

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202293466 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.04.10(51) Int. Cl. A61K 31/165 (2006.01)
A61K 31/513 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)(22) Дата подачи заявки
2021.06.01

(54) ПРИМЕНЕНИЕ КОМБИНАЦИИ КОЛХИЦИНА И CXCR-2 ИНГИБИТОРА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ИЛИ ПРЕДОТВРАЩЕНИЯ СЕМЕЙНОЙ СРЕДИЗЕМНОМОРСКОЙ ЛИХОРАДКИ И ЕЁ ОБОСТРЕНИЙ

(31) 63/035,500

(32) 2020.06.05

(33) US

(86) PCT/US2021/035145

(87) WO 2021/247499 2021.12.09

(71) Заявитель:

АРИСТЕЯ ТЕРАПЬЮТИКС, ИНК.
(US)

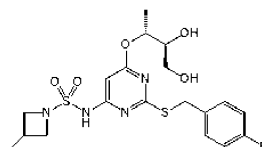
(72) Изобретатель:

Баумгартнер Скотт, Бхакта Нихар
(US)

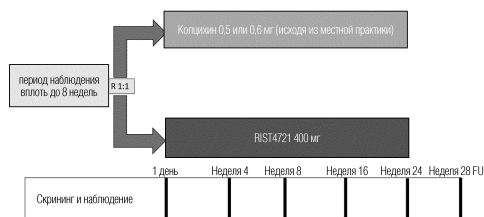
(74) Представитель:

Медведев В.Н. (RU)

(57) Изобретение относится к лечению или профилактике семейной средиземноморской лихорадки (ССЛ) и ее обострений, включающему введение субъекту комбинации (i) колхицина или его фармацевтически приемлемой соли и (ii) ингибитора CXCR-2 или его фармацевтически приемлемой соли. Предпочтительный ингибитор CXCR-2 N-(6-(((2R,3S)-3,4-дигидроксипутан-2-ил)окси)-2-((4-фторбензил)тио)пиримидин-4-ил)-3-метилазетидин-1-сульфонамид.



Соединение 3



* Все субъекты должны принимать как минимум 1,0 или 1,2 мг колхицина и должны оставаться на данной дозе в течение всего периода наблюдения и лечения

202293466

A1

A1

202293466

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-576721EA/071

ПРИМЕНЕНИЕ КОМБИНАЦИИ КОЛХИЦИНА И CXCR-2 ИНГИБИТОРА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ИЛИ ПРЕДОТВРАЩЕНИЯ СЕМЕЙНОЙ СРЕДИЗЕМНОМОРСКОЙ ЛИХОРАДКИ И ЕЁ ОБОСТРЕНИЙ

ПЕРЕКРЕСТНЫЕ ССЫЛКИ

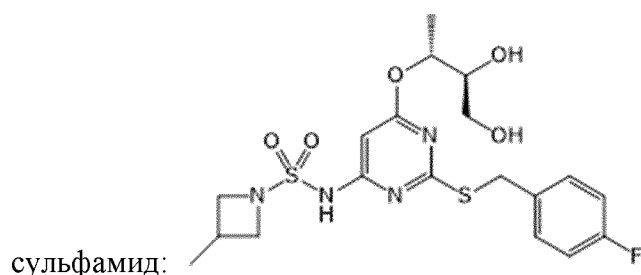
По настоящей заявке испрашивается приоритет предварительной патентной заявки США № 63/035500, поданной 5 июня 2020, которая включена в настоящее изобретение с помощью ссылки.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Хемокины играют важную роль в иммунных и воспалительных реакциях при различных заболеваниях и расстройствах. Данные небольшие секретируемые молекулы представляют собой растущее суперсемейство белков с молекулярной массой 8-14 кДа, характеризующихся консервативным цистеиновым мотивом. Суперсемейство хемокинов включает три группы, демонстрирующие характерные структурные мотивы, семейства C-X-C, C-C и C-X₃-C. Хемокины C-X-C включают несколько сильнодействующих хемоаттрактантов и активаторов нейтрофилов.

СУЩНОСТЬ НАСТОЯЩЕГО ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение относится к способу лечения семейной средиземноморской лихорадки (FMF) у нуждающегося субъекта, включающему введение субъекту комбинации: (i) колхицина или его фармацевтически приемлемой соли; и (ii) CXCR-2 ингибитора или его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах осуществления, комбинация представляет собой синергическую комбинацию. В некоторых вариантах осуществления, CXCR-2 ингибитор представляет собой N-(6-(((2R,3S)-3,4-дигидроксидибутан-2-ил)окси)-2-((4-фторбензил)тио)пиримидин-4-ил)-3-метилазетидин-1-



, или его фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах осуществления, субъект является устойчивым к колхицину. В некоторых вариантах осуществления, устойчивость к колхицину означает то, что субъект перестал реагировать на лечение колхицином. В некоторых вариантах осуществления, устойчивость к колхицину означает более 1 обострения каждые 3 месяца, несмотря на лечение 2 мг/день колхицина. В некоторых вариантах осуществления, устойчивость к колхицину означает одно или более обострений в месяц у субъекта, который получает максимально переносимую дозу колхицина в течение шести месяцев или более. В

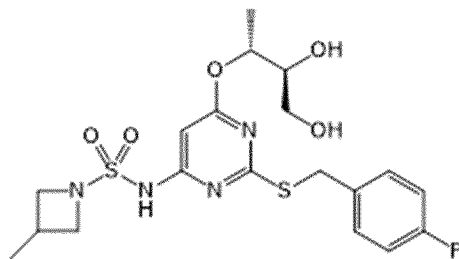
некоторых вариантах осуществления, устойчивость к колхицину означает более 6 обострений в год. В некоторых вариантах осуществления, устойчивость к колхицину означает более 3 обострений в течение 4-6 месяцев. В некоторых вариантах осуществления, FMF обострения включать лихорадку, боль в животе, боль в суставах, плеврит, перикардит или любые их комбинации. В некоторых вариантах осуществления, FMF обострения включают лихорадку. В некоторых вариантах осуществления, FMF обострения включают боль в животе. В некоторых вариантах осуществления, FMF обострения включают боль в суставах. В некоторых вариантах осуществления, колхицин вводят в терапевтически эффективном количестве. В некоторых вариантах осуществления, колхицин вводят в субтерапевтически эффективном количестве. В некоторых вариантах осуществления, субтерапевтическое количество колхицина приводит в результате к меньшим побочным эффектам, чем терапевтическое количество колхицина. В некоторых вариантах осуществления, количество колхицина или его фармацевтически приемлемой соли составляет от приблизительно 0,3 мг/день до приблизительно 3,0 мг/день. В некоторых вариантах осуществления, количество колхицина или его фармацевтически приемлемой соли составляет от приблизительно 0,6 мг/день до приблизительно 2,4 мг/день. В некоторых вариантах осуществления, количество колхицина или его фармацевтически приемлемой соли составляет от приблизительно 1,2 мг/день до приблизительно 2,4 мг/день. В некоторых вариантах осуществления, количество колхицина или его фармацевтически приемлемой соли составляет приблизительно 0,6 мг/день. В некоторых вариантах осуществления, количество колхицина или его фармацевтически приемлемой соли составляет приблизительно 1,2 мг/день. В некоторых вариантах осуществления, количество колхицина или его фармацевтически приемлемой соли составляет приблизительно 2,4 мг/день. В некоторых вариантах осуществления, количество колхицина или его фармацевтически приемлемой соли составляет приблизительно 0,5 мг/день. В некоторых вариантах осуществления, количество колхицина или его фармацевтически приемлемой соли составляет приблизительно 1,0 мг/день. В некоторых вариантах осуществления, количество колхицина или его фармацевтически приемлемой соли составляет приблизительно 1,5 мг/день. В некоторых вариантах осуществления, количество колхицина или его фармацевтически приемлемой соли составляет приблизительно 2,0 мг/день. В некоторых вариантах осуществления, количество колхицина или его фармацевтически приемлемой соли составляет приблизительно 2,5 мг/день. В некоторых вариантах осуществления, количество колхицина или его фармацевтически приемлемой соли составляет приблизительно 3,0 мг/день. В некоторых вариантах осуществления, CXCR-2 ингибитор вводят в терапевтически эффективном количестве. В некоторых вариантах осуществления,

CXCR-2 ингибитор вводят в субтерапевтически эффективном количестве. В некоторых вариантах осуществления, количество CXCR-2 ингибитора или его фармацевтически приемлемой соли составляет от приблизительно 10 мг/день до приблизительно 500 мг/день. В некоторых вариантах осуществления, количество CXCR-2 ингибитора или его фармацевтически приемлемой соли составляет приблизительно 200 мг/день. В некоторых вариантах осуществления, количество CXCR-2 ингибитора или его фармацевтически приемлемой соли составляет приблизительно 300 мг/день. В некоторых вариантах осуществления, количество CXCR-2 ингибитора или его фармацевтически приемлемой соли составляет приблизительно 400 мг/день. В некоторых вариантах осуществления, CXCR-2 ингибитор или его фармацевтически приемлемую соль и колхицин или его фармацевтически приемлемую соль формулируют в одной фармацевтической композиции. В некоторых вариантах осуществления, фармацевтическая композиция представляет собой раствор, суспензию, таблетку или капсулу. В некоторых вариантах осуществления, фармацевтическую композицию формулируют в виде состава с замедленным высвобождением или отсроченным высвобождением. В некоторых вариантах осуществления, CXCR-2 ингибитор, или его фармацевтически приемлемую соль и колхицин или его фармацевтически приемлемую соль формулируют в различных фармацевтических композициях. В некоторых вариантах осуществления, фармацевтическая композиция колхицина представляет собой раствор, суспензию, таблетку или капсулу. В некоторых вариантах осуществления, фармацевтическую композицию колхицина формулируют в виде состава с замедленным высвобождением или отсроченным высвобождением. В некоторых вариантах осуществления, фармацевтическая композиция CXCR-2 ингибитора представляет собой раствор, суспензию, таблетку или капсулу. В некоторых вариантах осуществления, фармацевтическую композицию CXCR-2 ингибитора формулируют в виде состава с замедленным высвобождением или отсроченным высвобождением. В некоторых вариантах осуществления, CXCR-2 ингибитор и колхицин вводят одновременно. В некоторых вариантах осуществления, CXCR-2 ингибитор и колхицин вводят последовательно.

В некоторых вариантах осуществления, FMF обострение представляет собой острое FMF обострение. В некоторых вариантах осуществления, субъект имеет уровень С-реактивного белка (СРБ) более 10 мг/л.

Настоящее изобретение относится к способу предотвращения семейной средиземноморской лихорадки (FMF) обострений у субъекта, имеющего диагноз FMF, включающему введение субъекту комбинация: (i) колхицина или его фармацевтически приемлемой соли; и (ii) CXCR-2 ингибитора или его фармацевтически приемлемой соли. В

некоторых вариантах осуществления, комбинация представляет собой синергическую комбинацию. В некоторых вариантах осуществления, CXCR-2 ингибитор представляет собой N-(6-(((2R,3S)-3,4-дигидроксипутан-2-ил)окси)-2-((4-фторбензил)тио)пиримидин-4-



ил)-3-метилазетидин-1-сульфамид:

или его

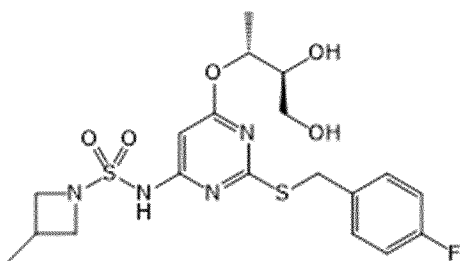
фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах осуществления, субъект является устойчивым к колхицину. В некоторых вариантах осуществления, устойчивость к колхицину означает то, что субъект перестал реагировать на лечение колхицином. В некоторых вариантах осуществления, устойчивость к колхицину означает более 1 обострения каждые 3 месяца несмотря на лечение 2 мг/день колхицина. В некоторых вариантах осуществления, устойчивость к колхицину означает одно обострение или более в месяц у субъекта, получающего максимально переносимую дозу колхицина в течение шести месяцев или более. В некоторых вариантах осуществления, устойчивость к колхицину означает более 6 обострений в год. В некоторых вариантах осуществления, устойчивость к колхицину означает более 3 обострений в течение 4-6 месяцев. В некоторых вариантах осуществления, FMF обострения включают лихорадку, боль в животе, боль в суставах, плеврит, перикардит или любые их комбинации. В некоторых вариантах осуществления, FMF обострения включают лихорадку. В некоторых вариантах осуществления, FMF обострения включают боль в животе. В некоторых вариантах осуществления, FMF обострения включают боль в суставах. В некоторых вариантах осуществления, колхицин вводят в терапевтически эффективном количестве. В некоторых вариантах осуществления, колхицин вводят в субтерапевтически эффективном количестве. В некоторых вариантах осуществления, субтерапевтическое количество колхицина приводит в результате к меньшим побочным эффектам, чем терапевтическое количество колхицина. В некоторых вариантах осуществления, количество колхицина или его фармацевтически приемлемой соли составляет от приблизительно 0,3 мг/день до приблизительно 3,0 мг/день. В некоторых вариантах осуществления, количество колхицина или его фармацевтически приемлемой соли составляет от приблизительно 0,6 мг/день до приблизительно 2,4 мг/день. В некоторых вариантах осуществления, количество колхицина или его фармацевтически приемлемой соли составляет от приблизительно 1,2 мг/день до приблизительно 2,4 мг/день. В некоторых вариантах осуществления, количество колхицина или его фармацевтически приемлемой соли составляет приблизительно 0,6 мг/день. В

некоторых вариантах осуществления, количество колхицина или его фармацевтически приемлемой соли составляет приблизительно 1,2 мг/день. В некоторых вариантах осуществления, количество колхицина или его фармацевтически приемлемой соли составляет приблизительно 2,4 мг/день. В некоторых вариантах осуществления, количество колхицина или его фармацевтически приемлемой соли составляет приблизительно 0,5 мг/день. В некоторых вариантах осуществления, количество колхицина или его фармацевтически приемлемой соли составляет приблизительно 1,0 мг/день. В некоторых вариантах осуществления, количество колхицина или его фармацевтически приемлемой соли составляет приблизительно 1,5 мг/день. В некоторых вариантах осуществления, количество колхицина или его фармацевтически приемлемой соли составляет приблизительно 2,0 мг/день. В некоторых вариантах осуществления, количество колхицина или его фармацевтически приемлемой соли составляет приблизительно 2,5 мг/день. В некоторых вариантах осуществления, количество колхицина или его фармацевтически приемлемой соли составляет приблизительно 3,0 мг/день. В некоторых вариантах осуществления, CXCR-2 ингибитор вводят в терапевтически эффективном количестве. В некоторых вариантах осуществления, CXCR-2 ингибитор вводят в субтерапевтически эффективном количестве. В некоторых вариантах осуществления, количество CXCR-2 ингибитора или его фармацевтически приемлемой соли составляет от приблизительно 10 мг/день до приблизительно 500 мг/день. В некоторых вариантах осуществления, количество CXCR-2 ингибитора или его фармацевтически приемлемой соли составляет приблизительно 200 мг/день. В некоторых вариантах осуществления, количество CXCR-2 ингибитора или его фармацевтически приемлемой соли составляет приблизительно 300 мг/день. В некоторых вариантах осуществления, количество CXCR-2 ингибитора или его фармацевтически приемлемой соли составляет приблизительно 400 мг/день. В некоторых вариантах осуществления, CXCR-2 ингибитор или его фармацевтически приемлемую соль и колхицин или его фармацевтически приемлемую соль формулируют в одной фармацевтической композиции. В некоторых вариантах осуществления, фармацевтическая композиция представляет собой раствор, суспензию, таблетку или капсулу. В некоторых вариантах осуществления, фармацевтическую композицию формулируют в виде состава с замедленным высвобождением или отсроченным высвобождением. В некоторых вариантах осуществления, CXCR-2 ингибитор или его фармацевтически приемлемую соль и колхицин или его фармацевтически приемлемую соль формулируют в различных фармацевтических композициях. В некоторых вариантах осуществления, фармацевтическая композиция колхицина представляет собой раствор, суспензию, таблетку или капсулу. В некоторых вариантах осуществления, фармацевтическую композицию колхицина формулируют в виде

состава с замедленным высвобождением или отсроченным высвобождением. В некоторых вариантах осуществления, Фармацевтическая композиция CXCR-2 ингибитора представляет собой раствор, суспензию, таблетку или капсулу. В некоторых вариантах осуществления, фармацевтическую композицию CXCR-2 ингибитора формулируют в виде состава с замедленным высвобождением или отсроченным высвобождением. В некоторых вариантах осуществления, CXCR-2 ингибитор и колхицин вводят одновременно. В некоторых вариантах осуществления, CXCR-2 ингибитор и колхицин вводят последовательно.

В некоторых вариантах осуществления, FMF обострение представляет собой острые FMF обострение. В некоторых вариантах осуществления, у субъекта уровень С-реактивного белка (СРБ) превышает 10 мг/л.

Настоящее изобретение относится к способу лечения острых обострений семейной средиземноморской лихорадки (FMF) у субъекта, имеющего диагноз FMF, включающему введение субъекту комбинация: (i) колхицина или его фармацевтически приемлемой соли; и (ii) CXCR-2 ингибитора или его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах осуществления, комбинация представляет собой синергическую комбинацию. В некоторых вариантах осуществления, CXCR-2 ингибитор представляет собой N-(6-(((2R,3S)-3,4-дигидроксипутан-2-ил)окси)-2-((4-фторбензил)тио)пиримидин-4-ил)-3-



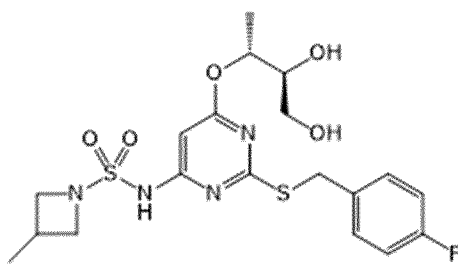
метилазетидин-1-сульфамид: или его фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах осуществления, субъект является устойчивым к колхицину. В некоторых вариантах осуществления, устойчивость к колхицину означает, что субъект перестал реагировать на лечение колхицином. В некоторых вариантах осуществления, устойчивость к колхицину означает более 1 обострения каждые 3 месяца несмотря на лечение 2 мг/день колхицина. В некоторых вариантах осуществления, устойчивость к колхицину означает одно обострение или более в месяц у субъекта, получающего максимально переносимую дозу колхицина в течение шести месяцев или более. В некоторых вариантах осуществления, устойчивость к колхицину означает более 6 обострений в год. В некоторых вариантах осуществления, устойчивость к колхицину означает более 3 обострений в течение 4-6 месяцев. В некоторых вариантах осуществления, FMF обострения включают лихорадку, боль в животе, боль в суставах, плеврит, перикардит, или любые их комбинации. В некоторых вариантах осуществления, FMF обострения

вариантах осуществления, количество CXCR-2 ингибитора или его фармацевтически приемлемой соли составляет приблизительно 300 мг/день. В некоторых вариантах осуществления, количество CXCR-2 ингибитора или его фармацевтически приемлемой соли составляет приблизительно 400 мг/день. В некоторых вариантах осуществления, CXCR-2 ингибитор, или его фармацевтически приемлемую соль и колхицин или его фармацевтически приемлемую соль формулируют в одной фармацевтической композиции. В некоторых вариантах осуществления, фармацевтическая композиция представляет собой раствор, суспензию, таблетку или капсулу. В некоторых вариантах осуществления, фармацевтическую композицию формулируют в виде состава с замедленным высвобождением или отсроченным высвобождением. В некоторых вариантах осуществления, CXCR-2 ингибитор или его фармацевтически приемлемую соль и колхицин или его фармацевтически приемлемую соль формулируют в различных фармацевтических композициях. В некоторых вариантах осуществления, фармацевтическая композиция колхицина представляет собой раствор, суспензию, таблетку или капсулу. В некоторых вариантах осуществления, фармацевтическую композицию колхицина формулируют в виде состава с замедленным высвобождением или отсроченным высвобождением. В некоторых вариантах осуществления, Фармацевтическая композиция CXCR-2 ингибитора представляет собой раствор, суспензию, таблетку или капсулу. В некоторых вариантах осуществления, фармацевтическую композицию CXCR-2 ингибитора формулируют в виде состава с замедленным высвобождением или отсроченным высвобождением. В некоторых вариантах осуществления, CXCR-2 ингибитор и колхицин вводят одновременно. В некоторых вариантах осуществления, CXCR-2 ингибитор и колхицин вводят последовательно.

