.11.05 | |
| (71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ИКАН СКУЛ ОФ МЕДСИН ЭТ
МАУНТ СИНАЙ (US) | |
| (72) Изобретатель:
Моргентау Адам С. (US) | |
| (74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU) | |

-
- (57) Изобретение относится к способу лечения индивидуума с саркоидозом, где способ содержит введение указанному индивидууму эффективного количества 1,3-пропандисульфоновой кислоты или ее фармацевтически приемлемой соли. Способ по изобретению приводит к уменьшению симптомов саркоидоза у пациента.

B1

040844

040844

B1

Область изобретения

Настоящее изобретение относится к способам лечения саркоидоза.

Уровень техники, предшествующий изобретению

В публикации РСТ патентной заявки WO 2007/004072 описаны способы лечения АА амилоидоза посредством введения 1,3-пропандисульфоновой кислоты. В публикации РСТ патентной заявки WO 2007/0238788 описаны способы лечения диабетической нейропатии посредством введения 1,3-пропандисульфоновой кислоты.

Саркоидоз является редким состоянием, которое вызывает образование небольших пятен красной и отечной ткани, называемых гранулемами, которые могут развиваться в многочисленных органах в организме, но в основном в легких и на коже. Кортикостероиды, основа терапии при саркоидозе, неспецифически подавляет хроническое гранулематозное воспаление, часто вызывая ослабляющие неблагоприятные воздействия, но не купируют основное заболевание.

Сущность изобретения

В настоящем изобретении представлен способ лечения индивидуума с саркоидозом, который включает введение индивидууму эффективного количества 1,3-пропандисульфоновой кислоты или ее фармацевтически приемлемой соли.

В определенных вариантах осуществления 1,3-пропандисульфоновая кислота или ее фармацевтически приемлемая соль является 1,3-пропандисульфоновой кислотой. В определенных вариантах осуществления изобретения 1,3-пропандисульфоновая кислота или ее фармацевтически приемлемая соль является динатриевой солью 1,3-пропандисульфоновой кислоты.

В некоторых вариантах осуществления изобретения индивидуум, получающий лечение, имеет хронический саркоидоз.

В различных вариантах осуществления изобретения саркоидоз представляет собой саркоидоз легких, печени, сердца, нервной системы, включая головной мозг, кожи, лимфатических узлов, костно-мышечной системы, например костей, суставов, мышц, селезенки, глаза, пазухи, слизистой оболочки носа, гортани, желудочно-кишечного тракта, репродуктивных органов, слюнных желез и/или почек.

В определенных вариантах осуществления изобретения саркоидоз воздействует на легкие.

В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере 1 мг/кг 1,3-пропандисульфоновой кислоты или ее фармацевтически приемлемой соли вводят указанному индивидууму на дозу.

В некоторых вариантах осуществления указанную 1,3-пропандисульфоновую кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль вводят более одного раза в сутки.

В определенных вариантах осуществления изобретения указанную 1,3-пропандисульфоновую кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль вводят 2, 3, 4, 5 или 6 раз в сутки.

В определенных вариантах осуществления изобретения не более чем 20 мг/кг 1,3-пропандисульфоновой кислоты или ее фармацевтически приемлемой соли вводят указанному индивидууму на дозу.

В определенных вариантах осуществления изобретения указанную 1,3-пропандисульфоновую кислоту или ее фармацевтически приемлемые соли можно вводить различными способами, например перорально, парентерально, интраперитонеально, интраспинально, интрацеребрально, назально, через слизистую оболочку, трансдермально, интраваскулярно, внутривенно, внутримышечно или подкожно и так далее.

В определенных вариантах осуществления изобретения 1,3-пропандисульфоновую кислоту или ее фармацевтически приемлемые соли вводят пероральным способом.

В определенных вариантах осуществления изобретения представлено применение фармацевтически приемлемой композиции, содержащей эффективное количество 1,3-пропандисульфоновой кислоты или ее фармацевтически приемлемой соли и их фармацевтически приемлемый носитель, для лечения саркоидоза.

В определенных вариантах осуществления изобретения описанная выше композиция может дополнительно содержать второе средство, традиционно применяемое для лечения саркоидоза. Вторым средством в качестве примера является кортикостероид.

Краткое описание фигуры

На чертеже обобщен протокол, применяемый для оценки эффекта 1,3-пропандисульфоновой кислоты (или ее фармацевтически приемлемой соли) на воспаление в ТНР-1 клетках, стимулированное SAA (амилоид сыворотки А).

Подробное описание изобретения

В соответствии с настоящим изобретением представлены способы лечения индивидуума с саркоидозом, указанные способы заключаются во введении указанному индивидууму эффективного количества 1,3-пропандисульфоновой кислоты или ее фармацевтически приемлемой соли.

