

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 721 003**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/185** (2006.01)  
**A61K 31/255** (2006.01)  
**A61K 31/18** (2006.01)  
**A61K 45/06** (2006.01)  
**A61P 35/00** (2006.01)  
**A61P 29/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **29.04.2015 PCT/US2015/028336**

87 Fecha y número de publicación internacional: **05.11.2015 WO15168315**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.04.2015 E 15786643 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.01.2019 EP 3137071**

54 Título: **Utilización de ácido 1, 3 - propano disulfónico o sales farmacéuticamente aceptables del mismo para el tratamiento de la sarcoidosis**

30 Prioridad:

**30.04.2014 US 201461986719 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

**26.07.2019**

73 Titular/es:

**ICAHN SCHOOL OF MEDICINE AT MOUNT SINAI  
(100.0%)  
One Gustave L. Levy Place  
New York, NY 10029, US**

72 Inventor/es:

**MORGENTHAU, ADAM S.**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

ES 2 721 003 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

**DESCRIPCIÓN**

Utilización de ácido 1, 3 - propano disulfónico o sales farmacéuticamente aceptables del mismo para el tratamiento de la sarcoidosis

**Campo de la invención**

- 5 La presente divulgación se refiere al tratamiento de la sarcoidosis. La presente invención se refiere al ácido 1, 3 - propano disulfónico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su utilización en el tratamiento de la sarcoidosis.

**Antecedentes de la invención**

- 10 La publicación de la solicitud de patente PCT WO 2007/004072 divulga procedimientos para tratar la amiloidosis AA mediante la administración de ácido 1, 3 - propano disulfónico. La publicación de la solicitud de patente PCT WO 2007/0238788 divulga procedimientos para tratar la neuropatía diabética mediante la administración de ácido 1, 3 - propano disulfónico, Valeyre et al. revisan las opciones de tratamiento para la sarcoidosis hasta octubre de 2013 en la publicación The Lancet, 2013, pág. 1155 - 1167. Los corticosteroides sistémicos siguen siendo el tratamiento estándar, pero también se han realizado ensayos clínicos controlados aleatorios con terapia inmunosupresora y  
15 citotóxica.

- La sarcoidosis es una condición rara que causa pequeñas manchas de tejido enrojecido e inflamado, llamados granulomas que se pueden desarrollar en múltiples órganos del cuerpo, pero principalmente en los pulmones y en la piel. Los corticosteroides, que son la base del tratamiento en la sarcoidosis, suprimen de manera inespecífica la inflamación granulomatosa crónica, produciendo a menudo efectos adversos debilitantes, pero no corrigen la enfermedad subyacente.  
20

**Sumario de la invención**

- La invención está definida por las reivindicaciones. Cualquier asunto que quede fuera del alcance de las reivindicaciones se proporciona solo con fines informativos. Cualquier referencia en la descripción a procedimientos de tratamiento se refiere a los compuestos, composiciones farmacéuticas y medicamentos de la presente invención para su  
25 utilización en un procedimiento para el tratamiento del cuerpo humano o animal mediante terapia.

- En diversos aspectos y realizaciones de la presente invención, se proporciona ácido 1, 3 - propano disulfónico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su utilización en un procedimiento para tratar a un sujeto con sarcoidosis, comprendiendo el citado procedimiento la administración al citado sujeto de una cantidad eficaz del citado ácido 1, 3 - propano disulfónico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, así como una composición farmacéuticamente aceptable para su utilización en el tratamiento de la sarcoidosis, comprendiendo la citada composición ácido 1, 3 - propano disulfónico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un vehículo farmacéuticamente aceptable para el mismo. En ciertas realizaciones, el ácido 1, 3 - propano disulfónico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo es ácido 1, 3 - propano disulfónico. En ciertas realizaciones de la divulgación, el ácido 1, 3 - propano disulfónico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo es la sal disódica del ácido 1, 3 - propano disulfónico.  
30  
35

En algunas realizaciones de la divulgación, el sujeto que está siendo tratado tiene sarcoidosis crónica (en oposición a la sarcoidosis aguda). En ciertas realizaciones de la divulgación, el sujeto que está siendo tratado tiene sarcoidosis aguda.