В некоторых вариантах осуществления, FMF обострение представляет собой острое FMF обострение. В некоторых вариантах осуществления, у субъекта уровень С-реактивного белка (СРБ) превышает 10 мг/л.

Настоящее изобретение относится к способу снижения тяжести обострений семейной средиземноморской лихорадки (FMF) у субъекта, имеющего диагноз FMF, включающему введение субъекту комбинация: (i) колхицина или его фармацевтически приемлемой соли; и (ii) CXCR-2 ингибитора или его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах осуществления способа снижения тяжести обострений семейной средиземноморской лихорадки (FMF), тяжесть FMF обострений снижают по сравнению с субъектом, которому вводят только колхицин. В некоторых вариантах осуществления способа снижения тяжести обострений семейной средиземноморской лихорадки (FMF), тяжесть FMF обострений снижают по сравнению с субъектом, не получающим терапию. В

некоторых вариантах осуществления способа снижения тяжести обострений семейной средиземноморской лихорадки (FMF), тяжесть обострений снижают по меньшей мере на приблизительно 50%. В некоторых вариантах осуществления способа снижения тяжести обострений семейной средиземноморской лихорадки (FMF), тяжесть обострений снижают по меньшей мере на приблизительно 70%. В некоторых вариантах осуществления способа снижения тяжести обострений семейной средиземноморской лихорадки (FMF), тяжесть обострений снижают по меньшей мере на приблизительно 90%. В некоторых вариантах осуществления способа снижения тяжести обострений семейной средиземноморской лихорадки (FMF), тяжесть обострений снижают по меньшей мере на приблизительно 99%. В некоторых вариантах осуществления, комбинация представляет собой синергическую комбинацию. В некоторых вариантах осуществления, CXCR-2 ингибитор представляет собой N-(6-(((2R,3S)-3,4-дигидроксипутан-2-ил)окси)-2-((4-фторбензил)тио)пиримидин-4-



ил)-3-метилазетидин-1-сульфамид:

или его

фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах осуществления, субъект является устойчивым к колхицину. В некоторых вариантах осуществления, устойчивость к колхицину означает, что субъект перестал реагировать на лечение колхицином. В некоторых вариантах осуществления, устойчивость к колхицину означает более 1 обострения каждые 3 месяца несмотря на лечение 2 мг/день колхицина. В некоторых вариантах осуществления, устойчивость к колхицину означает одно обострение или более в месяц у субъекта, получающего максимально переносимую дозу колхицина в течение шести месяцев или более. В некоторых вариантах осуществления, устойчивость к колхицину означает более 6 обострений в год. В некоторых вариантах осуществления, устойчивость к колхицину означает более 3 обострений в течение 4-6 месяцев. В некоторых вариантах осуществления, FMF обострения включают лихорадку, боль в животе, боль в суставах, плеврит, перикардит или любые их комбинации. В некоторых вариантах осуществления, FMF обострения включают лихорадку. В некоторых вариантах осуществления, FMF обострения включают боль в животе. В некоторых вариантах осуществления, FMF обострения включают боль в суставах. В некоторых вариантах осуществления, колхицин вводят в терапевтически эффективном количестве. В некоторых вариантах осуществления, колхицин вводят в субтерапевтически эффективном количестве. В некоторых вариантах осуществления, субтерапевтическое количество колхицина

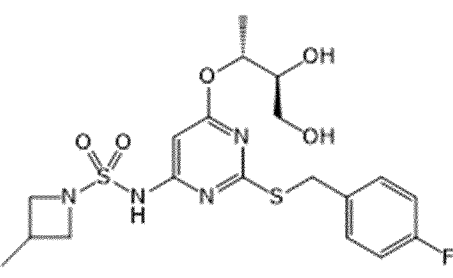
[illegible]

фармацевтической композиции. В некоторых вариантах осуществления, фармацевтическая композиция представляет собой раствор, суспензию, таблетку или капсулу. В некоторых вариантах осуществления, фармацевтическую композицию формулируют в виде состава с замедленным высвобождением или отсроченным высвобождением. В некоторых вариантах осуществления, CXCR-2 ингибитор или его фармацевтически приемлемую соль и колхицин или его фармацевтически приемлемую соль формулируют в различных фармацевтических композициях. В некоторых вариантах осуществления, фармацевтическая композиция колхицина представляет собой раствор, суспензию, таблетку или капсулу. В некоторых вариантах осуществления, фармацевтическую композицию колхицина формулируют в виде состава с замедленным высвобождением или отсроченным высвобождением. В некоторых вариантах осуществления, фармацевтическая композиция CXCR-2 ингибитора представляет собой раствор, суспензию, таблетку или капсулу. В некоторых вариантах осуществления, фармацевтическую композицию CXCR-2 ингибитора формулируют в виде состава с замедленным высвобождением или отсроченным высвобождением. В некоторых вариантах осуществления, CXCR-2 ингибитор и колхицин вводят одновременно. В некоторых вариантах осуществления, CXCR-2 ингибитор и колхицин вводят последовательно.

В некоторых вариантах осуществления, FMF обострение представляет собой острое FMF обострение. В некоторых вариантах осуществления, у субъекта уровень С-реактивного белка (СРБ) превышает 10 мг/л.

Настоящее изобретение относится к способу снижения частоты возникновения обострений семейной средиземноморской лихорадки (FMF) у субъекта, имеющего диагноз FMF, включающему введение субъекту комбинация: (i) колхицина или его фармацевтически приемлемой соли; и (ii) CXCR-2 ингибитора или его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах осуществления способа снижения частоты возникновения обострений семейной средиземноморской лихорадки (FMF), частоту возникновения FMF обострений снижают по сравнению с субъектом, которому вводят только колхицин. В некоторых вариантах осуществления способа снижения частоты возникновения обострений семейной средиземноморской лихорадки (FMF), частоту возникновения FMF обострений снижают по сравнению с субъектом, не получающим терапию. В некоторых вариантах осуществления способа снижения частоты возникновения обострений семейной средиземноморской лихорадки (FMF), частоту возникновения обострений снижают по меньшей мере на приблизительно 50%. В некоторых вариантах осуществления способа снижения частоты возникновения обострений семейной средиземноморской лихорадки (FMF), частоту возникновения обострений снижают по

меньшей мере на приблизительно 70%. В некоторых вариантах осуществления способа снижения частоты возникновения обострений семейной средиземноморской лихорадки (FMF), частоту возникновения обострений снижают по меньшей мере на приблизительно 90%. В некоторых вариантах осуществления способа снижения частоты возникновения обострений семейной средиземноморской лихорадки (FMF), частоту возникновения обострений снижают по меньшей мере на приблизительно 99%. В некоторых вариантах осуществления, комбинация представляет собой синергическую комбинацию. В некоторых вариантах осуществления, CXCR-2 ингибитор представляет собой N-(6-(((2R,3S)-3,4-дигидроксипутан-2-ил)окси)-2-((4-фторбензил)тио)пиримидин-4-ил)-3-метилазетидин-1-

сульфамид:  или его фармацевтически приемлемую соль.

В некоторых вариантах осуществления, субъект является устойчивым к колхицину. В некоторых вариантах осуществления, устойчивость к колхицину означает, что субъект перестал реагировать на лечение колхицином. В некоторых вариантах осуществления, устойчивость к колхицину означает более 1 обострения каждые 3 месяца несмотря на лечение 2 мг/день колхицина. В некоторых вариантах осуществления, устойчивость к колхицину означает одно обострение или более в месяц у субъекта, получающего максимально переносимую дозу колхицина в течение шести месяцев или более. В некоторых вариантах осуществления, устойчивость к колхицину означает более 6 обострений в год. В некоторых вариантах осуществления, устойчивость к колхицину означает более 3 обострений в течение 4-6 месяцев. В некоторых вариантах осуществления, FMF обострения включают лихорадку, боль в животе, боль в суставах, плеврит, перикардит или любые их комбинации. В некоторых вариантах осуществления, FMF обострения включают лихорадку. В некоторых вариантах осуществления, FMF обострения включают боль в животе. В некоторых вариантах осуществления, FMF обострения включают боль в суставах. В некоторых вариантах осуществления, колхицин вводят в терапевтически эффективном количестве. В некоторых вариантах осуществления, колхицин вводят в субтерапевтически эффективном количестве. В некоторых вариантах осуществления, субтерапевтическое количество колхицина приводит в результате к меньшим побочным эффектам, чем терапевтическое количество колхицина. В некоторых вариантах осуществления, количество колхицина или его фармацевтически приемлемой соли составляет от приблизительно 0,3 мг/день до приблизительно 3,0 мг/день. В некоторых

вариантах осуществления, количество колхицина или его фармацевтически приемлемой соли составляет от приблизительно 0,6 мг/день до приблизительно 2,4 мг/день. В некоторых вариантах осуществления, количество колхицина или его фармацевтически приемлемой соли составляет от приблизительно 1,2 мг/день до приблизительно 2,4 мг/день. В некоторых вариантах осуществления, количество колхицина или его фармацевтически приемлемой соли составляет приблизительно 0,6 мг/день. В некоторых вариантах осуществления, количество колхицина или его фармацевтически приемлемой соли составляет приблизительно 1,2 мг/день. В некоторых вариантах осуществления, количество колхицина или его фармацевтически приемлемой соли составляет приблизительно 2,4 мг/день. В некоторых вариантах осуществления, количество колхицина или его фармацевтически приемлемой соли составляет приблизительно 0,5 мг/день. В некоторых вариантах осуществления, количество колхицина или его фармацевтически приемлемой соли составляет приблизительно 1,0 мг/день. В некоторых вариантах осуществления, количество колхицина или его фармацевтически приемлемой соли составляет приблизительно 1,5 мг/день. В некоторых вариантах осуществления, количество колхицина или его фармацевтически приемлемой соли составляет приблизительно 2,0 мг/день. В некоторых вариантах осуществления, количество колхицина или его фармацевтически приемлемой соли составляет приблизительно 2,5 мг/день. В некоторых вариантах осуществления, количество колхицина или его фармацевтически приемлемой соли составляет приблизительно 3,0 мг/день. В некоторых вариантах осуществления, CXCR-2 ингибитор вводят в терапевтически эффективном количестве. В некоторых вариантах осуществления, CXCR-2 ингибитор вводят в субтерапевтически эффективном количестве. В некоторых вариантах осуществления, количество CXCR-2 ингибитора или его фармацевтически приемлемой соли составляет от приблизительно 10 мг/день до приблизительно 500 мг/день. В некоторых вариантах осуществления, количество CXCR-2 ингибитора или его фармацевтически приемлемой соли составляет приблизительно 200 мг/день. В некоторых вариантах осуществления, количество CXCR-2 ингибитора или его фармацевтически приемлемой соли составляет приблизительно 300 мг/день. В некоторых вариантах осуществления, количество CXCR-2 ингибитора или его фармацевтически приемлемой соли составляет приблизительно 400 мг/день. В некоторых вариантах осуществления, CXCR-2 ингибитор или его фармацевтически приемлемую соль и колхицин или его фармацевтически приемлемую соль формулируют в одной фармацевтической композиции. В некоторых вариантах осуществления, фармацевтическая композиция представляет собой раствор, суспензию, таблетку, или капсулу. В некоторых вариантах осуществления, фармацевтическую композицию формулируют в виде состава с замедленным

высвобождением или отсроченным высвобождением. В некоторых вариантах осуществления, CXCR-2 ингибитор или его фармацевтически приемлемую соль и колхицин или его фармацевтически приемлемую соль формулируют в различных фармацевтических композициях. В некоторых вариантах осуществления, фармацевтическая композиция колхицина представляет собой раствор, суспензию, таблетку или капсулу. В некоторых вариантах осуществления, фармацевтическую композицию колхицина формулируют в виде состава с замедленным высвобождением или отсроченным высвобождением. В некоторых вариантах осуществления, фармацевтическая композиция CXCR-2 ингибитора представляет собой раствор, суспензию, таблетку или капсулу. В некоторых вариантах осуществления, фармацевтическую композицию CXCR-2 ингибитора формулируют в виде состава с замедленным высвобождением или отсроченным высвобождением. В некоторых вариантах осуществления, CXCR-2 ингибитор и колхицин вводят одновременно. В некоторых вариантах осуществления, CXCR-2 ингибитор и колхицин вводят последовательно.

В некоторых вариантах осуществления, FMF обострение представляет собой острое FMF обострение. В некоторых вариантах осуществления, у субъекта уровень С-реактивного белка (СРБ) превышает 10 мг/л.

ВКЛЮЧЕНИЕ ПОСРЕДСТВОМ ССЫЛКИ

Все публикации и патентные заявки, упомянутые в настоящем изобретении, включены в настоящее изобретение посредством ссылки в той же степени, как если бы каждая отдельная публикация или патентная заявка были специально и отдельно указана для включения посредством ссылки.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ЧЕРТЕЖЕЙ

Новые признаки настоящего изобретения подробно изложены в прилагаемой формуле изобретения. Лучшее понимание признаков и преимуществ настоящего изобретения будет получено путем обращения к следующему подробному описанию, в котором излагаются иллюстративные варианты осуществления, в которых применяют принципы изобретения, и прилагаемым чертежам, в которых:

Фигура 1 показывает дизайн исследования фазы II.

Фигура 2 показывает стадии решения проблемы подсчета нейтрофилов во время исследования фазы II.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ НАСТОЯЩЕГО ИЗОБРЕТЕНИЯ

Определения

Термин “субъект”, как применяют в настоящем изобретении в отношении индивидуумов, страдающих расстройством, и подобных, включает млекопитающих и немлекопитающих. В одном варианте осуществления способов и композиций, представленных в настоящем изобретении, млекопитающее представляет собой человека.

Термины “эффективное количество”, “терапевтически эффективное количество”

или “фармацевтически эффективное количество”, как применяют в настоящем изобретении, относится к количеству по меньшей мере одного вводимого агента или соединения, достаточному для лечения или предотвращения конкретного заболевания или состояния. Результатом является уменьшение и/или облегчение признаков, симптомов или причин заболевания или любое другое желаемое изменение биологической системы. Например, “эффективное количество” для терапевтических применений представляет собой количество композиции, содержащей соединение, как описано в настоящем изобретении, необходимое для обеспечения клинически значимого снижения заболеваемости. Соответствующее «эффективное» количество в каждом отдельном случае определяется с применением таких способов, как исследование с повышением дозы.

“Субтерапевтическое количество” агента или терапии представляет собой количество меньшее, чем подобранное количество для данного агента или терапии, но в сочетании с эффективным или субтерапевтическим количеством другого агента или терапии может дать результат, желаемый врачом, благодаря, например, синергизму в результирующих эффектах или уменьшению побочных эффектов.

“Синергически эффективное” терапевтическое количество агента или терапии представляет собой количество, которое в сочетании с эффективным или субтерапевтическим количеством другого агента или терапии, дает больший эффект, чем ожидаемые аддитивные эффекты каждого из двух агентов или терапий. Термин «больший эффект» включает не только ослабление симптомов заболевания, подлежащего лечению, но также улучшение профиля побочных эффектов, улучшение переносимости, улучшение соблюдения пациентом режима лечения, повышение эффективности или любое другое улучшение клинического исхода.

Термины “синергический” и “синергически”, как применяют к эффекту двух или более фармацевтически активных ингредиентов, применяемых в комбинации (одновременно или последовательно) относится к большему эффекту чем ожидаемые аддитивные эффекты двух агентов.

Термин “приблизительно” относится к $\pm 10\%$ указанного числа или значения.

В контексте настоящего изобретения термин «терапия» также включает «профилактику», если нет особых указаний на обратное. Термины «терапевтический» и «терапевтически» следует толковать соответствующим образом.

Термин “устойчивость к колхицину” или “устойчивость к колхицину” определяют как представлено в таблице ниже:

Ссылка	Основной критерий
Semin Arthritis Rheum, 33 (2004), стр. 273-282	Лица, не ответившие на лечение, определяемые как пациенты с >1 клинических приступов, происходящих каждые 3 месяца, несмотря на лечение колхицином в дозе 2 мг/день.
Clin Exp Rheumatol, 26 (4 Suppl. 50)	FMF реакция, определяемая на основе % снижения частоты приступов; пациенты, не достигающие FMF-50 реакций

Ссылка	Основной критерий
(2008), стр. S49-S51	классифицируют как лица, не отвечающие на лечение
Semin Arthritis Rheum, 43 (2013), стр. 387-391	Полностью комплаентные пациенты считаются устойчивыми к колхицину, если у них >6 типичных приступов FMF в год или >3 приступов в течение 4-6 месяцев
Ann Rheum Dis, 73 (2014), стр. 897-901	Помимо частоты приступов, FMF-50 теперь также требует $\geq 50\%$ улучшения по 5 из 6 критериев; пациенты, не достигшие FMF-50 ответа, считаются резистентными к колхицину. 6 критериев включают: % изменение частоты приступов, % изменение продолжительности приступов, общую оценку тяжести заболевания у пациента/родителей, общую оценку тяжести заболевания врачом, % изменение приступов артрита и % изменение реактантов острой фазы
Ann Rheum Dis, 75 (2016), стр. 644-651	Устойчивость к колхицину определяют ≥ 1 приступов в течение месяца у комплаентных пациентов, получающих максимально переносимую дозу в течение ≥ 6 месяцев

В некоторых вариантах осуществления, устойчивость к колхицину означает, что субъект перестал реагировать на лечение колхицином. В некоторых вариантах осуществления, устойчивость к колхицину означает более 1 обострения каждые 3 месяца несмотря на лечение 2 мг/день колхицина. В некоторых вариантах осуществления, устойчивость к колхицину означает одно обострение или более в месяц у субъекта, получающего максимально переносимую дозу колхицина в течение шести месяцев или более. В некоторых вариантах осуществления, устойчивость к колхицину означает более 6 обострений в год. В некоторых вариантах осуществления, устойчивость к колхицину означает более 3 обострений в течение 4-6 месяцев.

Агенты

Колхицин

Колхицин является одобренной терапией первой линии для лечения семейной средиземноморской лихорадки (FMF). Колхицин в первую очередь эффективен для профилактики приступов FMF. Его рекомендуют всем больным независимо от частоты и интенсивности приступов. Применение прерывистого введения высоких доз только колхицина для лечения острых приступов FMF не рекомендуется, так как оно не защищает от развития амилоидоза в результате вялотекущего воспаления, которое может возникать в бессимптомные промежутки времени.