Термин "индивидуум" включает живые организмы, у которых может возникнуть саркоидоз или связанное с ним заболевание, или которые склонны к саркоидозу или связанному с ним заболеваниям. Термин "индивидуум" включает животных (например, млекопитающих, например кошек, собак, лошадей, свиней, коров, коз, овец, грызунов, например мышей или крыс, кроликов, белок, медведей, приматов

(например, шимпанзе, низших обезьян, горилл и людей)), а также кур, уток, пекинских уток, гусей и их трансгенные виды. Термин "индивидуум" относится к индивидууму, например человеку, особенно выбранному для получения 1,3-пропандисульфоновой кислоты или ее фармацевтически приемлемой соли, или композиции, содержащей то же самое. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления индивидуумы включают индивидуумов, которые находятся в состоянии риска или у которых диагностирован саркоидоз. Индивидуумы в состоянии риска развития саркоидоза включают с таким основным заболеванием, как воспалительное заболевание, инфекция, наследственная лихорадка или новообразование. В некоторых вариантах осуществления предпочтительным индивидуумом является человек.

Термины "лечение" или "терапия" индивидуума включает нанесение или введение 1,3-пропандисульфоновой кислоты или ее фармацевтически приемлемой соли, или композиции, содержащей то же самое, индивидууму (или нанесение или введение 1,3-пропандисульфоновой кислоты или ее фармацевтически приемлемой соли в клетку или ткань из индивидуума) с целью стабилизации, лечения, исцеления, частичного снятия симптомов, облегчения, изменения, излечения, снижения ухудшения, уменьшения интенсивности заболевания, улучшения или влияния на заболевание или состояние, симптом заболевания или состояние, или на риск (или склонность к) заболеванию или состоянию. Термин "лечение" относится к любым признакам успеха лечения или уменьшения повреждения, патологии или состояния, включая любой объективный или индивидуальный параметр, таким как ослабление симптомов; ремиссия; уменьшение скорости ухудшения; стабилизация, сокращение симптомов или приведение повреждения, патологии или состояния к более переносимой форме для индивидуума; замедление скорости дегенерации или ухудшения; превращение заключительного состояния дегенерации в менее изнуряющее; или улучшение физического или умственного состояния индивидуума. В одном из вариантов осуществления термин "лечение" может включать улучшение жизненных ожиданий индивидуума.

Термин "терапевтически эффективное количество" относится к количеству соединения, которое является эффективным для лечения индивидуума, например лечения индивидуума от саркоидоза или связанного с ним заболевания или лечение индивидуума, имеющего основное заболевание, в качестве неограничивающих примеров такое как воспалительное нарушение, злокачественное новообразование или хроническая микробная инфекция. Терапевтически эффективное количество может варьировать в зависимости от конкретного расстройств(а), от которого страдает индивидуум, возраста, массы тела и образа жизни конкретного индивидуума. Кроме того, терапевтически эффективное количество может зависеть от тяжести состояния болезни, функции органа, функции почек или основного заболевания (например, индивидуум может страдать от воспалительного заболевания, злокачественного новообразования, хронической инфекции).

Дозировку, введенную в соответствии со способами по настоящему изобретению, можно выбирать таким образом, чтобы желаемые фармакокинетические параметры и/или биологически предпочтительные параметры были бы получены после введения соединения по изобретению индивидууму. В одном из вариантов осуществления дозировку выбирают таким образом, что индивидуум получает по меньшей мере 1 мг/кг 1,3-пропандисульфоновой кислоты или ее фармацевтически приемлемой соли на дозу; в другом варианте осуществления дозировку выбирают таким образом, что индивидуум получает по меньшей мере 2 мг/кг 1,3-пропандисульфоновой кислоты или ее фармацевтически приемлемой соли на дозу; в еще другом варианте осуществления дозировку выбирают таким образом, что индивидуум получает по меньшей мере 3 мг/кг 1,3-пропандисульфоновой кислоты или ее фармацевтически приемлемой соли на дозу; в еще другом варианте осуществления дозировку выбирают таким образом, что индивидуум получает по меньшей мере 4 мг/кг 1,3-пропандисульфоновой кислоты или ее фармацевтически приемлемой соли на дозу; в еще одном дополнительном варианте осуществления дозировку выбирают таким образом, что индивидуум получает по меньшей мере 5 мг/кг 1,3-пропандисульфоновой кислоты или ее фармацевтически приемлемой соли на дозу; в некоторых вариантах осуществления дозировку выбирают таким образом, что индивидуум получает по меньшей мере 6 мг/кг 1,3-пропандисульфоновой кислоты или ее фармацевтически приемлемой соли на дозу; в некоторых вариантах осуществления дозировку выбирают таким образом, что индивидуум получает по меньшей мере 7 мг/кг 1,3-пропандисульфоновой кислоты или ее фармацевтически приемлемой соли на дозу; в некоторых вариантах осуществления дозировку выбирают таким образом, что индивидуум получает по меньшей мере 8 мг/кг 1,3-пропандисульфоновой кислоты или ее фармацевтически приемлемой соли на дозу; в некоторых вариантах осуществления дозировку выбирают таким образом, что индивидуум получает по меньшей мере 9 мг/кг 1,3-пропандисульфоновой кислоты или ее фармацевтически приемлемой соли на дозу; в некоторых вариантах осуществления дозировку выбирают таким образом, что индивидуум получает по меньшей мере 10 мг/кг 1,3-пропандисульфоновой кислоты или ее фармацевтически приемлемой соли на дозу; в некоторых вариантах осуществления дозировку выбирают таким образом, что индивидуум получает по меньшей мере 15 мг/кг 1,3-пропандисульфоновой кислоты или ее фармацевтически приемлемой соли на дозу. В некоторых вариантах осуществления не более чем 20 мг/кг 1,3-пропандисульфоновой кислоты или ее фармацевтически приемлемой соли вводят указанному индивидууму на дозу.