- 40 En diversas realizaciones de la divulgación, la sarcoidosis puede afectar a uno o más de los pulmones, hígado, corazón, sistema nervioso (incluido el cerebro), piel, glándulas linfáticas, sistema musculoesquelético (por ejemplo, huesos, articulaciones, músculos), bazo, ojos, senos nasales, mucosa nasal, laringe, tracto gastrointestinal, órganos reproductivos, glándulas salivales y / o riñones.

En ciertas realizaciones de la divulgación, la sarcoidosis afecta específicamente a los pulmones.

- 45 En algunas realizaciones, la administración de ácido 1, 3 - propano disulfónico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo da como resultado la reducción en uno o más mediadores inflamatorios seleccionados del grupo que consiste en IL - 18, IL - 10 y TNF.

En algunas realizaciones, la administración de ácido 1, 3 - propano disulfónico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo da como resultado la reducción y / o el alivio de los síntomas de sarcoidosis en el sujeto (por ejemplo, formación de granuloma, inflamación granulomatosa y otros similares).

En ciertas realizaciones de la divulgación, la cantidad eficaz de ácido 1, 3 - propano disulfónico o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo comprende la administración de al menos 1 mg / kg del mismo por dosis al citado sujeto.

5 En ciertas realizaciones de la divulgación, la cantidad eficaz de ácido 1, 3 - propano disulfónico o sal farmacéuticamente aceptable del mismo se administra más de una vez al día. Los protocolos de administración a manera de ejemplo contemplan la administración de ácido 1, 3 - propano disulfónico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo al menos 2 veces al día; al menos 3 veces al día; al menos 4 veces al día; al menos 5 veces al día; al menos 6 veces al día; o incluso más frecuentemente, incluyendo la administración continua de los mismos. En ciertas realizaciones, el ácido 1, 3 - propano disulfónico se administra a un sujeto (por ejemplo, por vía oral) en una dosis de 400 mg, o 800 mg, o 1, 200 mg por administración. En algunas realizaciones, el ácido 1, 3 - propano disulfónico se administra a un sujeto en una dosis de 400 mg QID, o 600 mg QID, o 800 mg QID, o 1000 mg QID, o 1.200 mg QID por administración.

En ciertas realizaciones de la divulgación, no se administran más de 20 mg / kg de ácido 1, 3 - propano disulfónico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo al citado sujeto por dosis.

15 El ácido 1, 3 - propano disulfónico o las sales farmacéuticamente aceptables del mismo se pueden administrar de diversas formas, por ejemplo, por vía oral, parenteral, intraperitoneal, intraespinal, intracerebral, nasal, mucosal, transdérmica, intravascular, intraarterial, intramuscular o subcutánea, o similares.

En ciertas realizaciones de la divulgación, el ácido 1, 3 - propano disulfónico o sus sales farmacéuticamente aceptables se administran por entrega oral.

20 En ciertas realizaciones de la divulgación, se proporcionan composiciones farmacéuticamente aceptables para el tratamiento de la sarcoidosis, comprendiendo la citadas composiciones ácido 1, 3 - propano disulfónico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un vehículo farmacéuticamente aceptable para el mismo.

25 En ciertas realizaciones de la divulgación, las composiciones farmacéuticamente aceptables que se han descrito más arriba pueden comprender además un segundo agente empleado tradicionalmente para el tratamiento de la sarcoidosis. Un segundo agente ejemplar es un corticosteroide.

#### **Breve descripción de la figura.**

La figura 1 resume el protocolo empleado para evaluar el efecto del ácido 1, 3 - propano disulfónico (o una de sus sales farmacéuticamente aceptables) sobre la inflamación estimulada por SAA (amiloide de suero A) en células THP - 1.

#### **30 Descripción detallada de la invención**

De acuerdo con la presente invención, se proporciona ácido 1, 3 - propano disulfónico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para usar en un procedimiento para tratar a un sujeto con sarcoidosis, comprendiendo el citado procedimiento administrar al citado sujeto una cantidad eficaz del citado ácido 1, 3 - propano disulfónico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