С 1972 года колхицин стал лекарственным средством первого ряда для профилактики приступов FMF и связанного с FMF амилоидоза. Колхицин, нейтральный алкалоид, всасывается в тощей и подвздошной кишках. Колхицин способен предотвращать активацию нейтрофилов, связывая бета-тубулин и образуя комплексы бета-тубулин-

колхицин; ингибировать сборку микротрубочек и образования митотического веретена. Механизм действия колхицина включает модуляцию хемокинов, продукцию простаноидов, ингибирование молекул адгезии нейтрофилов и эндотелиальных клеток.

Колхицин быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта. Пиковые концентрации возникают через 0,5-2 часа. Лекарственное средство и его метаболиты распределяются в лейкоцитах, почках, печени, селезенке и желудочно-кишечном тракте. Колхицин метаболизируется в печени и выводится преимущественно с калом, при этом 10-20% элиминируется в неизмененном виде с мочой.

Общие побочные эффекты от приема колхицина включают диарею, тошноту, рвоту, боль в животе и боль в глотке. Предупреждения относительно применения колхицина включают дискразию крови (миелосупрессию, лейкопению, гранулоцитопению, тромбоцитопению и апластическую анемию); лекарственное взаимодействие с ингибиторами P-*gp* и/или CYP3A4 (приводящее к опасным для жизни взаимодействиям и смерти) и нервно-мышечную токсичность (миотоксичность, включая рабдомиолиз)

Наиболее часто сообщаемыми неблагоприятными побочными эффектами терапии колхицином являются желудочно-кишечные расстройства, особенно диарея; боль в животе с судорогами; тошнота; и рвота. Менее частые или редко сообщаемые нежелательные побочные эффекты, связанные с терапией колхицином, включают анорексию, агранулоцитоз, аллергический дерматит, аллергические реакции, алопецию, ангионевротический отек, апластическую анемию, угнетение функции костного мозга, миопатию, невропатию, кожную сыпь, тромбоцитопеническое расстройство и крапивницу.

Дозирование колхицина

Вводимое количество колхицина, во-первых, будет зависеть от вскармливаемого, подвергаемого лечению. В некоторых вариантах осуществления суточная доза обычно определяется лечащим врачом, при этом дозировка обычно варьируется в зависимости от возраста, пола, рациона, веса, общего состояния здоровья и реакции конкретного пациента, тяжести симптомов у пациента, точных показаний или состояния, которое лечат, тяжести показания или состояния, которое лечат, времени введения, способа введения, всасывания лекарственного средства, распределения состава, скорости выведения, комбинации лекарственных средств и усмотрения лечащего врача. Также способ введения варьируется в зависимости от состояния и его тяжести. Фармацевтическая композиция в некоторых вариантах осуществления представлена в виде стандартной лекарственной формы. В данной форме препарат разделяют на стандартные дозы, содержащие соответствующие количества активного компонента, например, количество, эффективное для достижения требуемой цели. Определение надлежащей дозировки для конкретной ситуации находится в пределах компетенции специалистов в данной области. В некоторых вариантах осуществления при желании общую суточную дозу делят и вводят порциями в течение дня. Количество и частота введения будут регулироваться по решению лечащего врача с учетом таких факторов, как описано выше. Таким образом, количество вводимой фармацевтической композиции варьируется в зависимости от обстоятельств. В некоторых

случаях уровни доз ниже нижнего предела вышеупомянутого диапазона являются более чем достаточными, в то время как в других случаях применяют еще большие дозы, не вызывающие какого-либо вредного побочного эффекта, т.е., путем разделения данных больших доз на несколько малых доз для введения в течение дня. В комбинированных применениях, в которых соединение не является единственной терапией, можно вводить меньшие количества соединения и при этом иметь терапевтический или профилактический эффект.

В некоторых вариантах осуществления, способы включают введение от приблизительно 0,3 мг/день до приблизительно 3,0 мг/день колхицина. В некоторых вариантах осуществления, способы включают введение от приблизительно 1,2 мг/день до приблизительно 2,4 мг/день колхицина. В некоторых вариантах осуществления, способы включают введение от приблизительно 0,3 мг/день до приблизительно 3,0 мг/день колхицина.

В некоторых вариантах осуществления, способы включают введение приблизительно 3,0 мг, приблизительно 2,9 мг, приблизительно 2,8 мг, приблизительно 2,7 мг, приблизительно 2,6 мг, приблизительно 2,5 мг, приблизительно 2,4 мг, приблизительно 2,3 мг, приблизительно 2,2 мг, приблизительно 2,1 мг, приблизительно 2,0 мг, приблизительно 1,9 мг, приблизительно 1,8 мг, приблизительно 1,7 мг, приблизительно 1,6 мг, приблизительно 1,5 мг, приблизительно 1,4 мг, приблизительно 1,3 мг, приблизительно 1,2 мг, приблизительно 1,1 мг, приблизительно 1,0 мг, приблизительно 0,9 мг, приблизительно 0,8 мг, приблизительно 0,7 мг, приблизительно 0,6 мг, приблизительно 0,5 мг, приблизительно 0,4 мг, или приблизительно 0,3 мг в день колхицина. В некоторых вариантах осуществления, способы включают введение приблизительно 2,4 мг в день колхицина. В некоторых вариантах осуществления, способы включают введение приблизительно 1,2 мг в день колхицина. В некоторых вариантах осуществления, способы включают введение приблизительно 0,6 мг в день колхицина. В некоторых вариантах осуществления, способы включают введение приблизительно 0,5 мг в день колхицина. В некоторых вариантах осуществления, способы включают введение приблизительно 1,0 мг в день колхицина. В некоторых вариантах осуществления, способы включают введение приблизительно 1,5 мг в день колхицина. В некоторых вариантах осуществления, способы включают введение приблизительно 2,0 мг в день колхицина. В некоторых вариантах осуществления, способы включают введение приблизительно 2,5 мг в день колхицина. В некоторых вариантах осуществления, способы включают введение приблизительно 3,0 мг в день колхицина.

CXCR-2 ингибиторы

Хемокины играют важную роль в иммунных и воспалительных реакциях при различных заболеваниях и расстройствах. Данные небольшие секретлируемые молекулы представляют собой растущее суперсемейство белков с молекулярной массой 8-14 кДа, характеризующихся консервативным цистеиновым мотивом.

Суперсемейство хемокинов включает три группы, обладающие характерными

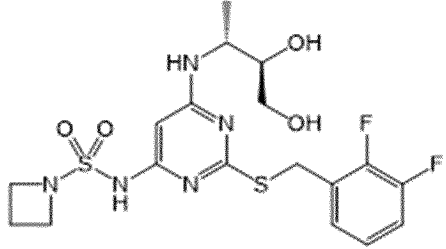
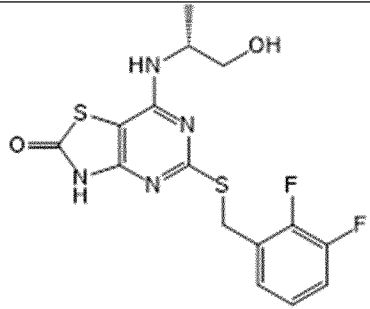
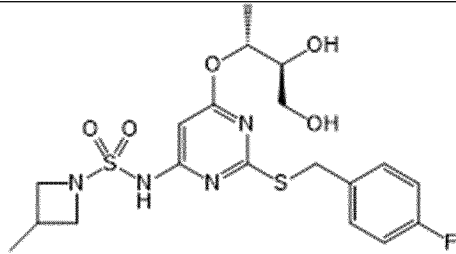
структурными мотивами, семейства C-X-C, C-C и C-X₃-C. Хемокины C-X-C включают несколько сильнодействующих хемоаттрактантов и активаторов нейтрофилов, такие как интерлейкин-8 (IL-8) и нейтрофил-активирующий пептид 2 (NAP-2).

Исследования показали, что действия хемокинов опосредованы подсемействами рецепторов, связанных с G-белком, среди которых рецепторы, обозначенные как CXCR-1, CXCR-2, CXCR-3, CXCR-4 и CXCR-5 (для семейства C-X-C). Известно, что только IL-8 и некоторые другие хемокины C-X-C, которые связываются с рецепторами IL-8, химически привлекают нейтрофилы человека. Известно, что только лиганды CXCR2, такие как IL-8 и CXCL-1 (gro- α), хемо-привлекают нейтрофилы человека. Хемокины C-X-C, которые хемо-привлекают нейтрофилы, имеют общие специфические мотивы последовательностей. Данные рецепторы представляют собой хорошие мишени для разработки лекарственных средств, поскольку агенты, которые модулируют данные рецепторы, могут быть полезны при лечении иммунных и связанных с воспалением расстройств и заболеваний, таких как семейная средиземноморская лихорадка (FMF).

CXCR-2 представляет собой IL-8 рецептор. Хемокины, которые связываются с CXCR-2, необходимы при нейтрофильном воспалении, например, при острой подагре (Terkeltaub *et al*, *Arthritis & Rheumatism*, (1988), *m. 41*, (No 5) стр. 900-909). Кристаллы уратов могут инициировать, усиливать и поддерживать интенсивный воспалительный приступ, поскольку они стимулируют синтез и высвобождение гуморальных и клеточных медиаторов воспаления. Нейтрофильный синовит является отличительной чертой острого подагрического приступа. В нормальной синовиальной жидкости нейтрофилы встречаются редко. Кристаллы моногидрата урата натрия (MSUM) из перенасыщенных внеклеточных жидкостей откладываются в синовиальной ткани, что активирует резидентные мононуклеарные фагоциты и клетки синовиальной оболочки для высвобождения нейтрофильных хемотаксинов - лиганда CXCR-2, включая IL-8. Вновь генерируемые хемотаксины нейтрофилов направляют трансмиграцию нейтрофилов. Кристаллы MSUM взаимодействуют с фагоцитом посредством двух широких механизмов. Во-первых, кристаллы активируют клетки как опсонизированные и фагоцитированные частицы, вызывая фагоцитарный ответ и высвобождение медиаторов воспаления. Во-вторых, кристаллы уратов взаимодействуют непосредственно с липидными мембранами и белками, что приводит к активации нескольких путей передачи сигнала. Данные этапы имеют решающее значение для индуцированной кристаллами экспрессии IL-8. В синовиальной жидкости как при острой подагре, так и при псевдоподагре присутствует много IL-8. Быстрое высвобождение IL-8 (и других хемотаксических C-X-C хемокинов нейтрофилов) активированными кристаллами резидентными мононуклеарными фагоцитами и клетками синовиальной оболочки вызывает острую подагру. Попадая в синовиальную ткань, нейтрофилы подчиняются градиентам концентрации хемоаттрактантов, таких как C5a, лейкотриен B₄, фактор активации тромбоцитов, IL-1 и IL-8. Из данных факторов IL-8 играет центральную роль в инвазии нейтрофилов, на его долю приходится примерно 90% хемотаксической активности нейтрофилов моноцитов в ответ на кристаллы уратов.

В некоторых вариантах осуществления, нейтрализация IL-8 или его рецептора CXCR-2 существенно снижает индуцированный IL-8 нейтрофильный воспалительный процесс и обеспечивает потенциальную терапевтическую мишень для FMF.

В некоторых вариантах осуществления, следующие соединения, представленные в соледующей таблице, или их фармацевтически приемлемые соли, могут быть пригодны для лечения заболеваний, при которых хемокиновый рецептор принадлежит к подсемейству хемокиновых рецепторов CXC, более удобным хемокиновым рецептором-мишенью является рецептор CXCR-2. В некоторых вариантах осуществления соединения 1, 2 и 3 являются ингибиторами CXCR-2.

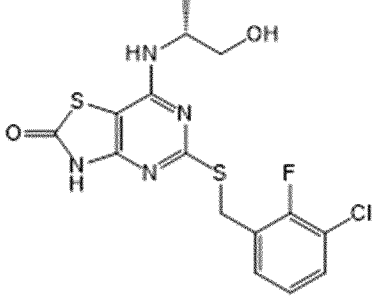
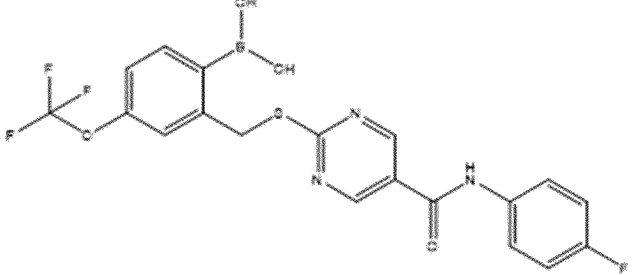
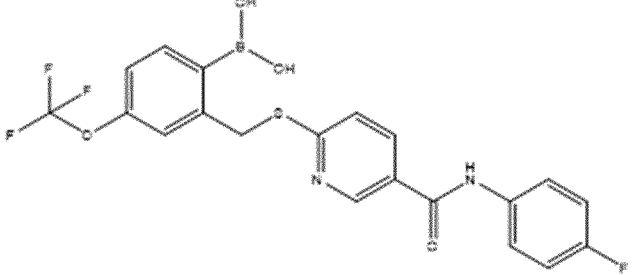
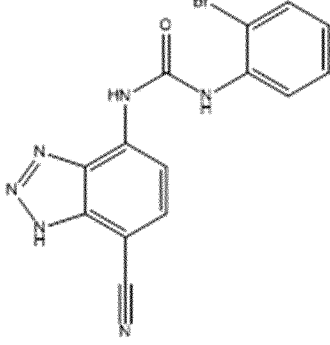
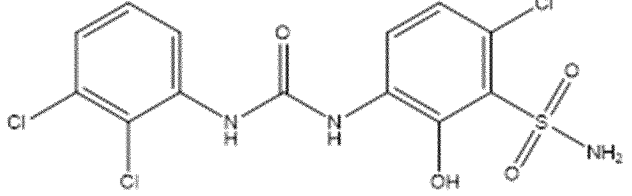
1	AZD5122		N-(2-((2,3-дифторбензил)тио)-6-(((2R,3R)-3,4-дигидроксипропан-2-ил)амино)пиримидин-4-ил)азетидин-1-сульфамид
2	AZD8309		(R)-5-((2,3-дифторбензил)тио)-7-((1-гидроксипропан-2-ил)амино)тиазоло[4,5-d]пиримидин-2(3H)-он
3	RIST4721		N-(6-(((2R,3S)-3,4-дигидроксипропан-2-ил)окси)-2-((4-фторбензил)тио)пиримидин-4-ил)-3-метилазетидин-1-сульфамид

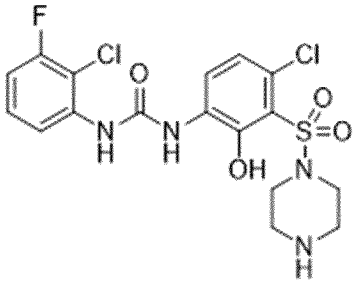
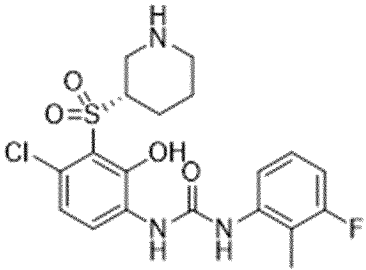
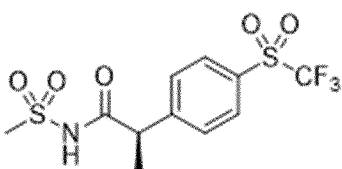
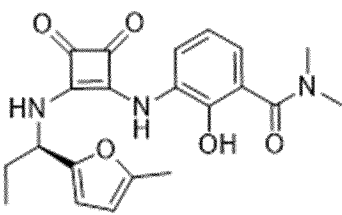
В некоторых вариантах осуществления, CXCR-2 ингибитор представляет собой соединение 3 или его фармацевтически приемлемую соль. Соединение 3 (N-(6-(((2R,3S)-3,4-дигидроксипропан-2-ил)окси)-2-((4-фторбензил)тио)пиримидин-4-ил)-3-метилазетидин-1-сульфамид) представляет собой пиримидинилсульфамид и является пригодным в качестве модулятора хемокиновых рецепторов. WO 2004/011443 описывает пиримидинилсульфамидные производные для применения в качестве модуляторов хемокиновых рецепторов. Получение соединения 3, наряду с несколькими различными кристаллическими формами описано в WO 2013/008002.

Примеры других CXCR-2 ингибиторов включают, но не ограничиваются, элубриксин, данириксин, навариксин, репариксин, ладариксин и мераксин.

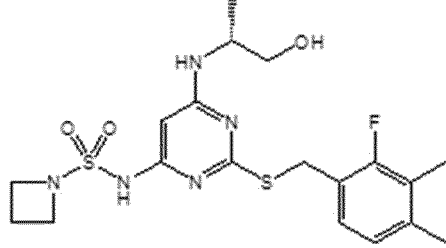
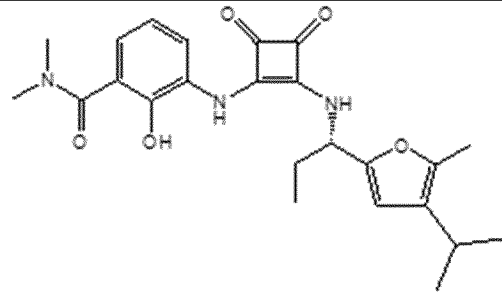
Примеры других CXCR-2 ингибиторов включают, но не ограничиваются, LY-3041658, DF-1970, DF-2162, DF-2755A, CCX-872 и MGTA-M100.