В дополнительном варианте осуществления изобретения также касается, по меньшей мере частично, фармацевтического состава. Состав содержит активное средство, которое является 1,3-

пропандисульфоновой кислотой или ее фармацевтически приемлемой солью в количестве, эффективном для лечения или предотвращения саркоидоза, и фармацевтически приемлемый носитель. В одном из вариантов осуществления состав перорально вводят индивидууму, страдающему саркоидозом, в дозе 400 мг 1,3-пропандисульфоновой кислоты или ее фармацевтически приемлемой соли. В другом варианте осуществления состав перорально вводят индивидууму, страдающему саркоидозом, в дозе 800 мг 1,3-пропандисульфоновой кислоты или ее фармацевтически приемлемой соли и фармацевтически приемлемого носителя. В еще одном варианте осуществления состав перорально вводят индивидууму, страдающему саркоидозом, в дозе 1200 мг 1,3-пропандисульфоновой кислоты или ее фармацевтически приемлемой соли и фармацевтически приемлемого носителя.

В дополнительном варианте осуществления изобретение относится к фармацевтическому составу, содержащему 1,3-пропандисульфовую кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель, для перорального введения индивидууму, страдающему саркоидозом, в течение двадцати четырех месяцев в дозе 400 мг активного средства; или в дозе 800 мг активного средства; или в дозе 1200 мг активного средства.

В другом варианте осуществления изобретение также относится к фармацевтическому составу, содержащему 1,3-пропандисульфовую кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель, где состав перорально вводят в течение семи дней в дозе 400 мг активного средства 4 раза в сутки; или в дозе 800 мг активного средства 4 раза в сутки; или в дозе 1200 мг активного средства 4 раза в сутки; или в дозе 1600 мг активного средства 4 раза в сутки; или в дозе 2000 мг активного средства 4 раза в сутки.

В другом дополнительном варианте осуществления изобретение также относится к методу стабилизации или улучшения функции почек или отсрочке прогрессирования заболевания почек у индивидуума, страдающего саркоидозом. Способ включает пероральное введение эффективного количества состава, содержащего 1,3-пропандисульфовую кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль и один или несколько фармацевтически приемлемых носителей.

В другом варианте осуществления изобретение относится к способу лечения или предотвращения саркоидоза у индивидуума. Способ включает введение нуждающемуся в этом индивидууму терапевтически эффективного количества 1,3-пропандисульфоновой кислоты или ее фармацевтически приемлемой соли в комбинации со вторым средством так, чтобы АА амилоидоз был вылечен или предотвращен.

Термин "в комбинации с" относится к сопутствующему введению 1,3-пропандисульфоновой кислоты или ее фармацевтически приемлемой соли и второго средства; введение 1,3-пропандисульфоновой кислоты или ее фармацевтически приемлемой соли можно проводить перед введением второго средства; или введение второго средства можно проводить перед введением 1,3-пропандисульфоновой кислоты или ее фармацевтически приемлемой соли.

Соединения по настоящему изобретению содержат одну или несколько кислотных функциональных групп и, таким образом, способны к образованию фармацевтически приемлемых солей фармацевтически приемлемыми основаниями. Термин "фармацевтически приемлемые соли" в этих примерах относится к относительно нетоксическим, неорганическим и органическим солям присоединения оснований 1,3-пропандисульфоновой кислоты.

Эти соли могут сходным образом быть получены *in situ* во время завершающего выделения и очистки средства или посредством раздельного реагирования очищенного средства в его форме свободной кислоты с подходящим основанием, таким как гидроксид, карбонат или бикарбонат фармацевтически приемлемого катиона металла, с аммонием, или с фармацевтически приемлемым органическим первичным, вторичным или третичным амином. Репрезентативные щелочные или земельно-щелочные соли включают литий, натрий, калий, кальций, магний и соли алюминия и т.п. Репрезентативные органические амины, пригодные для образования солей присоединения оснований, включают этиламин, диэтиламин, этилендиамин, этаноламин, диэтанолламин, пиперазин и т.п.