35 El término "sujeto" incluye organismos vivos en los que se puede producir sarcoidosis o una enfermedad relacionada, o que son susceptibles a la sarcoidosis o enfermedades relacionadas. El término "sujeto" incluye animales (por ejemplo, mamíferos, por ejemplo, gatos, perros, caballos, cerdos, vacas, cabras, ovejas, roedores, por ejemplo ratones o ratas, conejos, ardillas, osos, primates (por ejemplo, chimpancés, monos, gorilas y seres humanos), así como pollos, patos, gansos y especies transgénicas de los mismos. El término "sujeto" incluye a un sujeto, por ejemplo, un ser humano, elegido específicamente para recibir ácido 1, 3 - propano disulfónico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición que lo contenga. Por consiguiente, en algunas realizaciones, los sujetos incluyen sujetos que están en riesgo o han sido diagnosticados con sarcoidosis. Los sujetos con riesgo de desarrollar sarcoidosis incluyen aquellos con una enfermedad subyacente, tal como una enfermedad inflamatoria, infección, fiebre hereditaria o neoplasia. En algunas realizaciones, un sujeto preferido es un ser humano.

45 Los términos "tratamiento" o "tratar" a un sujeto incluyen la aplicación o administración de ácido 1, 3 - propano disulfónico o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, o una composición que lo contenga a un sujeto (o la aplicación o administración de ácido 1, 3 - propano disulfónico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo a una célula o tejido de un sujeto) con el propósito de estabilizar, curar, sanar, aliviar, mitigar, alterar, remediar, reducir el empeoramiento, mejorar, progresar o afectar la enfermedad o condición, el síntoma de la enfermedad o condición, o el riesgo (o susceptibilidad ) de la enfermedad o condición. El término "tratar" se refiere a cualquier indicio de éxito en el tratamiento o la mejora de una lesión, patología o condición, incluido cualquier parámetro objetivo o subjetivo, tal como la reducción; remisión; disminución de la tasa de empeoramiento; estabilización, disminución de los síntomas o hacer que la lesión, patología o condición sea más tolerable para el sujeto; hacer más lenta la tasa de dege-

neración o disminución; hacer el punto final de degeneración menos debilitante; o mejorar el bienestar físico o mental de un sujeto. En una realización, el término "tratar" puede incluir aumentar la esperanza de vida de un sujeto.

La expresión "cantidad terapéuticamente efectiva" se refiere en general a la cantidad de un compuesto que es eficaz para tratar a un sujeto, por ejemplo, tratar a un sujeto de sarcoidosis o una enfermedad relacionada o tratar a un sujeto que tiene una enfermedad subyacente, tal como, pero sin limitación, un trastorno inflamatorio, una neoplasia maligna o una infección microbiana crónica. La cantidad terapéuticamente efectiva puede variar en base al trastorno o los trastornos particulares que padece el sujeto, la edad, el peso y el estilo de vida de un sujeto en particular. Además, la cantidad terapéuticamente eficaz puede depender de la gravedad del estado de la enfermedad, la función del órgano, la función renal o la enfermedad subyacente (por ejemplo, el sujeto puede padecer una enfermedad inflamatoria, una neoplasia maligna, una infección crónica).

La dosis administrada para su utilización en los procedimientos de la presente divulgación se puede seleccionar de manera que los parámetros fármaco - cinéticos deseados y / o parámetros biológicamente favorables se obtengan después de la administración al sujeto del compuesto de la divulgación. En una realización, la dosificación se selecciona de manera que el sujeto reciba al menos 1 mg / kg de ácido 1, 3 - propano disulfónico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo por dosis; en otra realización, la dosis se selecciona de manera que el sujeto reciba al menos 2 mg / kg de ácido 1, 3 - propano disulfónico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo por dosis; en todavía otra realización adicional, la dosificación se selecciona de manera que el sujeto reciba al menos 3 mg / kg de ácido 1, 3 - propano disulfónico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo por dosis; en todavía otra realización adicional, la dosificación se selecciona de manera que el sujeto reciba al menos 4 mg / kg de ácido 1, 3 - propano disulfónico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo por dosis; en todavía otra realización adicional, la dosificación se selecciona de manera que el sujeto reciba al menos 5 mg / kg de ácido 1, 3 - propano disulfónico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo por dosis; en algunas realizaciones, la dosificación se selecciona de manera que el sujeto reciba al menos 6 mg / kg de ácido 1, 3 - propano disulfónico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo por dosis; en algunas realizaciones, la dosificación se selecciona de manera que el sujeto reciba al menos 7 mg / kg de ácido 1, 3 - propano disulfónico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo por dosis; en algunas realizaciones, la dosificación se selecciona de manera que el sujeto reciba al menos 8 mg / kg de ácido 1, 3 - propano disulfónico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo por dosis; en algunas realizaciones, la dosis se selecciona de manera que el sujeto reciba al menos 9 mg / kg de ácido 1, 3 - propano disulfónico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo por dosis; en algunas realizaciones, la dosis se selecciona de manera que el sujeto reciba al menos 10 mg / kg de ácido 1, 3 - propano disulfónico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo por dosis; en algunas realizaciones, la dosis se selecciona de manera que el sujeto reciba al menos 15 mg / kg de ácido 1, 3 - propano disulfónico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo por dosis. En algunas realizaciones, no se administran más de 20 mg / kg de ácido 1, 3 - propano disulfónico o sal farmacéuticamente aceptable del mismo al citado sujeto por dosis.