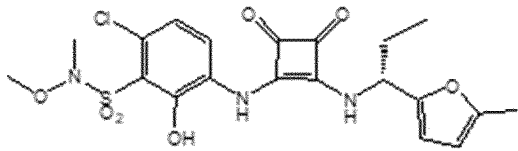
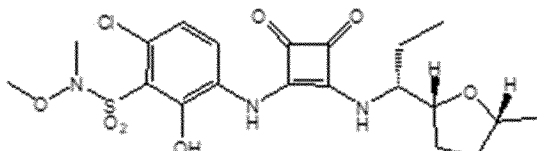
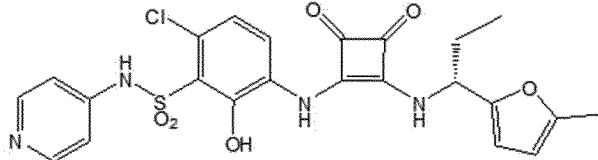
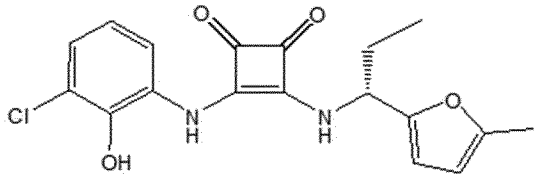
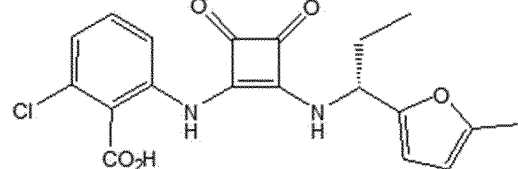
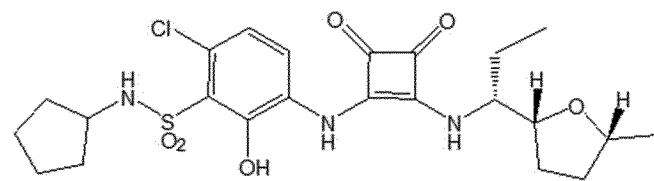
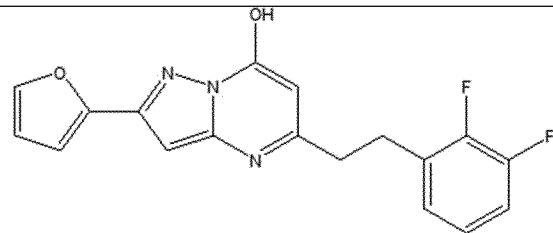
Дополнительные примеры других CXCR-2 ингибиторов включают, но не ограничиваются, соединения в следующей таблице:

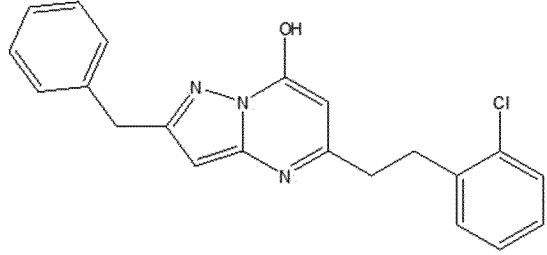
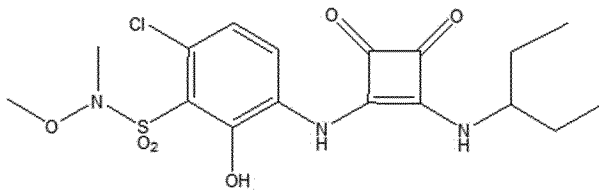
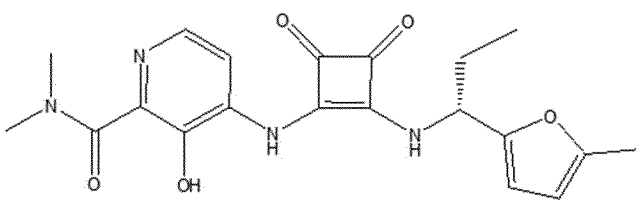
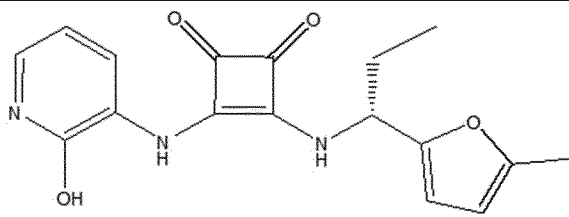
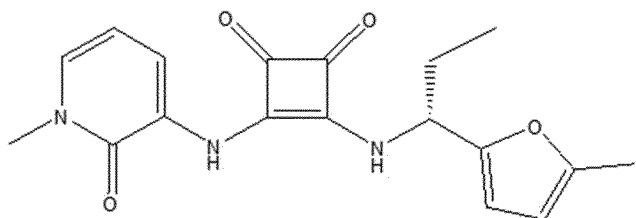
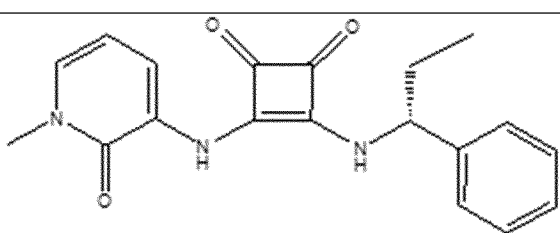
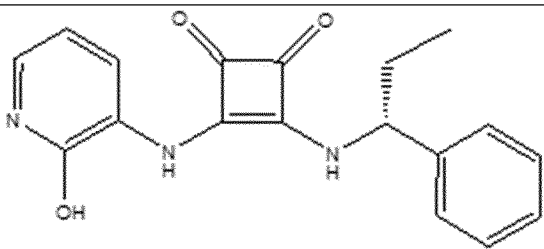
AZ-10397767		(R)-5-((3-хлор-2-фторбензил)тио)-7-((1-гидроксипропан-2-ил)амино)тиазоло[4,5-d]пиримидин-2(3H)-он
SX-682		(2-(((5-((4-фторфенил)карбамоил)пиримидин-2-ил)тио)метил)-4-(трифторметокси)фенил)бороновая кислота
SX-576		(2-(((5-((4-фторфенил)карбамоил)пиридин-2-ил)тио)метил)-4-(трифторметокси)фенил)бороновая кислота
SB-265610		1-(2-бромфенил)-3-(7-циано-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-4-ил)мочевина
SB-332235		6-хлор-3-(3-(2,3-дихлорфенил)уреидо)-2-гидроксibenзолсульфамид

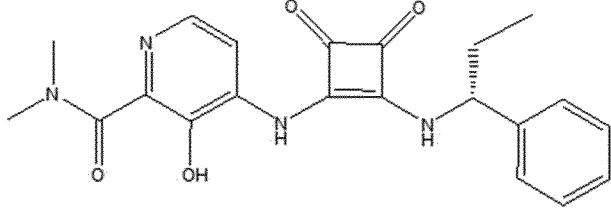
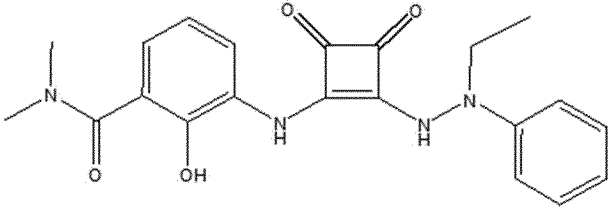
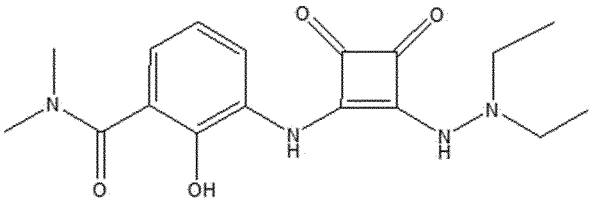
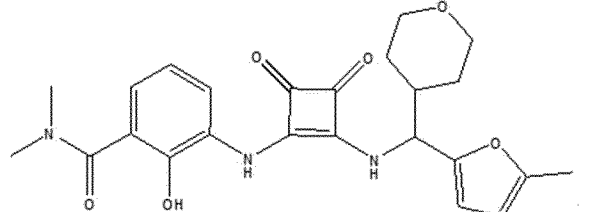
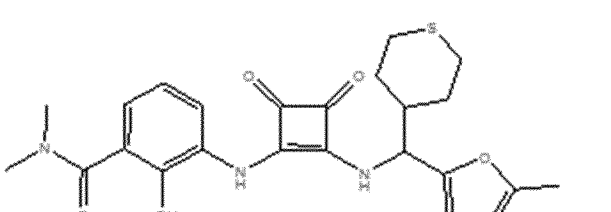
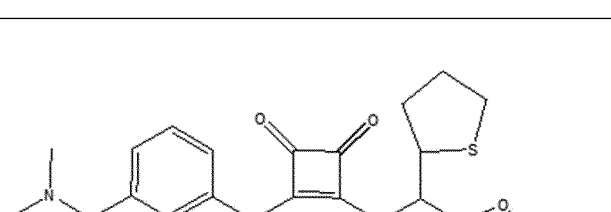
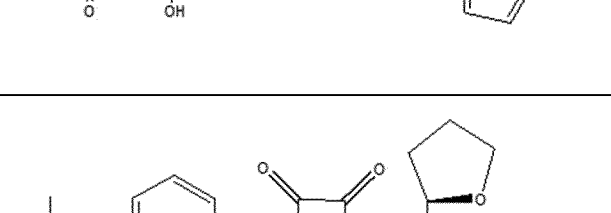
SB-656933		1-(4-хлор-2-гидрокси-3-(пиперазин-1-илсульфонил)фенил)-3-(2-хлор-3-фторфенил)мочевина
GSK1325756		(S)-1-(4-хлор-2-гидрокси-3-(пиперидин-3-илсульфонил)фенил)-3-(3-фтор-2-метилфенил)мочевина
ладариксин		(R)-N-(метилсульфонил)-2-(4-((трифторметил)сульфонил)фенил)пропанамид
МК-7123		(R)-2-гидрокси-N, N-диметил-3-((2-((1-(5-метилфуран-2-ил)пропил)амино)-3,4-диоксициклобут-1-ен-1-ил)амино)бензамид

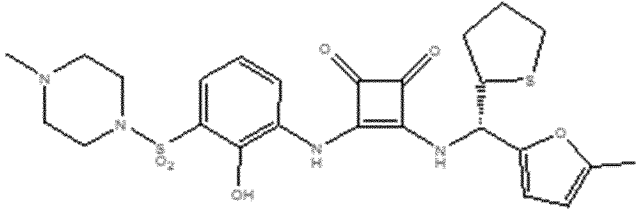
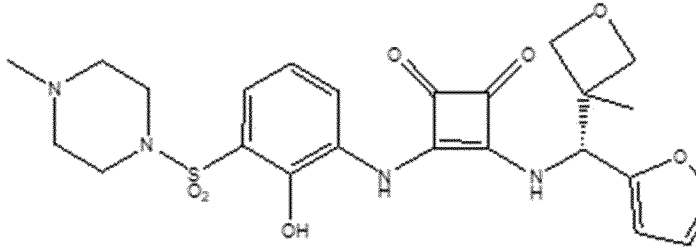
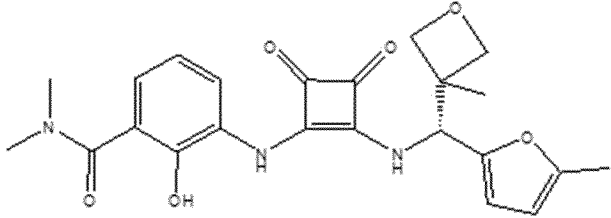
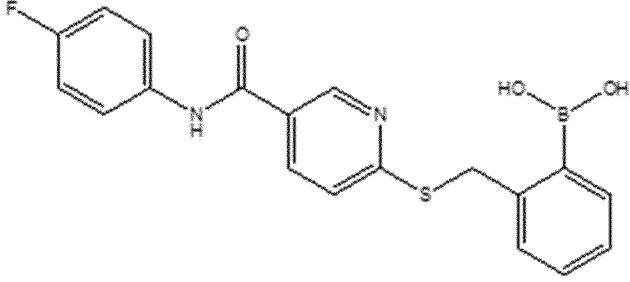
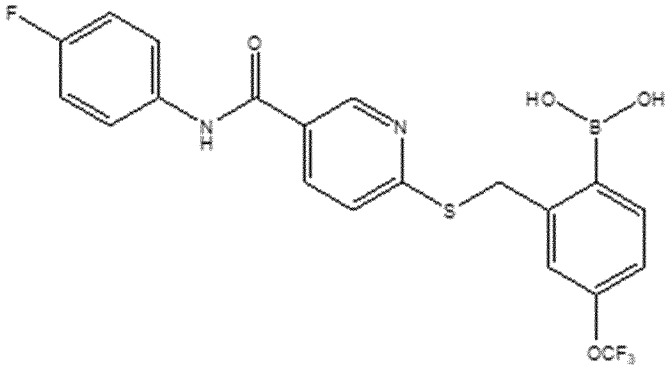
Дополнительные примеры других CXCR-2 ингибиторов включают, но не ограничиваются, соединения в следующей таблице:

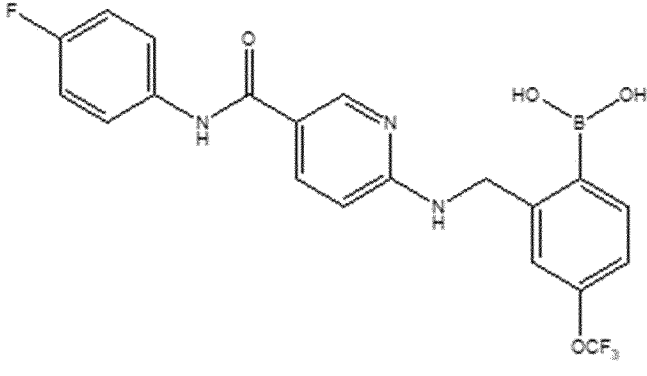
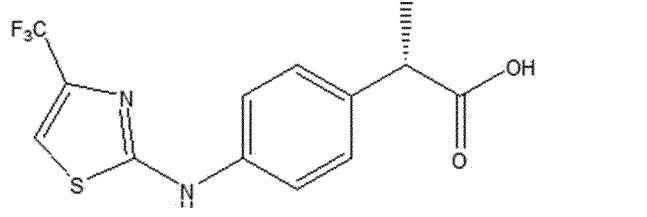
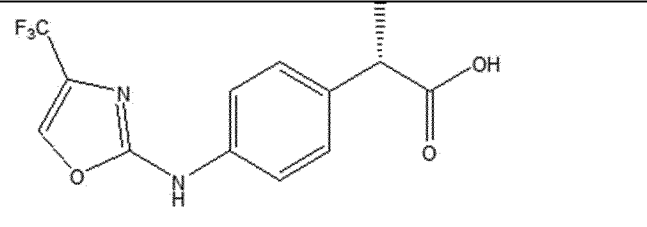
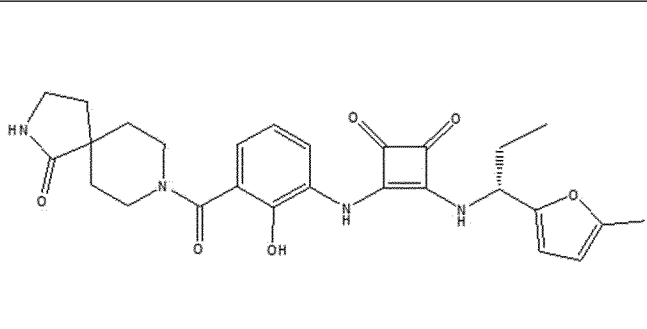
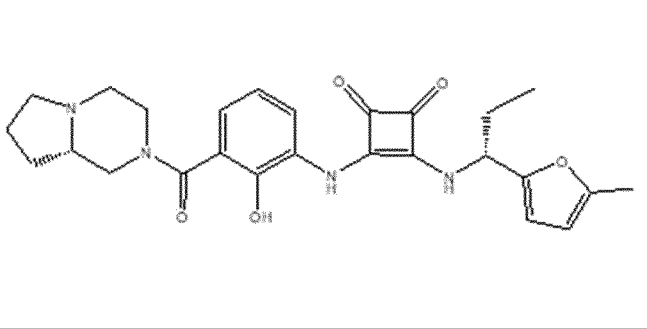
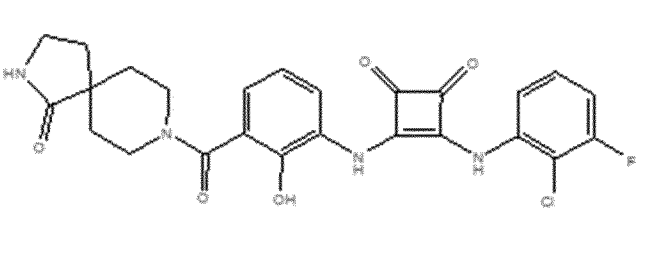
	(R)-N-(2-(2-фтор-3,4-диметилбензилтио)-6-(1-гидроксипропан-2-иламино)пиримидин-4-ил)азетидин-1-сульфамид
	(S)-2-гидрокси-3-(2-(1-(4-изопропил-5-метилфуран-2-ил)пропиламино)-3,4-диоксициклобут-1-ениламино)-N, N-диметилбензамид

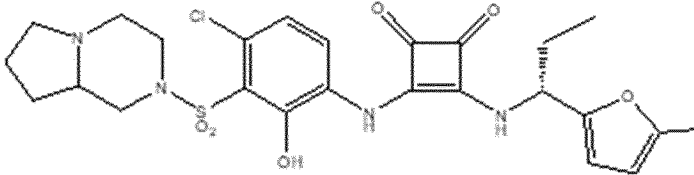
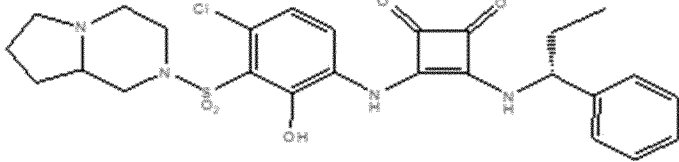
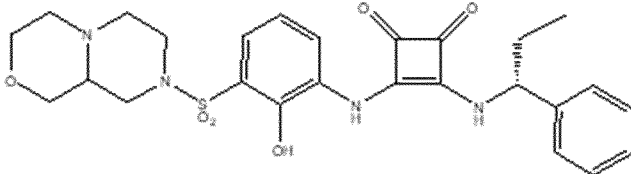
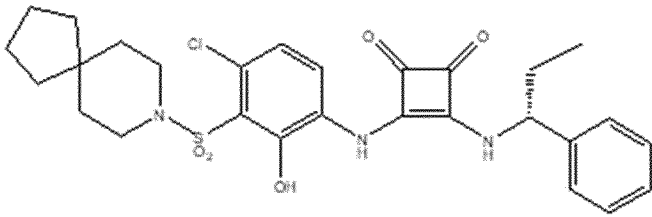
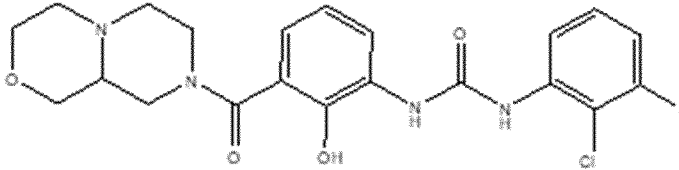
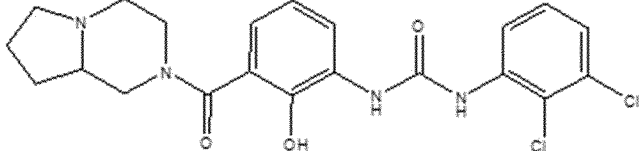
	(R)-6-хлор-2-гидрокси-N-метокси-N-метил-3-(2-(1-(5-метилфуран-2-ил)пропиламино)-3,4-диоксициклобут-1-ениламино)бензолсульфамид
	6-хлор-2-гидрокси-N-метокси-N-метил-3-(2-((R)-1-((2R,5R)-5-метилтетрагидрофуран-2-ил)пропиламино)-3,4-диоксициклобут-1-ениламино)бензолсульфамид
	(R)-6-хлор-2-гидрокси-3-(2-(1-(5-метилфуран-2-ил)пропиламино)-3,4-диоксициклобут-1-ениламино)-N-(пиридин-4-ил)бензолсульфамид
	(R)-3-(3-хлор-2-гидроксифениламино)-4-(1-(5-метилфуран-2-ил)пропиламино)циклобут-3-ен-1,2-дион
	(R)-2-хлор-6-(2-(1-(5-метилфуран-2-ил)пропиламино)-3,4-диоксициклобут-1-ениламино)бензойная кислота
	6-хлор-N-циклопентил-2-гидрокси-3-(2-((R)-1-((2R,5R)-5-метилтетрагидрофуран-2-ил)пропиламино)-3,4-диоксициклобут-1-ениламино)бензолсульфамид
	5-(2,3-дифторфенэтил)-2-(фуран-2-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ол

	2-бензил-5-(2-хлорфенэтил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ол
	6-хлор-3-(3,4-диоксо-2-(пентан-3-иламино)циклобут-1-ениламино)-2-гидрокси-N-метокси-N-метилбензолсульфамид
	(R)-3-гидрокси-N, N-диметил-4-(2-(1-(5-метилфуран-2-ил)пропиламино)-3,4-диоксициклобут-1-ениламино)пиколинамид
	(R)-3-(2-гидроксипиридин-3-иламино)-4-(1-(5-метилфуран-2-ил)пропиламино)циклобут-3-ен-1,2-дион
	(R)-3-(1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-4-(1-(5-метилфуран-2-ил)пропиламино)циклобут-3-ен-1,2-дион
	(R)-3-(1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-иламино)-4-(1-фенилпропиламино)циклобут-3-ен-1,2-дион
	(R)-3-(2-гидроксипиридин-3-иламино)-4-(1-фенилпропиламино)циклобут-3-ен-1,2-дион