"Фармацевтически приемлемые соли" также включают, например, производные средств, модифицированных посредством создания их основных солей, как описано дополнительно ниже и в других местах в настоящей заявке. Примеры фармацевтически приемлемых солей включают щелочные или органические соли кислотных остатков, таких как сульфонаты. Фармацевтически приемлемые соли включают общепринятые нетоксические соли или четвертичные аммонийные соли родительского средства, образованного, например, из нетоксических неорганических или органических кислот. Такие общепринятые нетоксические соли включают производные от неорганических кислот, таких как соляная, бромистоводородная, серная, сульфаминовая, фосфорная и азотная кислота; и соли, полученные из органических кислот, таких как уксусная, пропионовая, янтарная, гликолевая, стеариновая, молочная, малеиновая, винная, лимонная, аскорбиновая, пальмитиновая, малеиновая, гидроксималеиновая, фенилуксусная, глутаминовая, мезилат, бензойная, салициловая, сульфаниловая, 2-ацетоксибензойная, фумаровая, толуолсульфоновая, метансульфоновая, этандисульфоновая, щавелевая и изотионовая кислота. Фармацевтически приемлемые соли можно синтезировать из родительского средства, которое содержит основные или кислотные функциональные группы, посредством общепринятых химических способов. Как правило, такие соли можно получать посредством реакции свободной кислоты или основных форм этих средств

со стехиометрическим количеством соответствующего основания или кислоты в воде или в органическом растворителе или в смеси того и другого.

Все кислотные, солевые, основные и другие ионные и неионные формы описанных соединений включены в качестве соединений по изобретению. Например, если соединение представлено здесь в качестве кислоты, солевые формы соединения также включены. Таким же образом, если соединение представлено в качестве соли, кислотная и/или основная формы также включены.

В другом варианте осуществления изобретение относится к фармацевтическому составу для лечения саркоидоза, содержащего терапевтически эффективное количество 1,3-пропандисульфоновой кислоты или ее фармацевтически приемлемой соли в составе, таким образом, что состав имеет, по меньшей мере, одно благоприятное биологическое свойство (ФБР) при введении индивидууму.

Термин "фармацевтический состав" включает фармацевтические композиции, как описано ниже. В дополнительном варианте осуществления фармацевтические составы сформулированы так, чтобы обладать благоприятными биологическими свойствами, которые усиливают способность соединений по изобретению к лечению саркоидоза и/или связанных с ним заболеваний. Благоприятные биологические свойства состава были открыты посредством введения соединений по изобретению индивидуумам во время клинических испытаний.

Это изобретение также относится, по меньшей мере частично, к фармацевтической композиции, содержащей терапевтически эффективное количество 1,3-пропандисульфоновой кислоты или ее фармацевтически приемлемой соли и второе средство. В дополнительном варианте осуществления терапевтически эффективное количество является эффективным для лечения саркоидоза.

В дополнительном варианте осуществления изобретение относится к упакованной фармацевтической композиции. Упакованная фармацевтическая композиция включает терапевтически эффективное количество 1,3-пропандисульфоновой кислоты или ее фармацевтически приемлемой соли, упакованной в комбинации с меткой или вкладышем, уведомляющих, что эта композиция должна быть введена в комбинации со вторым средством. В дополнительном варианте осуществления терапевтически эффективное количество является эффективным для лечения саркоидоза.

В еще одном дополнительном варианте осуществления изобретение относится к упакованной фармацевтической композиции, которая включает терапевтически эффективное количество второго средства, упакованного в комбинации с меткой или вкладышем, уведомляющих, что композицию нужно вводить в комбинации с 1,3-пропандисульфоновой кислотой или ее фармацевтически приемлемой солью.

Термин "метка или вкладыш" в качестве неограничивающих примеров включает все письменные, электронные или устные средства связи с индивидуумом или с любой личностью, практически ответственной за лечение индивидуума, относительно введения композиции по настоящему изобретению. Вкладыш может дополнительно включать информацию относительно совведения композиций по настоящему изобретению с другими соединениями или композициями, например вторыми средствами. Дополнительно вкладыш может включать инструкции относительно введения композиций по настоящему изобретению без еды.

В еще одном варианте осуществления изобретение относится к упакованной фармацевтической композиции, которая включает контейнер, содержащий фармацевтическую композицию, содержащую терапевтически эффективное количество 1,3-пропандисульфоновой кислоты или ее фармацевтически приемлемой соли в комбинации с меткой или вкладышем, уведомляющих, что композицию нужно вводить без еды.

1,3-Пропандисульфоновая кислота или ее фармацевтически приемлемая соль может быть предоставлена в растворе с соответствующим растворителем или в форме без растворителя (например, лиофилизированной). В другом аспекте изобретения средства и буферы, необходимые для реализации способов по изобретению, можно упаковывать в качестве набора. Набор может быть коммерчески применим в соответствии со способами, описываемыми в настоящем документе, и может включать инструкции для применения в способе по изобретению. Дополнительные компоненты набора могут включать кислоты, основания, буферные средства, неорганические соли, растворители, антиоксиданты, консерванты или металлохелаты. Дополнительные компоненты набора присутствуют в качестве чистых композиций или в качестве водных или органических растворов, которые включают один или несколько дополнительных компонентов набора. Любой или все компоненты набора необязательно дополнительно содержат буферы.

1,3-Пропандисульфоновую кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль также можно вводить различными способами, например парентерально, интраперитонеально, интраспинально, интрацеребрально и т.п. Дисперсии можно получать в глицерине, жидких полиэтиленгликолях и их смесях и в маслах. При обычных условиях хранения и применения эти препараты могут содержать консервант для предотвращения роста микроорганизмов.