En una realización adicional, la divulgación también se refiere, al menos en parte, a una formulación farmacéutica. La formulación comprende un agente activo que es ácido 1, 3 - propano disulfónico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en una cantidad eficaz para tratar o prevenir la sarcoidosis, y un vehículo farmacéuticamente aceptable. En una realización, la formulación se administra por vía oral a un sujeto que tiene sarcoidosis en una dosis de 400 mg de ácido 1, 3 - propano disulfónico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En otra realización, la formulación se administra por vía oral a un sujeto que tiene sarcoidosis en una dosis de 800 mg de ácido 1, 3 - propano disulfónico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable. En otra realización más, la formulación se administra por vía oral a un sujeto que tiene sarcoidosis en una dosis de 1200 mg de ácido 1, 3 - propano disulfónico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

En una realización adicional, la divulgación se refiere a una formulación farmacéutica que comprende ácido 1, 3 - propano disulfónico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable para la administración oral a un sujeto que tiene sarcoidosis, durante veinticuatro meses en una dosis de 400 mg del agente activo; o en una dosis de 800 mg del agente activo; o en una dosis de 1200 mg del agente activo.

En otra realización, la divulgación también se refiere a una formulación farmacéutica, que comprende ácido 1, 3 - propano disulfónico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable, en el que la formulación se administra por vía oral durante siete días en una dosis de 400 mg QID del agente activo; o en una dosis de 800 mg QID del agente activo; o en una dosis de 1200 mg QID del agente activo; o en una dosis de 1600 mg QID del agente activo; o en una dosis de 2000 mg QID del agente activo.

En otra realización adicional, la divulgación también se refiere a ácido 1, 3 - propano disulfónico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su utilización en un procedimiento para estabilizar o mejorar la función renal o retrasar la progresión de la enfermedad renal en un sujeto que tiene sarcoidosis. El procedimiento incluye administrar por vía oral una cantidad eficaz de una formulación que comprende ácido 1, 3 - propano disulfónico o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables.

5 En otra realización, la divulgación se refiere a ácido 1, 3 - propano disulfónico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su utilización en un procedimiento para tratar o prevenir la sarcoidosis en un sujeto. El procedimiento incluye administrar a un sujeto que lo necesite, una cantidad terapéuticamente eficaz de ácido 1, 3 - propano disulfónico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con un segundo agente, de manera que se trate o prevenga la amiloidosis AA.

10 El término "en combinación con" se refiere a la administración concurrente de ácido 1, 3 - propano disulfónico o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y un segundo agente; la administración de ácido 1, 3 - propano disulfónico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se puede llevar a cabo antes de la administración del segundo agente; o la administración del segundo agente se puede llevar a cabo antes de la administración de ácido 1, 3 - propano disulfónico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Los compuestos de la presente divulgación contienen uno o más grupos funcionales ácidos y, por lo tanto, son capaces de formar sales farmacéuticamente aceptables con bases farmacéuticamente aceptables. El término "sales farmacéuticamente aceptables" en estos casos se refiere a las sales de adición de bases inorgánicas y orgánicas, relativamente no tóxicas, del ácido 1, 3 - propano disulfónico.

15 Estas sales también se pueden preparar. *in situ* durante el aislamiento y la purificación final de los agentes, o haciendo reaccionar por separado el agente purificado en su forma de ácido libre con una base adecuada, tal como el hidróxido, carbonato o bicarbonato de un catión metálico farmacéuticamente aceptable, con amoníaco, o con una amina orgánica primaria, secundaria o terciaria farmacéuticamente aceptable. Las sales de álcali o alcalinotérreo representativas incluyen las sales de litio, sodio, potasio, calcio, magnesio y aluminio y similares. Las aminas orgánicas representativas útiles para la formación de sales de adición de bases incluyen etilamina, dietilamina, etilendiamina, etanolamina, dietanolamina, piperazina y similares.