	(R)-4-(3,4-диоксо-2-(1-фенилпропиламино)циклобут-1-ениламино)-3-гидрокси-N, N-диметилпиколинамид
	3-(2-(2-этил-2-фенилгидразинил)-3,4-диоксициклобут-1-ениламино)-2-гидрокси-N, N-диметилбензамид
	3-(2-(2,2-диэтилгидразинил)-3,4-диоксициклобут-1-ениламино)-2-гидрокси-N, N-диметилбензамид
	2-гидрокси-N, N-диметил-3-(2-((5-метилфуран-2-ил)(тетрагидро-2Н-руган-4-ил)метиламино)-3,4-диоксициклобут-1-ениламино)бензамид
	2-гидрокси-N, N-диметил-3-(2-((5-метилфуран-2-ил)(тетрагидро-2Н-тиопиран-4-ил)метиламино)-3,4-диоксициклобут-1-ениламино)бензамид
	2-гидрокси-N, N-диметил-3-(2-((5-метилфуран-2-ил)(тетрагидротиюфен-2-ил)метиламино)-3,4-диоксициклобут-1-ениламино)бензамид
	2-гидрокси-N, N-диметил-3-(2-((5-метилфуран-2-ил)((R)-тетрагидрофуран-2-ил)метиламино)-3,4-диоксициклобут-1-ениламино)бензамид

	3-(2-гидрокси-3-(4-метилпиперазин-1-илсульфонил)фениламино)-4-((S)-(5-метилфуран-2-ил)((R)-тетрагидротиофен-2-ил)метиламино)циклобут-3-ен-1,2-дион
	(R)-3-(2-гидрокси-3-(4-метилпиперазин-1-илсульфонил)фениламино)-4-((5-метилфуран-2-ил)(3-метилоксетан-3-ил)метиламино)циклобут-3-ен-1,2-дион
	(R)-2-гидрокси-N, N-диметил-3-(2-((5-метилфуран-2-ил)(3-метилоксетан-3-ил)метиламино)-3,4-диоксициклобут-1-ениламино)бензамид
	2-((5-(4-фторфенилкарбамоил)пиридин-2-илтио)метил)фенилбороновая кислота
	2-((5-(4-фторфенилкарбамоил)пиридин-2-илтио)метил)-4-(трифторметокси)фенилбороновая кислота

	2-((5-(4-фторфенилкарбамоил)пиридин-2-иламино)метил)-4-(трифторметокси)фенилбороновая кислота
	(S)-2-(4-(4-(трифторметил)тиазол-2-иламино)фенил)пропановая кислота
	(S)-2-(4-(4-(трифторметил)оксазол-2-иламино)фенил)пропановая кислота
	(R)-3-(2-гидрокси-3-(1-оксо-2,8-дiazаспиро[4,5]декан-8-карбонил)фениламино)-4-(1-(5-метилфуран-2-ил)пропиламино)циклобут-3-ен-1,2-дион
	3-(2-гидрокси-3-((S)-октагидропирроло[1,2-a]пиазин-2-карбонил)фениламино)-4-((R)-1-(5-метилфуран-2-ил)пропиламино)циклобут-3-ен-1,2-дион
	3-(2-хлор-3-фторфениламино)-4-(2-гидрокси-3-(1-оксо-2,8-дiazаспиро[4,5]декан-8-карбонил)фениламино)циклобут-3-ен-1,2-дион

	3-(4-хлор-3-(гексагидропирроло[1,2-а]пиразин-2(1Н)-илсульфонил)-2-гидроксифениламино)-4-((R)-1-(5-метилфуран-2-ил)пропиламино)циклобут-3-ен-1,2-дион
	3-(4-хлор-3-(гексагидропирроло[1,2-а]пиразин-2(1Н)-илсульфонил)-2-гидроксифениламино)-4-((R)-1-фенилпропиламино)циклобут-3-ен-1,2-дион
	3-(3-(гексагидропиразино[2,1-с][1,4]оксазин-8(1Н)-илсульфонил)-2-гидроксифениламино)-4-((R)-1-фенилпропиламино)циклобут-3-ен-1,2-дион
	3-(3-(8-азаспиро[4,5]декан-8-илсульфонил)-4-хлор-2-гидроксифениламино)-4-((R)-1-фенилпропиламино)циклобут-3-ен-1,2-дион
	1-(2-хлор-3-фторфенил)-3-(2-гидрокси-3-(октагидропиразино[2,1-с][1,4]оксазин-8-карбонил)фенил)мочевина
	1-(2,3-дихлорфенил)-3-(2-гидрокси-3-(октагидропирроло[1,2-а]пиразин-2-карбонил)фенил)мочевина

Дозирование CXCR-2 ингибитора

Вводимое количество CXCR-2 ингибитора, во-первых, будет зависеть от млекопитающего, подвергаемого лечению. В некоторых вариантах осуществления суточная доза обычно определяется лечащим врачом, при этом дозировка обычно варьируется в зависимости от возраста, пола, рациона, веса, общего состояния здоровья и реакции конкретного пациента, тяжести симптомов у пациента, точного показания или состояния, которое лечат, тяжести показания или состояния, которое лечат, времени

введения, способа введения, всасывания лекарственного средства, распределение состава, скорость выведения, комбинации лекарственных средств и усмотрения лечащего врача. Также способ введения варьируется в зависимости от состояния и его тяжести. Фармацевтическая композиция присутствует, в некоторых вариантах осуществления, в единичной лекарственной форме. В данной форме препарат разделяют на стандартные дозы, содержащие соответствующие количества активного компонента, например, эффективное количество для достижения желаемой цели. Определение надлежащей дозировки для конкретной ситуации находится в пределах компетенции специалистов в данной области техники. В некоторых вариантах осуществления при желании общую суточную дозу делят и вводят порциями в течение дня. Количество и частота введения будут регулироваться по решению лечащего врача с учетом таких факторов, как описано выше. Таким образом, количество фармацевтической композиции, которое вводят, варьируется в зависимости от обстоятельств. В некоторых случаях уровни доз ниже нижнего предела вышеупомянутого диапазона являются более чем достаточными, в то время как в других случаях применяют еще большие дозы, не вызывающие какого-либо вредного побочного эффекта, т.е., путем разделения данных больших доз на несколько малых доз для введения в течение дня. В комбинированных применениях, в которых соединение не является единственной терапией, можно вводить меньшие количества соединения и при этом иметь терапевтический или профилактический эффект.

В некоторых вариантах осуществления, способы включают введение от приблизительно 1 мг/день до приблизительно 1000 мг/день CXCR-2 ингибитора. В некоторых вариантах осуществления, способы включают введение от приблизительно 10 мг/день до приблизительно 1000 мг/день CXCR-2 ингибитора. В некоторых вариантах осуществления, способы включают введение от приблизительно 10 мг/день до приблизительно 500 мг/день CXCR-2 ингибитора. В некоторых вариантах осуществления, способы включают введение от приблизительно 100 мг/день до приблизительно 500 мг/день CXCR-2 ингибитора. В некоторых вариантах осуществления, способы включают введение от приблизительно 200 мг/день до приблизительно 500 мг/день CXCR-2 ингибитора. В некоторых вариантах осуществления, способы включают введение от приблизительно 300 мг/день до приблизительно 500 мг/день CXCR-2 ингибитора. В некоторых вариантах осуществления, способы включают введение от приблизительно 300 мг/день до приблизительно 400 мг/день CXCR-2 ингибитора.

В некоторых вариантах осуществления, способы включают введение приблизительно 10 мг/день, приблизительно 15 мг/день, приблизительно 20 мг/день, приблизительно 25 мг/день, приблизительно 30 мг/день, приблизительно 35 мг/день, приблизительно 40 мг/день, приблизительно 45 мг/день, приблизительно 50 мг/день, приблизительно 55 мг/день, приблизительно 60 мг/день, приблизительно 65 мг/день, приблизительно 70 мг/день, приблизительно 75 мг/день, приблизительно 80 мг/день, приблизительно 85 мг/день, приблизительно 90 мг/день, приблизительно 95 мг/день, приблизительно 100 мг/день, приблизительно 105 мг/день, приблизительно 110 мг/день,

Способы

Описанными в настоящем изобретении являются способы лечения субъекта, страдающего или рискующего пострадать от семейной средиземноморской лихорадки (FMF), которые включают введение субъекту терапевтически эффективного количества CXCR-2 ингибитора или его фармацевтически приемлемой соли.

Также описанными в настоящем изобретении являются способы предотвращения обострений у субъекта, имеющего диагноз семейной средиземноморской лихорадки (FMF), которые включают введение пациенту терапевтически эффективного количества CXCR-2 ингибитора или его фармацевтически приемлемой соли.

Семейная средиземноморская лихорадка (FMF)

Семейная средиземноморская лихорадка (FMF), также известная как семейный пароксизмальный полисерозит, периодический перитонит, рецидивирующий полисерозит, доброкачественный пароксизмальный перитонит, периодическая болезнь Реймана или синдром Реймана, болезнь Сигала-Каттана-Маму и периодическая болезнь Вольфа, представляет собой наследственное воспалительное заболевание. FMF представляет собой аутовоспалительное заболевание, вызванное мутациями в гене средиземноморской лихорадки, который кодирует 781-аминокислотный белок, называемый пирином. В то время как все этнические группы восприимчивы к FMF, он обычно встречается у людей средиземноморского происхождения, включая евреев-сефардов, евреев-мизрахи, евреев-ашкенази, армян, азербайджанцев, арабов, курдов, греков, турок, иранцев и итальянцев.

Пирин действует как внутриядерный регулятор транскрипции пептидов, участвующих в воспалении. Пирин регулирует воспалительный ответ, блокируя внутриклеточные сигнальные пути через ядерный фактор $\kappa\beta$ (NF- $\kappa\beta$) или каспазу 1. У пациентов с FMF отсутствует пириновая функция из-за мутированного MEFV, что приводит к избыточной секреции воспалительных цитокинов и приводит к гипервоспалительной реакции, характеризующейся обильной нейтрофильной инфильтрацией в брюшную, плевральную и суставную щели. Острые приступы FMF развиваются из-за рекрутирования и активации нейтрофилов на серозной и синовиальной поверхностях.

Неконтролируемые приступы FMF приводят к вторичному амилоидозу, который является основной причиной заболеваемости и смертности (из-за сердечного амилоидоза и почечной недостаточности).

Колхицин влияет на механику нейтрофилов и, тем самым, на подвижность в замкнутых пространствах, что имеет решающее значение при экстравазации нейтрофилов в ответ на воспалительные раздражители. Ингибиторы CXCR-2 блокируют перемещение нейтрофилов из костного мозга к определенному месту воспаления. В некоторых вариантах осуществления, у пациентов, не отвечающих на монотерапию колхицином, влияние как на рекрутирование, так и на экстравазацию нейтрофилов, снижает количество приступов (обострений) у пациентов с FMF.

FMF характеризуется спорадическими приступами или обострениями. Пациенты,

которые не контролируются, будут иметь по меньшей мере 1 обострение в месяц.

Существует семь типов атак (обострений). У 90% всех пациентов первый приступ случается до достижения 18-летнего возраста. Все они развиваются в течение 2-4 часов и длятся от 6 часов до 4 дней. Большинство приступов связано с лихорадкой.

1. Абдоминальные приступы, характеризующиеся болью в животе, поражают всю брюшную полость со всеми признаками перитонита (воспаления слизистой оболочки живота) и острой боли в животе по типу аппендицита. Сообщалось о неполных приступах с локальной болезненностью и нормальными анализами крови.

2. Суставные атаки в основном возникают в крупных суставах, особенно в ногах. Обычно поражается только один сустав. 75% всех больных FMF испытывают суставные приступы.

3. Приступы в грудной клетке включают плеврит (воспаление плевры) и перикардит (воспаление перикарда). Плеврит встречается у 40% больных и затрудняет дыхание или лежание, но перикардит встречается редко.

4. Мошоночные приступы из-за воспаления влагалищной оболочки.

5. Миалгия.

6. Эризипеллоид (кожная реакция на ногах, которая может имитировать целлюлит).

7. Лихорадка без каких-либо других перечисленных выше симптомов (25%). Лихорадка может быть единственным симптомом в детском возрасте. Она может колебаться от легкой лихорадки до 38-40 °С.

В некоторых вариантах осуществления, субъект, имеющий диагноз FMF, будет страдать от FMF обострений. В некоторых вариантах осуществления, FMF обострения включают лихорадку, боль в животе, боль в суставах, плеврит, перикардит, или любые их комбинации.

В некоторых вариантах осуществления, FMF обострение представляет собой острое FMF обострение. В некоторых вариантах осуществления, у субъекта уровень С-реактивного белка (СРБ) превышает 10 мг/л. В некоторых вариантах осуществления, субъект имеет уровень С-реактивного белка (СРБ) больше чем 20 мг/л. В некоторых вариантах осуществления, субъект имеет уровень С-реактивного белка (СРБ) больше чем 30 мг/л. В некоторых вариантах осуществления, субъект имеет уровень С-реактивного белка (СРБ) больше чем 40 мг/л. В некоторых вариантах осуществления, субъект имеет уровень С-реактивного белка (СРБ) больше чем 50 мг/л. В некоторых вариантах осуществления, субъект имеет уровень С-реактивного белка (СРБ) больше чем 60 мг/л. В некоторых вариантах осуществления, субъект имеет уровень С-реактивного белка (СРБ) больше чем 70 мг/л. В некоторых вариантах осуществления, субъект имеет уровень С-реактивного белка (СРБ) больше чем 80 мг/л. В некоторых вариантах осуществления, субъект имеет уровень С-реактивного белка (СРБ) больше чем 90 мг/л. В некоторых вариантах осуществления, субъект имеет уровень С-реактивного белка (СРБ) больше чем 100 мг/л. В некоторых вариантах осуществления, субъект имеет уровень С-реактивного белка (СРБ) от приблизительно 10 мг/л до приблизительно 1000 мг/л. В некоторых

вариантах осуществления, субъект имеет уровень С-реактивного белка (СРБ) от приблизительно 20 мг/л до приблизительно 1000 мг/л. В некоторых вариантах осуществления, субъект имеет уровень С-реактивного белка (СРБ) от приблизительно 30 мг/л до приблизительно 1000 мг/л. В некоторых вариантах осуществления, субъект имеет уровень С-реактивного белка (СРБ) от приблизительно 40 мг/л до приблизительно 1000 мг/л. В некоторых вариантах осуществления, субъект имеет уровень С-реактивного белка (СРБ) от приблизительно 50 мг/л до приблизительно 1000 мг/л. В некоторых вариантах осуществления, субъект имеет уровень С-реактивного белка (СРБ) от приблизительно 60 мг/л до приблизительно 1000 мг/л. В некоторых вариантах осуществления, субъект имеет уровень С-реактивного белка (СРБ) от приблизительно 70 мг/л до приблизительно 1000 мг/л. В некоторых вариантах осуществления, субъект имеет уровень С-реактивного белка (СРБ) от приблизительно 80 мг/л до приблизительно 1000 мг/л. В некоторых вариантах осуществления, субъект имеет уровень С-реактивного белка (СРБ) от приблизительно 90 мг/л до приблизительно 1000 мг/л. В некоторых вариантах осуществления, субъект имеет уровень С-реактивного белка (СРБ) от приблизительно 100 мг/л до приблизительно 1000 мг/л.

Комбинация

Описанными в настоящем изобретении являются комбинированные терапии, в которых любой из CXCR-2 ингибиторов, описанных в настоящем изобретении, или их фармацевтически приемлемые соли, вводят одновременно или последовательно с дополнительной терапией и/или агентом для лечения семейной средиземноморской лихорадки (FMF). В некоторых вариантах осуществления, CXCR-2 ингибитор или его фармацевтически приемлемую соль, вводят одновременно или последовательно с дополнительным агентом для предотвращения обострений у субъекта, имеющего диагноз FMF. В некоторых вариантах осуществления, CXCR-2 ингибитор или его фармацевтически приемлемые соли вводят одновременно или последовательно с колхицином. В некоторых вариантах осуществления, CXCR-2 ингибитор представляет собой соединение 1, 2 или 3, или их фармацевтически приемлемую соль. , CXCR-2 ингибитор представляет собой соединение 3 или его фармацевтически приемлемую соль.

Также описанными в настоящем изобретении являются способы лечения острых FMF обострений одновременным или последовательным введением нуждающемуся субъекту комбинация (i) колхицина или его фармацевтически приемлемой соли; и (ii) CXCR-2 ингибитора. В некоторых вариантах осуществления, комбинация представляет собой синергическую комбинацию. В некоторых вариантах осуществления, CXCR-2 ингибитор представляет собой одно из соединений, описанных в настоящем изобретении, или его фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах осуществления, CXCR-2 ингибитор представляет собой N-(2-((2,3-дифторбензил)тио)-6-(((2R,3R)-3,4-дигидроксипропан-2-ил)амино)пиримидин-4-ил)азетидин-1-сульфамид (соединение 1) или его фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах осуществления, CXCR-2 ингибитор представляет собой (R)-5-((2,3-дифторбензил)тио)-7-((1-гидроксипропан-2-

ил)амино)тиазоло[4,5-d]пиримидин-2(3H)-он (соединение 2) или его фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах осуществления, CXCR-2 ингибитор представляет собой N-(6-(((2R,3S)-3,4-дигидроксипутан-2-ил)окси)-2-((4-фторбензил)тио)пиримидин-4-ил)-3-метилазетидин-1-сульфамид (соединение 3) или его фармацевтически приемлемой соли.

Также описанными в настоящем изобретении являются способы предотвращения FMF обострений одновременным или последовательным введением нуждающемуся субъекту комбинация (i) колхицина или его фармацевтически приемлемой соли; и (ii) CXCR-2 ингибитора. В некоторых вариантах осуществления, комбинация представляет собой синергическую комбинацию. В некоторых вариантах осуществления, CXCR-2 ингибитор представляет собой одно из соединений, описанных в настоящем изобретении, или его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах осуществления, CXCR-2 ингибитор представляет собой N-(2-((2,3-дифторбензил)тио)-6-(((2R,3R)-3,4-дигидроксипутан-2-ил)амино)пиримидин-4-ил)азетидин-1-сульфамид (соединение 1) или его фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах осуществления, CXCR-2 ингибитор представляет собой (R)-5-((2,3-дифторбензил)тио)-7-((1-гидроксипропан-2-ил)амино)тиазоло[4,5-d]пиримидин-2(3H)-он (соединение 2) или его фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах осуществления, CXCR-2 ингибитор представляет собой N-(6-(((2R,3S)-3,4-дигидроксипутан-2-ил)окси)-2-((4-фторбензил)тио)пиримидин-4-ил)-3-метилазетидин-1-сульфамид (соединение 3) или его фармацевтически приемлемой соли.

Также описанными в настоящем изобретении являются способы снижения тяжести FMF обострения одновременным или последовательным введением нуждающемуся субъекту комбинация (i) колхицина или его фармацевтически приемлемой соли; и (ii) CXCR-2 ингибитора. В некоторых вариантах осуществления, комбинация представляет собой синергическую комбинацию. В некоторых вариантах осуществления, CXCR-2 ингибитор представляет собой одно из соединений, описанных в настоящем изобретении, или его фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах осуществления, CXCR-2 ингибитор представляет собой N-(2-((2,3-дифторбензил)тио)-6-(((2R,3R)-3,4-дигидроксипутан-2-ил)амино)пиримидин-4-ил)азетидин-1-сульфамид (соединение 1) или его фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах осуществления, CXCR-2 ингибитор представляет собой (R)-5-((2,3-дифторбензил)тио)-7-((1-гидроксипропан-2-ил)амино)тиазоло[4,5-d]пиримидин-2(3H)-он (соединение 2) или его фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах осуществления, CXCR-2 ингибитор представляет собой N-(6-(((2R,3S)-3,4-дигидроксипутан-2-ил)окси)-2-((4-фторбензил)тио)пиримидин-4-ил)-3-метилазетидин-1-сульфамид (соединение 3) или его фармацевтически приемлемую соль.