Для введения 1,3-пропандисульфоновой кислоты или ее фармацевтически приемлемой соли посредством иного, чем парентеральное введение, может быть необходимо покрывать активное средство с применением или соводить активное средства с материалом для предотвращения его инактивации. Например, 1,3-пропандисульфоновую кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль можно вводить

индивидууму в соответствующем носителе, например липосомах или разбавителе. Фармацевтически приемлемые разбавители включают физиологический раствор и водные буферные растворы. Липосомы включают эмульсии вода-в-масле-в-воде CGF, а также общепринятые липосомы (Strejan et al., J. Neuroimmunol. 7, 27 (1984)). Следует отметить, что термин "фармацевтическая композиция" включает "фармацевтические составы", описанные выше.

Фармацевтические композиции, пригодные для применения в виде инъекций, включают стерильные водные растворы (где растворителем является вода) или дисперсии и стерильные порошки для экстремального получения стерильных инъекционных растворов или дисперсий. Во всех случаях композиция должна быть стерильной и должна быть жидкой до степени легкого введения посредством шприца. В условиях производства и хранения она должна быть стабильной и должна противостоять загрязняющему действию микроорганизмов, таких как бактерии и грибки.

Подходящие фармацевтически приемлемые носители в качестве неограничивающих примеров включают любые неиммуногенные фармацевтические адьюванты, пригодные для перорального, парентерального, назального, через слизистую оболочку, трансдермального, интраваскулярного (IV), внутриартериального (IA), внутримышечного (IM) и подкожного (SC) способов введения, такие как фосфатно-солевой буфер (PBS).

Носитель может быть раствором или диспергирующей средой, содержащей, например, воду, этанол, полиол (например, глицерин, пропиленгликоль и жидкий полиэтиленгликоль и т.п.), их пригодные смеси и растительные масла. Подходящая жидкость может быть получена, например, посредством применения такого покрытия, как лецитин, посредством поддержания требуемого размера частиц в случае дисперсии и посредством применения поверхностно-активных веществ. Предотвращение действия микроорганизмов может быть достигнуто посредством различных антибактериальных и противогрибковых средств, например парабенов, хлорбутанола, фенола, аскорбиновой кислоты, тимеросала и т.п. Во многих случаях в композицию включены средства придания изотоничности, например сахара, хлорид натрия или полиспирты, такие как маннит и сорбит. Пролонгированная абсорбция инъекционных композиций может быть совершена посредством включения в композицию средства отсрочивающего абсорбцию, например моностеарата алюминия или желатина.

Стерильные инъекционные растворы можно получать посредством включения терапевтического средства в необходимом количестве в соответствующий растворитель с одним или комбинацией ингредиентов, перечисленных выше, как требуется, с последующей стерилизацией фильтрацией. Как правило, дисперсии получают посредством включения терапевтического средства в стерильный носитель, который содержит основную диспергирующую среду и другие требуемые ингредиенты из перечисленных выше. В случае стерильных порошков для получения стерильных инъекционных растворов способами получения являются вакуумная сушка и лиофильная сушка, в результате которой получают порошок активного ингредиента (т.е. соединение по изобретению) плюс любой дополнительный желаемый ингредиент из его предварительно стерилизованного фильтрованием раствора.

1,3-Пропандисульфоновая кислота или ее фармацевтически приемлемые соли могут быть введены перорально, например, с инертным разбавителем или усваиваемым съедобным носителем. 1,3-Пропандисульфоновая кислота или ее фармацевтически приемлемая соль и другие ингредиенты могут также быть заключены в твердую или мягкую капсулу с желатиновой оболочкой, спрессованы в таблетки или включены непосредственно в диету индивидуума. Для перорального терапевтического введения 1,3-пропандисульфоновая кислота или ее фармацевтически приемлемая соль может быть включена с эксципиентами и использована в форме перевариваемых таблеток, буккальных таблеток, пастилок, капсул, эликсиров, суспензий, сиропов, вафель и т.п. Процент 1,3-пропандисульфоновой кислоты или ее фармацевтически приемлемой соли в композициях и препаратах может несомненно варьировать. Количество 1,3-пропандисульфоновой кислоты или ее фармацевтически приемлемой соли в таких терапевтически пригодных композициях является таким, что может быть получена подходящая дозировка.

Таким образом, настоящее изобретение включает фармацевтические составы, содержащие 1,3-пропандисульфоновую кислоту или ее фармацевтически приемлемые соли, в фармацевтически приемлемых носителях для аэрозолей, перорального и парентерального введения. Кроме того, настоящее изобретение включает такие соединения или их соли, которые были лиофилизированы и которые можно восстановить для создания фармацевтически приемлемых составов для введения, например, посредством внутривенной, внутримышечной или подкожной инъекции. Введение может также быть интрадермальным или трансдермальным.

В соответствии с настоящим изобретением 1,3-пропандисульфоновая кислота или ее фармацевтически приемлемые соли можно вводить перорально или посредством ингаляции в качестве твердого вещества или можно вводить внутримышечно или внутривенно в качестве раствора, суспензии или эмульсии. Альтернативно, средства или соли также можно вводить посредством ингаляции, внутривенно или внутримышечно в качестве липосомальной суспензии.

Также представлены фармацевтические композиции или составы, которые являются пригодными для введения в качестве аэрозоля или посредством ингаляции. Эти составы содержат раствор или суспензию 1,3-пропандисульфоновой кислоты или ее фармацевтически приемлемой соли или множества

твердых частиц средства или соли. Желаемый состав может быть помещен в небольшую камеру и распылен. Распыление можно достичь посредством сжатого воздуха или посредством ультразвуковой энергии для образования множества жидких капель или твердых частиц, содержащих средства или соли. Жидкие капли или твердые частицы должны иметь размер частиц в диапазоне от приблизительно 0,5 до приблизительно 5 мкм. Твердые частицы можно получать посредством обработки твердого средства 1,3-пропандисульфоновой кислоты или ее фармацевтически приемлемой соли любым соответствующим образом, известным в данной области, таким как микронизация. Размер твердых частиц или капель составляет, например, от приблизительно 1 до приблизительно 2 мкм. В этом отношении для достижения этой цели доступны коммерческие небулайзеры.

Фармацевтический состав, пригодный для введения в качестве аэрозоля, может быть в форме жидкости, состав будет содержать водорастворимую форму 1,3-пропандисульфоновой кислоты или ее фармацевтически приемлемой соли в носителе, который содержит воду. Может присутствовать поверхностно-активное вещество, которое снижает поверхностное натяжение состава, достаточное для того, чтобы вызвать образование капель в пределах желаемого диапазона размера при распылении.

Кроме того, пероральные композиции включают жидкие растворы, эмульсии, суспензии и т.п. Фармацевтически приемлемые носители, пригодные для получения таких композиций, хорошо известны в данной области. Типичные компоненты носителей для сиропов, эликсиров, эмульсий и суспензий включают этанол, глицерин, пропиленгликоль, полиэтиленгликоль, жидкую сахарозу, сорбит и воду. Для суспензии типичные суспендирующие средства включают метилцеллюлозу, натрий карбоксиметилцеллюлозу, трагакант и альгинат натрия; типичные средства для смачивания включают лецитин и полисорбат 80; и типичные консерванты включают метилпарабен и бензоат натрия. Пероральные жидкие композиции могут также содержать один или несколько компонентов, таких как подсластители, ароматизаторы и красители, описанные выше.

Фармацевтические композиции могут также быть покрыты посредством общепринятых способов, в основном, с применением покрытий, зависящих от pH или времени, таким образом, что заявленное средство высвобождается в желудочно-кишечном тракте в близости от желаемого местного применения, или для достижения желаемого действия в различное время. Такие дозированные формы в основном в качестве неограничивающих примеров включают, но не ограничиваются ими, одно или несколько из ацетат-фталата целлюлозы, поливинилацетат фталата, гидроксипропилметилцеллюлоза фталата, этилцеллюлозы, восков и шеллака.

Другие композиции, пригодные для достижения системной доставки 1,3-пропандисульфоновой кислоты или ее фармацевтически приемлемой соли, включают сублингвальную, буккальную и назальные дозированные формы. Такие композиции в основном содержат одно или несколько растворимых наполнителей, таких как сахароза, сорбит и маннит; и связывающих веществ, таких как акация, микрокристаллическая целлюлоза, карбоксиметилцеллюлоза и гидроксипропилметилцеллюлоза. Также могут быть включены способствующие скольжению средства, лубриканты, подсластители, красители, антиоксиданты и ароматизаторы, описанные выше.

1,3-Пропандисульфоновая кислота или ее фармацевтически приемлемые соли также можно вводить местно индивидууму, например, непосредственно наложением или распределением композиции, содержащей то же самое эпидермальной или эпителиальной ткани индивидуума, или трансдермально через "пятно". Такие композиции включают, например, лосьоны, крема, растворы, гели и твердые вещества. Эти местные композиции могут содержать эффективное количество, как правило, по меньшей мере приблизительно 0,1 мас.% или даже приблизительно от 1 до приблизительно 5 мас.% 1,3-пропандисульфоновой кислоты или ее фармацевтически приемлемой соли. Подходящие носители для местного введения в основном остаются на определенном месте на коже в качестве постоянной пленки и не поддаются удалению посредством потоотделения или погружения в воду. Как правило, носитель является органическим по природе и способен быть диспергированным или растворенным терапевтическим средством. Носитель может включать фармацевтически приемлемые смягчающие средства, эмульгаторы, загустители, растворители и т.п.

Токсичность и терапевтическую эффективность таких средств можно определять посредством стандартных фармацевтических процедур в клеточных культурах или экспериментальных животных, например, для определения LD50 (летальная доза для 50% популяции) и ED50 (терапевтически эффективная доза для 50% популяции). Отношение доз между токсическими и терапевтическими эффектами является терапевтическим индексом и может выражаться как соотношение LD50/ED50, и, как правило, больший терапевтический индекс является более эффективным. В то время как можно использовать соединения, которые демонстрируют токсические побочные эффекты, следует проявлять аккуратность при формулировании системы доставки, которая приводит такие средства к месту затронутой заболеванием ткани, чтобы минимизировать потенциальное повреждение клеток, не затронутых заболеванием и, таким образом, уменьшить побочные эффекты.