В некоторых вариантах осуществления, тяжесть FMF обострений снижают по сравнению с субъектом, которому вводят только колхицин. В некоторых вариантах осуществления, тяжесть FMF обострений снижают по сравнению с субъектом, которому

вводят только CXCR-2 ингибитор. В некоторых вариантах осуществления, тяжесть FMF обострений снижают по сравнению с субъектом, не получающим терапию. В некоторых вариантах осуществления, тяжесть обострений снижают по меньшей мере на приблизительно 10%. В некоторых вариантах осуществления, тяжесть обострений снижают по меньшей мере на приблизительно 20%. В некоторых вариантах осуществления, тяжесть обострений снижают по меньшей мере на приблизительно 30%. В некоторых вариантах осуществления, тяжесть обострений снижают по меньшей мере на приблизительно 40%. В некоторых вариантах осуществления, тяжесть обострений снижают по меньшей мере на приблизительно 50%. В некоторых вариантах осуществления, тяжесть обострений снижают по меньшей мере на приблизительно 60%. В некоторых вариантах осуществления, тяжесть обострений снижают по меньшей мере на приблизительно 70%. В некоторых вариантах осуществления, тяжесть обострений снижают по меньшей мере на приблизительно 80%. В некоторых вариантах осуществления, тяжесть обострений снижают по меньшей мере на приблизительно 90%. В некоторых вариантах осуществления, тяжесть обострений снижают по меньшей мере на приблизительно 99%.

Также описанными в настоящем изобретении являются способы снижения частоты возникновения FMF обострения одновременным или последовательным введением нуждающемуся субъекту комбинация (i) колхицина или его фармацевтически приемлемой соли; и (ii) CXCR-2 ингибитора. В некоторых вариантах осуществления, комбинация представляет собой синергическую комбинацию. В некоторых вариантах осуществления, CXCR-2 ингибитор представляет собой одно из соединений, описанных в настоящем изобретении, или его фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах осуществления, CXCR-2 ингибитор представляет собой N-(2-((2,3-дифторбензил)тио)-6-(((2R,3R)-3,4-дигидроксипутан-2-ил)амино)пиримидин-4-ил)азетидин-1-сульфамид (соединение 1) или его фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах осуществления, CXCR-2 ингибитор представляет собой (R)-5-((2,3-дифторбензил)тио)-7-((1-гидроксипропан-2-ил)амино)тиазоло[4,5-d]пиримидин-2(3H)-он (соединение 2) или его фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах осуществления, CXCR-2 ингибитор представляет собой N-(6-(((2R,3S)-3,4-дигидроксипутан-2-ил)окси)-2-((4-фторбензил)тио)пиримидин-4-ил)-3-метилазетидин-1-сульфамид (соединение 3) или его фармацевтически приемлемую соль.

В некоторых вариантах осуществления, частоту возникновения FMF обострений снижают по сравнению с субъектом, которому вводят только колхицин. В некоторых вариантах осуществления, частоту возникновения FMF обострений снижают по сравнению с субъектом, которому вводят только CXCR-2 ингибитор. В некоторых вариантах осуществления, частоту возникновения FMF обострений снижают по сравнению с субъектом, не получающим терапию. В некоторых вариантах осуществления, частоту возникновения обострений снижают по меньшей мере на приблизительно 10%. В некоторых вариантах осуществления, частоту возникновения обострений снижают по меньшей мере на приблизительно 20%. В некоторых вариантах осуществления, частоту

возникновения обострений снижают по меньшей мере на приблизительно 30%. В некоторых вариантах осуществления, частоту возникновения обострений снижают по меньшей мере на приблизительно 40%. В некоторых вариантах осуществления, частоту возникновения обострений снижают по меньшей мере на приблизительно 50%. В некоторых вариантах осуществления, частоту возникновения обострений снижают по меньшей мере на приблизительно 60%. В некоторых вариантах осуществления, частоту возникновения обострений снижают по меньшей мере на приблизительно 70%. В некоторых вариантах осуществления, частоту возникновения обострений снижают по меньшей мере на приблизительно 80%. В некоторых вариантах осуществления, частоту возникновения обострений снижают по меньшей мере на приблизительно 90%. В некоторых вариантах осуществления, частоту возникновения обострений снижают по меньшей мере на приблизительно 99%. В некоторых вариантах осуществления, частота возникновения обострений является меньшей чем 5 раза в месяц. В некоторых вариантах осуществления, частота возникновения обострений является меньшей чем 4 раза в месяц. В некоторых вариантах осуществления, частота возникновения обострений является меньшей чем 3 раза в месяц. В некоторых вариантах осуществления, частота возникновения обострений является меньшей чем два раза в месяц. В некоторых вариантах осуществления, частота возникновения обострений является меньшей чем один раз в месяц. В некоторых вариантах осуществления, частота возникновения обострений составляет один раз в два месяца. В некоторых вариантах осуществления, частота возникновения обострений один раз в три месяца. В некоторых вариантах осуществления, частота возникновения обострений один раз в четыре месяца.

Также описанными в настоящем изобретении являются способы повышения терапевтического индекса колхицина у субъекта одновременным или последовательным введением нуждающемуся субъекту комбинация (i) колхицина или его фармацевтически приемлемой соли; и (ii) CXCR-2 ингибитора. В некоторых вариантах осуществления, комбинация представляет собой синергическую комбинацию. В некоторых вариантах осуществления, CXCR-2 ингибитор представляет собой одно из соединений, описанных в настоящем изобретении, или его фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах осуществления, CXCR-2 ингибитор представляет собой N-(2-((2,3-дифторбензил)тио)-6-(((2R,3R)-3,4-дигидроксибутан-2-ил)амино)пиримидин-4-ил)азетидин-1-сульфамид (соединение 1) или его фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах осуществления, CXCR-2 ингибитор представляет собой (R)-5-((2,3-дифторбензил)тио)-7-((1-гидроксипропан-2-ил)амино)тиазоло[4,5-d]пиримидин-2(3H)-он (соединение 2) или его фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах осуществления, CXCR-2 ингибитор представляет собой N-(6-(((2R,3S)-3,4-дигидроксибутан-2-ил)окси)-2-((4-фторбензил)тио)пиримидин-4-ил)-3-метилазетидин-1-сульфамид (соединение 3) или его фармацевтически приемлемую соль.

Также описанными в настоящем изобретении являются способы профилактики и лечения FMF обострений у субъекта одновременным или последовательным введением

нуждающемуся субъекту комбинация (i) колхицина или его фармацевтически приемлемой соли; и (ii) CXCR-2 ингибитора. В некоторых вариантах осуществления, субъект представляет собой взрослого. В некоторых вариантах осуществления, комбинация представляет собой синергическую комбинацию. В некоторых вариантах осуществления, CXCR-2 ингибитор представляет собой одно из соединений, описанных в настоящем изобретении, или его фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах осуществления, CXCR-2 ингибитор представляет собой N-(2-((2,3-дифторбензил)тио)-6-(((2R,3R)-3,4-дигидроксипутан-2-ил)амино)пиримидин-4-ил)азетидин-1-сульфамид (соединение 1) или его фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах осуществления, CXCR-2 ингибитор представляет собой (R)-5-((2,3-дифторбензил)тио)-7-((1-гидроксипропан-2-ил)амино)тиазоло[4,5-d]пиримидин-2(3H)-он (соединение 2) или его фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах осуществления, CXCR-2 ингибитор представляет собой N-(6-(((2R,3S)-3,4-дигидроксипутан-2-ил)окси)-2-((4-фторбензил)тио)пиримидин-4-ил)-3-метилазетидин-1-сульфамид (соединение 3) или его фармацевтически приемлемую соль.

Также описанными в настоящем изобретении являются способы предотвращения или снижения случаев амилоидоза одновременным или последовательным введением нуждающемуся субъекту комбинация (i) колхицина или его фармацевтически приемлемой соли; и (ii) CXCR-2 ингибитора. В некоторых вариантах осуществления, комбинация представляет собой синергическую комбинацию. В некоторых вариантах осуществления, CXCR-2 ингибитор представляет собой одно из соединений, описанных в настоящем изобретении, или его фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах осуществления, CXCR-2 ингибитор представляет собой N-(2-((2,3-дифторбензил)тио)-6-(((2R,3R)-3,4-дигидроксипутан-2-ил)амино)пиримидин-4-ил)азетидин-1-сульфамид (соединение 1) или его фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах осуществления, CXCR-2 ингибитор представляет собой (R)-5-((2,3-дифторбензил)тио)-7-((1-гидроксипропан-2-ил)амино)тиазоло[4,5-d]пиримидин-2(3H)-он (соединение 2) или его фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах осуществления, CXCR-2 ингибитор представляет собой N-(6-(((2R,3S)-3,4-дигидроксипутан-2-ил)окси)-2-((4-фторбензил)тио)пиримидин-4-ил)-3-метилазетидин-1-сульфамид (соединение 3) или его фармацевтически приемлемую соль.

Синергия

В некоторых вариантах осуществления, введение комбинации колхицина и CXCR-2 ингибитора обеспечивает синергетический эффект. Как применяют в настоящем изобретении, термины “синергия”, “синергически”, “синергетический” или другие их грамматические эквиваленты относятся к комбинации способов лечения (например, колхицином и CXCR-2 ингибитором), которая является более эффективной, чем ожидаемые аддитивные эффекты любых двух или более отдельных способов лечения. Например, синергетический эффект комбинации терапий позволяет применять более низкие дозы одной или нескольких терапий и/или менее частое введение указанных

терапии субъекту. Возможность применения более низких доз терапии и/или менее частого введения терапии снижает токсичность, связанную с введением терапии субъекту, без снижения эффективности указанной терапии в профилактике, регулировании, лечении или облегчении данного заболевания, такого как FMF.

Кроме того, синергетический эффект может привести к повышению эффективности терапии при профилактике, регулировании, лечении или облегчении данного заболевания, такого как FMF. Синергетические эффекты комбинации терапий позволяет избежать или уменьшить неблагоприятные или нежелательные побочные эффекты, связанные с применением любой отдельной терапии. «Синергия», «синергизм» или «синергический» эффект комбинации может быть определен в настоящем изобретении способом Chou et al., и/или Clarke et al. См. Ting-Chao Chou, *Theoretical Basis, Experimental Design, and Computerized Simulation of Synergism and Antagonism in Drug Combination Studies*, *Pharmacol Rev* 58:621-681 (2006), и Clarke et al., *Issues in experimental design and endpoint analysis in the study of experimental cytotoxic agents in vivo in breast cancer and other models*, *Breast Cancer Research and Treatment* 46:255-278 (1997), которые включены посредством ссылки для определения «синергии», «синергизма» или «синергетического» эффекта комбинации.

В некоторых вариантах осуществления, совместное введение CXCR-2 ингибитора, такого как соединение 3, или его фармацевтически приемлемых солей, приводит к необходимости меньшей дозы второго активного агента (например, колхицин). В некоторых вариантах осуществления, совместное введение второго активного агента (например, колхицина) и CXCR-2 ингибитора, такого как соединение 3 или его фармацевтически приемлемые соли, приводит к необходимости меньшей дозы CXCR-2 ингибитора, такого как соединение 3 или его фармацевтически приемлемые соли, для лечения заболевания или расстройства. В некоторых вариантах осуществления, совместное введение CXCR-2 ингибитора, такого как соединение 3 или его фармацевтически приемлемых солей, приводит к необходимости меньшей дозы колхицина для лечения или предотвращения FMF приступа. В некоторых вариантах осуществления, совместное введение CXCR-2 ингибитора, такого как соединение 3 или его фармацевтически приемлемых солей, приводит к необходимости меньшей дозы колхицина для лечения или предотвращения FMF приступа. В некоторых вариантах осуществления, меньшая доза колхицина и/или CXCR-2 ингибитора представляет собой субтерапевтически эффективное количество.

Трудно предсказать эффект многих комбинированных терапий. Например, некоторые лекарственные средства взаимодействуют друг с другом, снижая терапевтическую эффективность или вызывая нежелательные побочные эффекты. Данные лекарственные препараты обычно классифицируются как обладающие антагонистическим эффектом. Другие комбинации лекарственных средств проявляют свою терапевтическую эффективность как сумма отдельных лекарственных средств. Данные комбинации классифицируются как имеющие аддитивный эффект. Другие комбинации лекарственных средств дают терапевтический индекс, превышающий сумму отдельных лекарственных

средств. Они относятся к категории обладающих синергетическим эффектом.

Комбинированная терапия, имеющая синергетический эффект, является весьма желательной по многим причинам. В некоторых случаях каждый компонент синергической терапии применяют в количестве меньшем, чем терапевтическое количество каждого отдельного препарата при монотерапии (т.е., введении одного препарата). Более того, риск и/или тяжесть побочных эффектов можно значительно снизить, уменьшив количество каждого лекарственного средства. Кроме того, комбинированная терапия может значительно повысить общую эффективность лечения.

Синергические действия комбинированной терапии являются особенно полезными при лечении, когда побочные эффекты являются экстремальными или тяжелыми, и/или когда эффективность монотерапии меньше желаемой.

Дополнительный комбинированный агент

В некоторых вариантах осуществления, способы описанных в настоящем изобретении дополнительно включают введение дополнительного терапевтического агента (третьего агента). В некоторых вариантах осуществления, третий агент представляет собой IL-1 агент. В некоторых вариантах осуществления, третий агент представляет собой канакинумаб. Канакинумаб представляет собой полностью человеческое моноклональное антитело против IL-1 β , разработанное для лечения различных воспалительных заболеваний. Оно связывается с IL-1 β в кровотоке и блокирует его взаимодействие с рецептором IL-1, нейтрализуя его активность, но не мешает сигналу IL-1. В некоторых вариантах осуществления третий агент представляет собой НПВП (такой как диклофенак). В некоторых вариантах осуществления третий агент представляет собой анакинру. В некоторых вариантах осуществления третий агент представляет собой дапсон.

В некоторых вариантах осуществления, третий агент представляет собой IL-17 ингибитор. Примеры IL-17 ингибиторов включают, но не ограничиваются, секукинумаб, бродалумаб и иксекизумаб.

В некоторых вариантах осуществления, третий агент представляет собой IL-23 ингибитор. Примеры IL-23 ингибиторов включают, но не ограничиваются, гуселкумаб, устекинумаб, тильдракизумаб и рисканкизумаб.

В некоторых вариантах осуществления, третий агент представляет собой IL-36 ингибитор. Примеры IL-36 ингибиторов включают, но не ограничиваются, BI 655130 и ANB019.

В некоторых вариантах осуществления, третий агент представляет собой ингибитор NLRP3 инфламмасомы. Примеры ингибиторов NLRP3 инфламмасомы включают, но не ограничиваются, глибурид, CAS16673-34-0, JC124, FC11A-2, партенолид, VX-740, VX-765, Bay 11-7082, BHB NLRP3, MCC950, MNS NLRP3, CY-09, траниласт, OLT1177 и оридонин.

В некоторых вариантах осуществления, третий агент представляет собой ингибитор каспазы-1.

Фармацевтические композиции

Соединение, формы соединений и композиции, описанные в настоящем

изобретении, вводят либо отдельно, либо в комбинации с фармацевтически приемлемыми адъювантами, носителями, эксципиентами или разбавителями в фармацевтической композиции в соответствии со стандартной фармацевтической практикой.

Описанными в настоящем изобретении в некоторых вариантах осуществления являются фармацевтические композиции, содержащие CXCR-2 ингибитор, такой как любое из соединений, описанных в настоящем изобретении, или его фармацевтически приемлемую соль в сочетании с фармацевтически приемлемым адъювантом, разбавителем или носителем. В некоторых вариантах осуществления, CXCR-2 ингибитор представляет собой N-(2-((2,3-дифторбензил)тио)-6-(((2R,3R)-3,4-дигидроксибутан-2-ил)амино)пиримидин-4-ил)азетидин-1-сульфамид (соединение 1) или его фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах осуществления, CXCR-2 ингибитор представляет собой (R)-5-((2,3-дифторбензил)тио)-7-((1-гидроксипропан-2-ил)амино)тиазоло[4,5-d]пиримидин-2(3H)-он (соединение 2) или его фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах осуществления, CXCR-2 ингибитор представляет собой N-(6-(((2R,3S)-3,4-дигидроксибутан-2-ил)окси)-2-((4-фторбензил)тио)пиримидин-4-ил)-3-метилазетидин-1-сульфамид (соединение 3) или его фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах осуществления, фармацевтические композиции дополнительно содержат колхицин.

Также описанными в настоящем изобретении в некоторых вариантах осуществления являются фармацевтические композиции, содержащие колхицин и CXCR-2 ингибитор в сочетании с фармацевтически приемлемым адъювантом, разбавителем или носителем. Также описанными в настоящем изобретении являются фармацевтические композиции, содержащие терапевтически эффективное количество колхицина и терапевтически эффективное количество CXCR-2 ингибитора. Также описанными в настоящем изобретении являются фармацевтические композиции, содержащие субтерапевтически эффективное количество колхицина и субтерапевтически эффективное количество CXCR-2 ингибитора. В некоторых вариантах осуществления, фармацевтические композиции содержат комбинацию с фиксированной дозой. В некоторых вариантах осуществления, фармацевтические композиции содержат от приблизительно 0,1 мг до приблизительно 3,0 мг колхицина; и CXCR-2 ингибитор. В некоторых вариантах осуществления, фармацевтические композиции содержат приблизительно 0,1 мг, приблизительно 0,2 мг, приблизительно 0,3 мг, приблизительно 0,4 мг, приблизительно 0,5 мг, приблизительно 0,6 мг, приблизительно 0,7 мг, приблизительно 0,8 мг, приблизительно 0,9 мг, приблизительно 1,0 мг, приблизительно 1,1 мг, приблизительно 1,2 мг, приблизительно 1,3 мг, приблизительно 1,4 мг, приблизительно 1,5 мг, приблизительно 1,6 мг, приблизительно 1,7 мг, приблизительно 1,8 мг, приблизительно 1,9 мг, приблизительно 2,0 мг, приблизительно 2,1 мг, приблизительно 2,2 мг, приблизительно 2,3 мг, приблизительно 2,4 мг, приблизительно 2,5 мг, приблизительно 2,6 мг, приблизительно 2,7 мг, приблизительно 2,8 мг, приблизительно 2,9 мг или приблизительно 3,0 мг колхицина; и CXCR-2 ингибитор. В некоторых вариантах осуществления, фармацевтические композиции содержат от

приблизительно 0,1 мг до приблизительно 0,6 мг колхицина; и CXCR-2 ингибитор. В некоторых вариантах осуществления, фармацевтические композиции содержат от приблизительно 0,1 мг до приблизительно 1,0 мг колхицина; и CXCR-2 ингибитор. В некоторых вариантах осуществления, фармацевтические композиции содержат от приблизительно 0,5 мг до приблизительно 2,4 мг колхицина; и CXCR-2 ингибитор. В некоторых вариантах осуществления, фармацевтические композиции содержат от приблизительно 1,2 мг до приблизительно 2,4 мг колхицина; и CXCR-2 ингибитор. В некоторых вариантах осуществления, фармацевтические композиции содержат от приблизительно 0,6 мг до приблизительно 1,2 мг колхицина; и CXCR-2 ингибитор.