Следует понимать, что соответствующие дозы зависят от ряда факторов в соответствии с кругозором квалифицированного врача, ветеринара или исследователя. Доза(ы) 1,3-пропандисульфоновой кислоты или ее фармацевтически приемлемой соли будет варьировать в зависимости от, например, иден-

точности, размера и состояния индивидуума или образца, получающих лечение, будучи дополнительно зависящей от пути введения композиции, если это применимо, и эффекта, который ожидает получить лечащий врач от применения 1,3-пропандисульфоновой кислоты или ее фармацевтически приемлемой соли при воздействии на индивидуума. Примерные дозы включают количества 1,3-пропандисульфоновой кислоты или ее фармацевтически приемлемой соли в миллиграммах или микрограммах на килограмм массы тела индивидуума или массы образца (например, от 1 микрограмма на килограмм до приблизительно 500 миллиграммов на килограмм, от приблизительно 100 микрограммов на килограмм до приблизительно 5 миллиграммов на килограмм или от приблизительно 1 микрограмма на килограмм до приблизительно 50 микрограммов на килограмм). Кроме того, понятно, что соответствующие дозы зависят от содержания действующих веществ. Такие соответствующие дозы можно определять с применением анализов, известных в данной области. Когда 1,3-пропандисульфоновую кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль необходимо ввести животному (например, человеку), врач, ветеринар или исследователь может, например, прописать относительно низкую дозу в начале, последовательно увеличивая дозу, пока не будет получен соответствующий ответ. Кроме того, следует понимать, что специфический уровень дозирования для любого конкретного животного индивидуума будет зависеть от разнообразия факторов, включающих активность специфического применяемого соединения, возраста, массы тела, общего состояния здоровья, пола и диеты индивидуума, времени введения, пути введения, скорости экскреции и любой комбинации лекарств.

Для индивидуумов, страдающих саркоидозом, дозы могут зависеть от состояния функции почек у индивидуума, которую измеряют, например, посредством скорости клиренса креатинина, который может влиять на скорость клиренса соединения из индивидуума. В этом случае, ожидают, что индивидуумы с более низкой скоростью клиренса креатинина достигнут конкретной концентрации в плазме при более низкой дозе, чем те, кто имеет более высокую скорость клиренса креатинина.

Парентеральные композиции можно формулировать в стандартной дозированной форме для облегчения введения и стандартизации дозировки. Стандартная дозированная форма, как применяют в настоящем документе, относится к физически дискретным единицам, подходящим в качестве стандартных дозровок для индивидуумов, получающих лечение; каждая единица, содержащая предопределенное количество 1,3-пропандисульфоновой кислоты или ее фармацевтически приемлемой соли, рассчитана для произведения желаемого терапевтического эффекта в связи с требуемым фармацевтическим носителем. Спецификации для стандартных лекарственных форм по изобретению вытекают из и непосредственно зависят от (а) уникальных характеристик терапевтического средства и конкретного терапевтического эффекта, который должен быть достигнут, и (б) зависят от ограничений, присущих приготовлению соединения 1,3-пропандисульфоновой кислоты или ее фармацевтически приемлемой соли для лечения саркоидоза или связанных с ним заболеваний.

Различные аспекты по настоящему изобретению проиллюстрированы следующими неограничивающими примерами. Примеры приведены с целью иллюстрации и не являются ограничением какого-либо практического применения настоящего изобретения. Следует понимать, что вариации и модификации могут быть сделаны без отклонения от духа и объема изобретения. Специалист в данной области несомненно знает, как синтезировать или получать коммерческим способом реагенты и компоненты, описываемые в настоящем документе.

Специалисты в данной области распознают или будут способны выяснить применение не более чем общепринятого проведения экспериментов, многочисленные эквиваленты специфических процедур, варианты осуществления, формулу изобретения и примеры, описываемые в настоящем документе. Такие эквиваленты рассматривают в объеме данного описания изобретения и предусмотрены в формуле изобретения, приложенной к документу.

Содержание списка использованной литературы, выданных патентов и опубликованных патентных заявок, цитируемых на всем протяжении данной заявки, включены, таким образом, посредством ссылки. Изобретение дополнительно проиллюстрировано следующими примерами, которые не должны рассматриваться как дополнительно ограничивающие.

Пример 1.

THP-1 клетки подвергали воздействию PMA (форбол 12-миристинат 13-ацетат (EMD Cat.# 524400)), SAA (амилоид сыворотки А (PeraTech Cat.# 300-13)), и 1,3-пропандисульфоновой кислоты (KIACTA C933 (NRA610-01-CF)). Протокол кратко изложен на чертеже. Клетки, обработанные SAA, применяли в качестве положительного контроля, с вызванным SAA повышением воспалительных медиаторов, TNF, IL-18 и IL-10. 1,3-Пропандисульфоновую кислоту добавляют к клеточным культурам и измеряют воздействие на уровни TNF, IL-18 и IL-10.