В некоторых вариантах осуществления, фармацевтические композиции дополнительно содержат фармацевтически приемлемый разбавитель или носитель.

В некоторых вариантах осуществления, CXCR-2 ингибитор представляет собой одно из соединений, описанных в настоящем изобретении, или его фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах осуществления, CXCR-2 ингибитор представляет собой N-(2-((2,3-дифторбензил)тио)-6-(((2R,3R)-3,4-дигидроксибутан-2-ил)амино)пиримидин-4-ил)азетидин-1-сульфамид (соединение 1) или его фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах осуществления, CXCR-2 ингибитор представляет собой (R)-5-((2,3-дифторбензил)тио)-7-((1-гидроксипропан-2-ил)амино)тиазоло[4,5-d]пиримидин-2(3H)-он (соединение 2) или его фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах осуществления, CXCR-2 ингибитор представляет собой N-(6-(((2R,3S)-3,4-дигидроксибутан-2-ил)окси)-2-((4-фторбензил)тио)пиримидин-4-ил)-3-метилазетидин-1-сульфамид (соединение 3) или его фармацевтически приемлемой соли.

Также описанными в настоящем изобретении являются способ получения фармацевтической композиции настоящего изобретения, который включает смешение CXCR-2 ингибитора (например, 4) или его фармацевтически приемлемых солей с фармацевтически приемлемым адьювантом, разбавителем или носителем. В некоторых вариантах осуществления, фармацевтические композиции вводят местно (например, в легкое и/или воздушные пути или на кожу) в виде растворов, суспензий, гептафторалкановых аэрозолей и составов в виде сухих порошков; или системно, например пероральным введением в виде таблеток, капсул, сиропов, растворов, суспензий, порошков или гранул, или парентеральным введением в виде растворов или суспензий, или подкожным введением или ректальным введением в виде суппозиторий или трансдермально. В некоторых вариантах осуществления, соединение 3 или его фармацевтически приемлемые соли вводят перорально. В некоторых вариантах осуществления, фармацевтическую композицию формулируют для отсроченного высвобождения или пролонгированного высвобождения.

Способы введения

Соединение, формы соединений и композиции, описанные в настоящем изобретении, вводятся либо отдельно, либо в комбинации с фармацевтически

приемлемыми адъювантами, носителями, эксципиентами или разбавителями в фармацевтической композиции в соответствии со стандартной фармацевтической практикой.

Фармацевтические композиции, описанные в настоящем изобретении, присутствуют, например, в форме, пригодной для перорального введения, такой как таблетка, капсула, пилюля, порошок, составы пролонгированного действия, раствор, суспензия, для парентерального введения в виде стерильного раствора, суспензии или эмульсии, для местного введения в виде мази или крема или для ректального введения в виде суппозитория. Фармацевтическая композиция в некоторых вариантах осуществления представляет собой стандартные лекарственные формы, подходящие для однократного введения точных доз. Фармацевтические композиции содержат соединения или форму соединения, описанные в настоящем описании, в качестве активного ингредиента, и общепринятый фармацевтический носитель или эксципиент. В некоторых вариантах осуществления данные композиции включают другие или дополнительные лекарственные или фармацевтические агенты, носители, адъюванты и т.д.

Фармацевтические композиции удобно предоставлять в стандартной лекарственной форме. В некоторых вариантах осуществления их получают с определенным количеством активного соединения любым из способов, хорошо известных или очевидных для специалистов в области фармацевтики.

Наборы

Соединения, формы соединений, композиции и способы, описанные в настоящем изобретении, обеспечивают наборы для лечения заболеваний и расстройств, таких как заболевания или расстройства, описанные в настоящем изобретении. Данные наборы содержат соединение, форму соединения, соединения, формы соединений или состав, описанные в настоящем изобретении, в контейнере и, необязательно, инструкции, обучающие применению набора в соответствии с различными способами и подходами, описанными в настоящем изобретении. Данные наборы, в некоторых вариантах осуществления, также включают информацию, такую как ссылки на научную литературу, материалы-вкладыши, результаты клинических испытаний и/или их резюме и т.п., которые указывают или устанавливают активность и/или преимущества композиции, и/или которые описывают дозирование, введение, побочные эффекты, лекарственные взаимодействия или другую информацию, полезную для поставщика медицинских услуг. Данная информация может быть основана на результатах различных исследований, например, исследований на экспериментальных животных с применением моделей *in vivo* и исследований, основанных на клинических испытаниях на людях. Наборы, описанные в настоящем изобретении, предоставляются, продаются и/или рекламируются поставщикам медицинских услуг, включая врачей, медсестер, фармацевтов, должностных лиц, составляющих фармацевтические справочники, и подобных. Наборы также в некоторых вариантах осуществления продаются непосредственно потребителю.

Описанными в настоящем изобретении являются композиции или наборы,

содержащие CXCR-2 ингибитор, такой как любое из соединений, описанных в настоящем изобретении, или его фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах осуществления, CXCR-2 ингибитор представляет собой N-(6-(((2R,3S)-3,4-дигидроксипутан-2-ил)окси)-2-((4-фторбензил)тио)пиримидин-4-ил)-3-метилазетидин-1-сульфамид (соединение 3) или его фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах осуществления, наборы дополнительно содержат колхицин.

Описанными в настоящем изобретении являются композиции или наборы для лечения субъекта, имеющего диагноз семейной средиземноморской лихорадки (FMF), содержащие CXCR-2 ингибитор, такой как любое из соединений, описанных в настоящем изобретении, и инструкции по введению CXCR-2 ингибитора для лечения или предотвращения обострений семейной средиземноморской лихорадки (FMF). В некоторых вариантах осуществления, CXCR-2 ингибитор представляет собой N-(6-(((2R,3S)-3,4-дигидроксипутан-2-ил)окси)-2-((4-фторбензил)тио)пиримидин-4-ил)-3-метилазетидин-1-сульфамид (соединение 3) или его фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах осуществления, наборы дополнительно содержат колхицин.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к композициям или наборам, содержащим CXCR-2 ингибитор, двойной пластиковый пакет из полиэтилена низкой плотности и контейнер из полиэтилена высокой плотности. В дополнительных вариантах осуществления композиция или набор дополнительно содержат пакет из фольги (например, безводный пакет из фольги, такой как термосвариваемый безводный пакет из фольги). В некоторых вариантах осуществления композиция или набор дополнительно содержат влагопоглотитель; в еще других вариантах осуществления осушитель не требуется и/или не присутствует. В некоторых случаях данная упаковка улучшает стабильность ингибитора CXCR-2.

В некоторых вариантах осуществления, соединения, формы соединений и фармацевтические композиции, описанные в настоящем изобретении, применяют для диагностики и в качестве исследовательских реагентов. Например, в некоторых вариантах осуществления, соединения, формы соединений и фармацевтические композиции, отдельно или в сочетании с другими соединениями применяют в качестве инструментов в дифференциальном и/или комбинаторном анализе для выяснения паттернов экспрессии генов, экспрессируемых в клетках и тканях. В качестве одного неограничивающего примера паттерны экспрессии в клетках или тканях, обработанных одним или несколькими соединениями, сравнивают с контрольными клетками или тканями, не обработанными соединениями, и полученные паттерны анализируют на предмет различных уровней экспрессии генов, поскольку они относятся, например, к связанному с заболеванием сигнальному пути, клеточной локализации, уровню экспрессии, размеру, структуре или функции исследуемых генов. Данные анализы проводят на стимулированных или нестимулированных клетках и в присутствии или в отсутствие других соединений, влияющих на характер экспрессии.

Примеры

Следующие примеры дополнительно иллюстрируют настоящее изобретение, но их не следует рассматривать как ограничивающие каким-либо образом его объем. В частности, условия обработки приведены просто в качестве примера и могут быть легко изменены специалистом в данной области техники.

Все способы, описанные в настоящем изобретении, можно проводить в подходящем порядке, если иное не указано в настоящем изобретении или иным образом явно не противоречит контексту. Применение любых и всех примеров или иллюстративного языка (например, «такой как»), представленных в настоящем изобретении, предназначено только для лучшего освещения изобретения и не налагает ограничения на объем изобретения, если не заявлено иное. Если не указано иное, применяемые в настоящем изобретении технические и научные термины имеют то же значение, которое обычно понимается специалистом в области техники, к которой относится настоящее изобретение.

Варианты осуществления настоящего изобретения описаны в настоящем изобретении. Специалистам в данной области техники после прочтения вышеприведенного описания могут стать очевидны варианты данных вариантов осуществления. Изобретатели ожидают, что квалифицированные специалисты будут применять данные варианты по мере необходимости, и изобретатели предполагают, что изобретение будет реализовано на практике иначе, чем конкретно описано в настоящем изобретении. Соответственно, настоящее изобретение включает все модификации и эквиваленты предмета изобретения, приведенного в настоящем изобретении. Более того, любое сочетание вышеописанных элементов во всех их возможных вариациях охватывается изобретением, если иное не указано в настоящем изобретении или иным образом явно не противоречит контексту.

Пример 1: рандомизированное, двойное слепое исследование 2 фазы с контролем плацебо для оценки эффективности и безопасности соединения 3 для субъектов с семейной средиземноморской лихорадкой, для которых требуются большие дозы колхицина

Целью данного исследования является изучение безопасности и эффективности соединения 3 для субъектов, у которых сохраняется активная FMF, несмотря на прием колхицина в дозах от 1,0 мг/день до 1,2 мг/день. В данном исследовании будет сравниваться добавление соединения 3 с увеличением дозы колхицина свыше 1,0 мг в день, чтобы определить, какое лечение приводит к облегчению симптомов и меньшему количеству побочных эффектов. Нарушение хемотаксиса нейтрофилов в сочетании с колхицином может улучшить клинические исходы у пациентов с FMF, не реагирующих на колхицин в дозах менее 1,0 мг. Поскольку известны побочные эффекты при более высоких дозах (>1,2 мг) колхицина, данное исследование будет направлено на оценку того, облегчает ли добавление соединения 3 вместо более высоких доз колхицина симптомы активного обострения FMF без побочных эффектов, связанных с более высокими дозами колхицина. В дополнение либо к соединению 3, либо к дополнительной дозе колхицина все субъекты продолжают принимать свою предыдущую дозу колхицина по меньшей мере от 1,0 до 1,2 мг один раз в день в течение 24-недельного периода лечения.

Цели и конечные точки данного исследования обобщены в таблице ниже:

Цели	Конечные точки
Первичная	
Сравнить эффективность комбинированной терапии колхицином/соединением 3 по сравнению с высокими дозами колхицина у субъектов с активной FMF.	Сравнение времени до следующего приступа после разрешения индексного приступа
Вторичная	
Оценить влияние соединения 3 на вторичные показатели эффективности по сравнению с колхицином.	среднее количество приступов за 4 недели доля субъектов с <1 FMF приступом за 4 недели Доля субъектов с общей оценкой заболевания врачом (PGA) <2 Доля субъектов с с-реактивным белком (CRP) < 10 мг/л Доля субъектов с сывороточным амилоидом < 10 мг/л
Оценить безопасность соединения 3 в данной популяции	Частота нежелательных явлений, возникших после лечения (НЯВЛ), и серьезных НЯВЛ (СНЯ)
Экспериментальные	
Оценить влияние соединения 3 на экспериментальные показатели эффективности	Доля субъектов с разрешением индексного приступа (приступ, требуемый для рандомизации) к 15 дню Доля субъектов, у которых нет приступов во время визита на 24 неделе Изменение по сравнению с исходным уровнем в Показатели активности аутовоспалительного заболевания (AIDAI) общей оценке активности заболевания пациентом (PPGA) короткой форме медицинского обследования с 36 пунктами (SF-36)

Цели	Конечные точки
	шкале инвалидности Шихана (SDS)
Оценить безопасность соединения 3 по другим показателям безопасности и переносимости	Изменение по сравнению с исходным уровнем клинико-лабораторных параметров, параметров ЭКГ и показателей жизнедеятельности
Оценить фармакокинетику (ФК) соединения 3	Концентрации соединения 3 и его метаболитов в плазме, если применимо
Оцените фармакодинамику (ФД) соединения 3 в данной популяции	Изменения по сравнению с исходным уровнем биомаркеров и цитокинов, измеренных в образцах крови

Схема исследования представлена на фигуре 1. Это представляет собой двойное слепое, плацебо-контролируемое, рандомизированное исследование 2 фазы, целью которого является оценка перорального введения соединения 3 взрослым субъектам с активной FMF (по меньшей мере 1 приступ в 2 месяца), несмотря на то, что они принимали от 1,0 до 1,2 мг/день колхицина. Исследование состоит из периода скрининга/наблюдения, периода лечения и периода наблюдения. После подписания формы информированного согласия (ICF) субъектов наблюдают и проверяют на соответствие критериям участия в исследовании в течение от менее 4 недель до вплоть 8 недель.

В День 1 (исходный визит) подходящих субъектов, которые также соответствуют критериям включения в рандомизацию, рандомизируют 1:1 для получения двойного слепого исследования терапии в течение 24 недель (критерии рандомизации: 1. острая вспышка FMF, характеризующаяся воспалением, и серозит, длящийся приблизительно от 12 до 72 часов до рандомизации, и 2. СРБ > 10 мг/л (нормальный диапазон СРБ ≤ 10 мг/л). Исследуемая терапия состоит из соединения 3 400 мг (один раз в день) и колхицина 0,5 мг или колхицина 0,6 мг один раз в день. Кроме того, все субъекты продолжают принимать свою предыдущую дозу колхицина по меньшей мере от 1,0 до 1,2 мг один раз в день в течение 24-недельного периода лечения.

После начала исследования терапии в день 1 субъекты возвращаются в клинику и оцениваются, как указано в таблице ниже:

	Период скрининга/наблюдения	Период лечения					Незапланированный визит*	наблюдение после проведения лечения	Примечания
Неделя исследования	От -8 до -1	Исходная точка/день 1	4	8	16	24			Конец лечения (ЕОТ); ранее прекращение (ЕТ) *дополнительна

ое явление										
Сопутствующие лекарственные средства		X	X	X	X	X		X	X	
Жизненно важные признаки	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
12- канальный электрокардио- граф на спине	X	X	X		X	X		X	X	электрокардио- грамма (ЭКГ)
Оценка эффективности										
Оценка вспышек/при- ступов	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Общая оценка врачом активности заболевания	X	X	X	X	X	X		X	X	
Индекс активности аутовоспалит- ельных заболеваний (AIDAI)	X	X	X	X	X	X		X	X	
Глобальная оценка активности заболевания пациентом	X	X	X	X	X	X		X	X	
Оценка спасательной				X	X					

терапии										
SF-36		X				X		X	X	Краткое обследование здоровья из 36 пунктов (SF-36)
шкала инвалидности и Шихана (SDS)	X	X		X		X		X	X	
Клинические лабораторные оценки										
Лаборатория по безопасности	X	X	X	X	X	X		X	X	включает гематологию, химию сыворотки и анализ мочи
C-реактивный белок	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Сывороточный амилоид А	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
биомаркеры		X	X	X	X	X		X	X	
Фармакокинетика										
Образец сыворотки для концентрации и соединения		X	X	X	X	X		X	X	Blood samples for sparse фармакокинетика собрана перед приемом

Субъекты, которые навсегда прекращают исследуемое лечение и продолжают участвовать в исследовании, завершают посещение досрочного прекращения (ЕТ) во время прекращения исследуемого лечения, а затем завершают оставшиеся визиты в рамках исследования. При последующих посещениях все процедуры исследования завершаются, за исключением выдачи/возврата и учета исследуемого лечения. Субъектов, которые выходят из исследования, независимо от причины, просят вернуться в клинику для завершения посещения ЕТ. Всех субъектов, которые продолжают получать исследуемое лечение до и включая неделю 24, просят вернуться для последующего визита примерно

через 4 недели после приема последней дозы исследуемого препарата для оценки безопасности.

Исследуемое лечение вводят согласно таблице ниже:

Название исследовательского продукта	Активный ингредиент: соединение 3	Контроль: Колхицин
Формулирование дозы		Соответствие таблеткам, содержащим колхицин вместо соединений 3
Содержание (содержания) единичной дозы	400 мг на таблетку соединения 3 200 мг пер таблетку соединения 3	Колхицин 0,5 мг или Колхицин 0,6 мг
Режим дозирования	1 таблетку один раз в день	1 таблетку один раз в день
путь введения и инструкции	пероральный. В первый день группа клинического исследования инструктирует субъекта, как применять исследуемое лечение	
снабжение	Исследуемое лечение обеспечивается сайту централизованно спонсором или назначенным представителем.	
упаковка	таблетки соединения 3 и колхицина поставляются в бутылках.	
Маркировка	Текст на этикетке как минимум включает номер протокола, номер партии, условия хранения, имя спонсора и адрес. Этикетки соответствуют местным нормативным требованиям для исследуемых терапий. На этикетке указано, что соединение 3 показано для лечения обострений FMF у пациентов, у которых не наблюдается облегчения симптомов при дозе колхицина 1,0 или 1,2 мг, или у которых наблюдаются значительные побочные эффекты при дозе более 1,2 мг. колхицина.	

Абсолютные и относительные результаты подсчета нейтрофилов и лейкоцитов сообщаются соответствующим исследователям только в том случае, если $ANC < 1,8 \times 10^9/\text{л}$, и в данном случае принимаются немедленные меры. Результаты повторного тестирования сообщаются исследователям, которые следят за нейтропенией и частотой инфекций у субъектов, имеющих результаты абсолютного числа нейтрофилов $< 1,0 \times 10^9/\text{л}$. За

нейтропению следует разрешение. Стадии по подсчету нейтрофилов суммированы на фигуре 2.

Прерывание дозирования исследуемого лечения предпринимается для подтвержденных результатов $ANC < 1,0 \times 10^9/\text{л}$. Как только результат ANC превышает $1,8 \times 10^9/\text{л}$, субъекты повторно начинают слепое исследование путем снижения дозы исследуемого лечения следующим образом: субъекты, принимающие колхицин (1 таблетка), будут получать колхицин (1 таблетка); субъекты, принимающие соединение 3 400 мг (1 таблетка), будут получать соединение 3 в дозе 200 мг (1 таблетка соединения 3 200 мг). Субъектов просят сделать незапланированный визит после снижения дозы, чтобы собрать образцы крови для оценки безопасности и концентрации в плазме, если это возможно. Для субъектов, которые уже выполнили снижение дозы: если у субъекта наблюдается еще один случай результатов $ANC < 1,0 \times 10^9/\text{л}$, он прерывает дозирование на оставшуюся часть исследования.

Проведенные клинические лабораторные тесты обобщены в таблице ниже:

Лабораторное тестирование	Включенные тесты
гематология	aPTT, HCT, Hgb, INR, MCH, MCHC, MCV, MPV, PLT, PT, RBC, WBC и дифференциалы (нейтрофилы, лимфоциты, моноциты, эозинофилы, базофилы относительные и абсолютные)
биохимия	альбумин, щелочная фосфатаза, АЛТ, АСТ, хлориды, холестерин (не натощак), креатинин (ферментативный), ГГТ, уровень глюкозы не натощак, вч-СРБ, ЛДГ, калий, натрий, общий билирубин, триглицериды, азот мочевины крови (АМК), мочева кислота
Анализ мочи	Анализ с помощью шупа и микроскопический анализ
Тест мочи на беременность	для WOCBP (каждый визит, за исключением скрининга)
Лабораторные тесты, требуемые только при скрининге	FSH уровни для женщин, у которых менструация прекратилась менее чем на 12 месяцев без альтернативной медицинской причины β-hCG для WOCBP (только скрининг) тест на туберкулез (PPD или QuantiFERON-TB Gold) серология (ВГБ [HBsAg, анти-HBc], ВГС, ВИЧ) Злоупотребление наркотиками (амфетамины, метамфетамины, кокаин и фенциклидин)
Дополнительные	С-реактивный белок (CRP) местной лабораторией

лабораторные тесты	Сывороточный амилоид А (SAA) центральной лабораторией
--------------------	---

Сокращения: АЛТ, аланинаминотрансфераза; анти-НВс, антитело к ядерному антигену гепатита В; аЧТВ, активированное частичное тромбопластиновое время; АСТ, аспартатаминотрансфераза; β -ХГЧ, β -хорионический гонадотропин человека; АМК, азот мочевины крови; ФСГ, фолликулостимулирующий гормон; ГГТ, гамма-глутамилтрансфераза; НВsAg, поверхностные антигены гепатита В; ВГВ, вирус гепатита В; НСТ, гематокрит; ВГС, вирус гепатита С; Hgb, гемоглобин; ВИЧ, вирус иммунодефицита человека; hs-CRP, высокочувствительный С-реактивный белок; МНО, международное нормализованное отношение; ЛДГ, лактатдегидрогеназа; СКГ, средний корпускулярный гемоглобин; СККГ, средняя концентрация корпускулярного гемоглобина; СКО, средний корпускулярный объем; СОТ, средний объем тромбоцитов; PLT, тромбоциты; ОБП, очищенное белковое производное; ПВ, протромбиновое время; RBC, эритроциты (количество); WBC, лейкоциты (количество); WOCBP, женщины детородного возраста.

Образцы крови собирают для измерения концентраций в плазме соединения 3 и его метаболитов, если применимо, как указано в таблице ниже:

Момент времени	доза	время	ФЕ сбор	Окно времени ФК сбора
1 день/исходный день	утро	преддоза	X	-1 час
		2 часа после дозы	X	± 10 минут
24 неделя	утро	преддоза	X	-1 час
		2 час после дозы	X	$\pm$ минут
ЕТ/ незапланированный визит в любое время после исходного дня	нет	Любое время	X	
сокращения: ЕТ, визит досрочного прекращения участия в исследовании				

ФК образцы анализируют валидированным способом; для метаболитов образцы анализируются с помощью подходящего(ых) способа (способов). Образцы применяют для профилирования метаболитов или разработки и проверки биоаналитических способов. Образцы также применяют для измерения концентрации колхицина.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения семейной средиземноморской лихорадки (FMF) у нуждающегося субъекта, включающий введение субъекту комбинация:
 - (i) колхицина или его фармацевтически приемлемой соли; и
 - (ii) CXCR-2 ингибитора или его фармацевтически приемлемой соли.
2. Способ предотвращения обострений семейной средиземноморской лихорадки (FMF) у субъекта, имеющего диагноз FMF, включающий введение субъекту комбинация:
 - (i) колхицина или его фармацевтически приемлемой соли; и
 - (ii) CXCR-2 ингибитора или его фармацевтически приемлемой соли.
3. Способ лечения острых обострений семейной средиземноморской лихорадки (FMF) у субъекта, имеющего диагноз FMF, включающий введение субъекту комбинация:
 - (i) колхицина или его фармацевтически приемлемой соли; и
 - (ii) CXCR-2 ингибитора или его фармацевтически приемлемой соли.
4. Способ снижения тяжести обострений семейной средиземноморской лихорадки (FMF) у субъекта, имеющего диагноз FMF, включающему введение субъекту комбинация:
 - (i) колхицина или его фармацевтически приемлемой соли; и
 - (ii) CXCR-2 ингибитора или его фармацевтически приемлемой соли.
5. Способ по п. 4, где тяжесть FMF обострений снижают по сравнению с субъектом, которому вводят только колхицин.
6. Способ по п. 4, где тяжесть FMF обострений снижают по сравнению с субъектом, не получающим терапию.
7. Способ по п. 5 или 6, где тяжесть обострений снижают по меньшей мере на приблизительно 50%.
8. Способ по п. 5 или 6, где тяжесть обострений снижают по меньшей мере на приблизительно 70%.
9. Способ по п. 5 или 6, где тяжесть обострений снижают по меньшей мере на приблизительно 90%.
10. Способ по п. 5 или 6, где тяжесть обострений снижают по меньшей мере на приблизительно 99%.
11. Способ снижения частоты возникновения обострений семейной средиземноморской лихорадки (FMF) у субъекта, имеющего диагноз FMF, включающий введение субъекту комбинация:
 - (i) колхицина или его фармацевтически приемлемой соли; и
 - (ii) CXCR-2 ингибитора или его фармацевтически приемлемой соли.
12. Способ по п. 11, где частоту возникновения FMF обострений снижают по сравнению с субъектом, которому вводят только колхицин.
13. Способ по п. 11, где частоту возникновения FMF обострений снижают по сравнению с субъектом, не получающим терапию.
14. Способ по п. 12 или 13, где частоту возникновения обострений снижают по меньшей мере на приблизительно 50%.

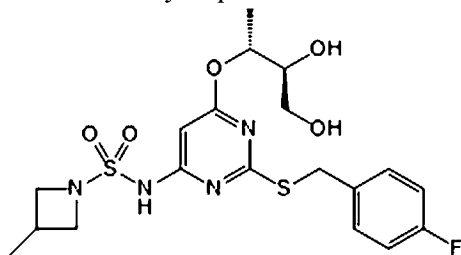
15. Способ по п. 12 или 13, где частоту возникновения обострений снижают по меньшей мере на приблизительно 70%.

16. Способ по п. 12 или 13, где частоту возникновения обострений снижают по меньшей мере на приблизительно 90%.

17. Способ по п. 12 или 13, где частоту возникновения обострений снижают по меньшей мере на приблизительно 99%.

18. Способ по любому из пунктов 1-17, где комбинация представляет собой синергическую комбинацию.

19. Способ по любому из пунктов 1-18, где CXCR-2 ингибитор представляет собой N-(6-(((2R,3S)-3,4-дигидроксипутан-2-ил)окси)-2-((4-фторбензил)тио)пиримидин-4-ил)-3-метилазетидин-1-сульфамид:



или его фармацевтически приемлемую соль.

20. Способ по любому из пунктов 1-19, где субъект является устойчивым к колхицину.

21. Способ по п. 20, где устойчивость к колхицину означает, что субъект перестал реагировать на лечение колхицином.

22. Способ по п. 20, где устойчивость к колхицину означает более 1 обострения каждые 3 месяца несмотря на лечение 2 мг/день колхицина.

23. Способ по п. 20, где устойчивость к колхицину означает одно обострение или более в месяц у субъекта, получающего максимально переносимую дозу колхицина в течение шести месяцев или более.

24. Способ по п. 20, где устойчивость к колхицину означает более 6 обострений в год.

25. Способ по п. 20, где устойчивость к колхицину означает более 3 обострений в течение 4-6 месяцев.

26. Способ по любому из пунктов 2-25, где FMF обострения включают лихорадку, боль в животе, боль в суставах, плеврит, перикардит или любые их комбинации.

27. Способ по любому из пунктов 2-26, где FMF обострения включают лихорадку.

28. Способ по любому из пунктов 2-26, где FMF обострения включают боль в животе.

29. Способ по любому из пунктов 2-26, где FMF обострения включают боль в суставах.

30. Способ по любому из пунктов 1-29, где колхицин вводят в терапевтически эффективном количестве.

31. Способ по любому из пунктов 1-29, где колхицин вводят в субтерапевтически

эффективном количестве.

32. Способ по п. 31, где субтерапевтическое количество колхицина приводит в результате к меньшим побочным эффектам, чем терапевтическое количество колхицина.

33. Способ по п. 30 или 31, где количество колхицина или его фармацевтически приемлемой соли составляет от приблизительно 0,3 мг/день до приблизительно 3,0 мг/день.

34. Способ по п. 30 или 31, где количество колхицина или его фармацевтически приемлемой соли составляет от приблизительно 0,6 мг/день до приблизительно 2,4 мг/день.

35. Способ по п. 30 или 31, где количество колхицина или его фармацевтически приемлемой соли составляет от приблизительно 1,2 мг/день до приблизительно 2,4 мг/день.

36. Способ по п. 30 или 31, где количество колхицина или его фармацевтически приемлемой соли составляет приблизительно 0,6 мг/день.

37. Способ по п. 30 или 31, где количество колхицина или его фармацевтически приемлемой соли составляет приблизительно 1,2 мг/день.

38. Способ по п. 30 или 31, где количество колхицина или его фармацевтически приемлемой соли составляет приблизительно 2,4 мг/день.

39. Способ по п. 30 или 31, где количество колхицина или его фармацевтически приемлемой соли составляет приблизительно 0,5 мг/день.

40. Способ по п. 30 или 31, где количество колхицина или его фармацевтически приемлемой соли составляет приблизительно 1,0 мг/день.

41. Способ по п. 30 или 31, где количество колхицина или его фармацевтически приемлемой соли составляет приблизительно 1,5 мг/день.

42. Способ по п. 30 или 31, где количество колхицина или его фармацевтически приемлемой соли составляет приблизительно 2,0 мг/день.

43. Способ по п. 30 или 31, где количество колхицина или его фармацевтически приемлемой соли составляет приблизительно 2,5 мг/день.

44. Способ по п. 30 или 31, где количество колхицина или его фармацевтически приемлемой соли составляет приблизительно 3,0 мг/день.

45. Способ по любому из пунктов 1-44, где CXCR-2 ингибитор вводят в терапевтически эффективном количестве.

46. Способ по любому из пунктов 1-44, где CXCR-2 ингибитор вводят в субтерапевтически эффективном количестве.

47. Способ по п. 45 или 46, где количество CXCR-2 ингибитора или его фармацевтически приемлемой соли составляет от приблизительно 10 мг/день до приблизительно 500 мг/день.

48. Способ по п. 47, где количество CXCR-2 ингибитора или его фармацевтически приемлемой соли составляет приблизительно 200 мг/день.

49. Способ по п. 47, где количество CXCR-2 ингибитора или его фармацевтически приемлемой соли составляет приблизительно 300 мг/день.

50. Способ по п. 47, где количество CXCR-2 ингибитора или его фармацевтически приемлемой соли составляет приблизительно 400 мг/день.

51. Способ по любому из пунктов 1-50, где CXCR-2 ингибитор или его фармацевтически приемлемую соль и колхицин или его фармацевтически приемлемую соль формулируют в одной фармацевтической композиции.

52. Способ по п. 51, где фармацевтическая композиция представляет собой раствор, суспензию, таблетку или капсулу.

53. Способ по п. 52, где фармацевтическую композицию формулируют в виде состава с замедленным высвобождением или отсроченным высвобождением.

54. Способ по любому из пунктов 1-50, где CXCR-2 ингибитор или его фармацевтически приемлемую соль и колхицин или его фармацевтически приемлемую соль формулируют в разных фармацевтических композициях.

55. Способ по п. 54, где фармацевтическая композиция колхицина представляет собой раствор, суспензию, таблетку или капсулу.

56. Способ по п. 54, где фармацевтическую композицию колхицина формулируют в виде состава с замедленным высвобождением или отсроченным высвобождением.

57. Способ по п. 54, где фармацевтическая композиция CXCR-2 ингибитора представляет собой раствор, суспензию, таблетку или капсулу.

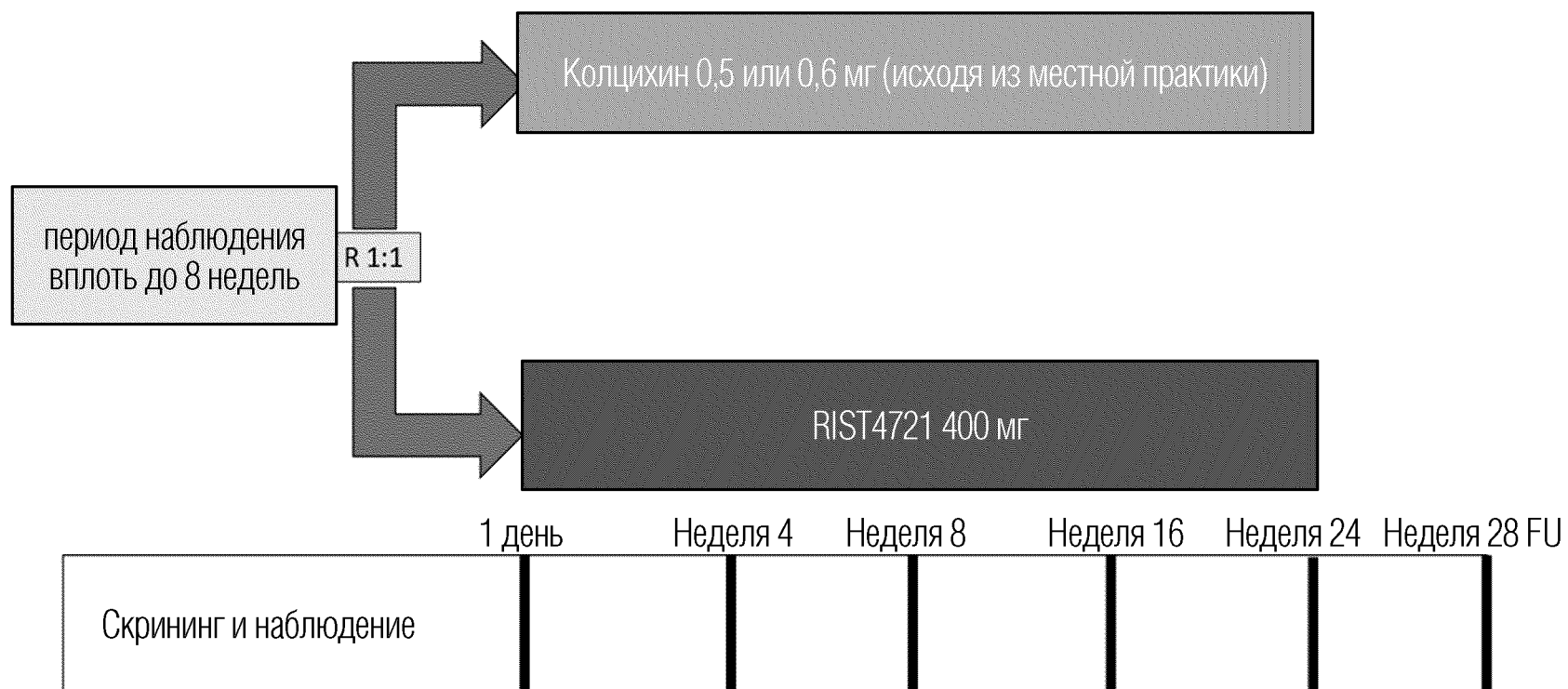
58. Способ по п. 54, где фармацевтическую композицию CXCR-2 ингибитора формулируют в виде состава с замедленным высвобождением или отсроченным высвобождением.

59. Способ по любому из пунктов 1-50, где CXCR-2 ингибитор и колхицин вводят одновременно.

60. Способ по любому из пунктов 1-50, где CXCR-2 ингибитор и колхицин вводят последовательно.

61. Способ по любому из пунктов 2-60, где FMF обострение представляет собой острое FMF обострение.

62. Способ по любому из пунктов 2-61, где у субъекта уровень С-реактивного белка (СРБ) превышает 10 мг/л.

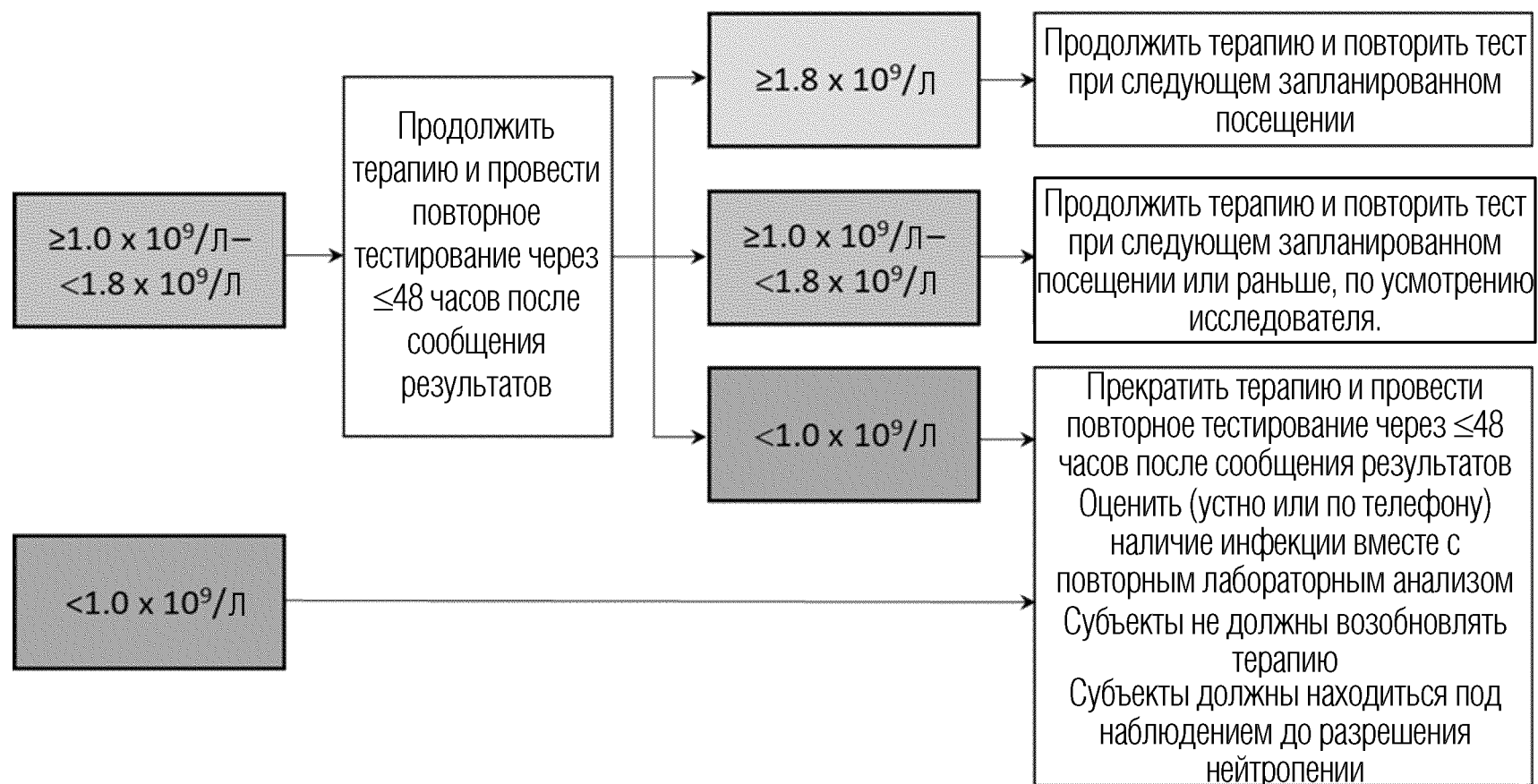


* Все субъекты должны принимать как минимум 1,0 или 1,2 мг колхицина и должны оставаться на данной дозе в течение всего периода наблюдения и лечения

ФИГ. 1

Количество нейтрофилов

Количество нейтрофилов



ФИГ. 2