Пример 2.

В протоколе, описанном в примере 1, 1,3-пропандисульфоновая кислота при концентрации 5 мг/мл и выше ингибирует SAA-индуцированную продукцию воспалительного медиатора IL-18 THP-1 клетками.

В протоколе, описанном в примере 1, 1,3-пропандисульфоновая кислота в концентрации 2,5 мг/мл и выше ингибирует SAA-индуцированную продукцию воспалительного медиатора IL-10 THP-1 клетками.

В протоколе, описанном в примере 1, 1,3-пропандисульфоновая кислота в концентрации 1,25 мг/мл и выше ингибирует SAA-индуцированную продукцию воспалительного медиатора IL-TNF TNF-1 клетками.

Пример 3.

У пациента диагностирован саркоидоз, и 1,3-пропандисульфоновую кислоту вводят пациенту. Лечение приводит к снижению и/или облегчению симптомов саркоидоза у пациента.

Различные модификации настоящего изобретения, кроме представленных и описываемых в настоящем документе, будут очевидны специалистам в данной области из описания выше. Такие модификации также направлены попадать в объем приложенной формулы изобретения.

Патенты и публикации, упоминаемые в описании изобретения, являются показателем уровней специалистов в данной области, к которым относится изобретение. Эти патенты и публикации включены в настоящий документ посредством ссылки в той же степени, как если бы каждая индивидуальная заявка или публикация были специфически и индивидуально включена в настоящий документ посредством ссылки.

Вышеизложенное описание иллюстрирует конкретные варианты осуществления изобретения, но не предназначено ограничивать их практическое применение. Следующие далее пункты формулы изобретения, включая все их эквиваленты, предназначены определять объем любого изобретения, описываемого в настоящем документе.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения индивидуума с саркоидозом, указанный способ содержит введение указанному индивидууму эффективного количества 1,3-пропандисульфоновой кислоты или ее фармацевтически приемлемой соли.

2. Способ по п.1, где указанный индивидуум имеет хронический саркоидоз.

3. Способ по п.1, где указанный саркоидоз представляет собой саркоидоз легких, печени, сердца, нервной системы, включая головной мозг, кожи, лимфатических узлов, костно-мышечной системы, например костей, суставов, мышц, селезенки, глаза, пазухи, слизистой оболочки носа, гортани, желудочно-кишечного тракта, репродуктивных органов, слюнных желез и/или почек.

4. Способ по п.3, где указанный саркоидоз воздействует на легкие.

5. Способ по п.1, где по меньшей мере 1 мг/кг 1,3-пропандисульфоновой кислоты или ее фармацевтически приемлемой соли вводят указанному индивидууму на дозу.

6. Способ по п.5, где указанную 1,3-пропандисульфоновую кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль вводят более одного раза в сутки.

7. Способ по п.5, где указанную 1,3-пропандисульфоновую кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль вводят 2, 3, 4, 5 или 6 раз в сутки.

8. Способ по п.5, где не более чем 20 мг/кг 1,3-пропандисульфоновой кислоты или ее фармацевтически приемлемой соли вводят указанному индивидууму на дозу.

9. Способ по п.1, где указанную 1,3-пропандисульфоновую кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль вводят перорально, парентерально, интраперитонеально, интраспинально, интрацеребрально, назально, через слизистую оболочку, трансдермально, интраваскулярно, внутриаартериально, внутримышечно или подкожно.

10. Способ по п.1, где указанную 1,3-пропандисульфоновую кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль вводят пероральным способом.

11. Способ по любому из предшествующих пунктов, где указанная 1,3-пропандисульфоновая кислота или ее фармацевтически приемлемая соль является 1,3-пропандисульфоновой кислотой.

12. Способ по любому из пп.1-10, где указанная 1,3-пропандисульфоновая кислота или ее фармацевтически приемлемая соль является динатриевой солью 1,3-пропандисульфоновой кислоты.

13. Применение фармацевтически приемлемой композиции, содержащей эффективное количество 1,3-пропандисульфоновой кислоты или ее фармацевтически приемлемой соли и их фармацевтически приемлемый носитель, для лечения саркоидоза.

14. Применение по п.13, где композиция дополнительно содержит второе средство, традиционно применяемое для лечения саркоидоза.

15. Применение по п.14, где указанное второе средство является кортикостероидом.

Протокол

THP-1 5×10^5 клеток/мл

PMA	SAA	КИАСТА
200 нг/мл →	10 мкг/мл +	0 ~ 10 мг/мл
48 ч	24 ч	24 ч

PMA = форбол 12-миристан 13-ацетат (EMD Cat.# 524400)

SAA = амилоид сыворотки А (PegoTech Cat.#300-13)

КИАСТА С933 (NRA610-01-CF)

Набор ELISA

IL-18; MBL Cat.#7620

IL-10; invitrogen Cat.#KHC0101

TNF; BD Cat.#550610



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2