20 Las "sales farmacéuticamente aceptables" también incluyen, por ejemplo, derivados de agentes modificados haciendo sales de bases de los mismos, como se describe más adelante y en otras partes de la presente solicitud. Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales alcalinas u orgánicas de residuos ácidos tales como sulfonatos. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen las sales no tóxicas convencionales o las sales de amonio cuaternario del agente parental formado, por ejemplo, a partir de ácidos inorgánicos u orgánicos no tóxicos. Tales sales no tóxicas convencionales incluyen los derivados de ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, sulfámico, fosfórico y nítrico; y las sales preparadas a partir de ácidos orgánicos tales como acético, propiónico, succínico, glicólico, esteárico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, palmico, maleico, hidroximaleico, fenilacético, glutámico, mesilato, benzoico, salicílico, sulfanílico, 2 - acetoxibenzoico fumárico, toluensulfónico, metanosulfónico, etano disulfónico, oxálico e isetiónico. Las sales farmacéuticamente aceptables pueden ser sintetizadas a partir del agente parental que contiene un resto básico o ácido por procedimientos químicos convencionales. Generalmente, tales sales pueden ser preparadas haciendo reaccionar las formas de base o ácido libres de estos agentes con una cantidad estequiométrica de la base o ácido apropiado en agua o en un disolvente orgánico, o en una mezcla de los dos.

25 Todas las formas ácidas, salinas, básicas y otras iónicas y no iónicas de los compuestos descritos se incluyen como compuestos de la divulgación. Por ejemplo, si un compuesto se muestra como un ácido en la presente memoria descriptiva, las formas de sal del compuesto también están incluidas. De la misma manera, si un compuesto se muestra como una sal, las formas ácidas y / o básicas también están incluidas.

40 En otra realización, la descripción se refiere a una formulación farmacéutica para su utilización en el tratamiento de la sarcoidosis, que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de ácido 1, 3 - propano disulfónico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en una formulación tal que la formulación tenga al menos una propiedad biológica favorable (FBP) cuando se administra a un sujeto.

45 El término "formulación farmacéutica" incluye composiciones farmacéuticas como se describe a continuación. En una realización adicional, las formulaciones farmacéuticas están diseñadas para tener propiedades biológicas favorables que mejoran la capacidad de los compuestos de la divulgación para tratar la sarcoidosis y / o enfermedades relacionadas. Las propiedades biológicas favorables de la formulación se descubrieron administrando los compuestos de la divulgación a sujetos durante los ensayos clínicos.

50 La divulgación también se refiere, al menos en parte, a una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de ácido 1, 3 - propano disulfónico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un segundo agente. En una realización adicional, la cantidad terapéuticamente eficaz es eficaz para tratar la sarcoidosis.

55 En una realización adicional, la descripción se refiere a una composición farmacéutica envasada. La composición farmacéutica envasada incluye una cantidad terapéuticamente eficaz de ácido 1, 3 - propano disulfónico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo envasada en combinación con una etiqueta o inserción que aconseja que la

composición se administre en combinación con un segundo agente. En una realización adicional, la cantidad terapéuticamente eficaz es eficaz para tratar la sarcoidosis.

5 En todavía otra realización adicional, la divulgación se refiere a una composición farmacéutica envasada, que incluye una cantidad terapéuticamente eficaz de un segundo agente envasado en combinación con una etiqueta o inserción que aconseja que la composición se administre en combinación con ácido 1, 3 - propano disulfónico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 El término "etiqueta o inserción" incluye toda comunicación escrita, electrónica o hablada con el sujeto, o con cualquier persona sustancialmente responsable del cuidado del sujeto, con respecto a la administración de las composiciones de la presente divulgación. Una inserción puede incluir además información con respecto a la administración conjunta de las composiciones de la presente divulgación con otros compuestos o composiciones, por ejemplo, segundos agentes. Además, una inserción puede incluir instrucciones sobre la administración de las composiciones de la presente divulgación sin alimentos.

15 En todavía otra realización adicional, la divulgación se refiere a una composición farmacéutica envasada, que incluye un recipiente que contiene una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de ácido 1, 3 - propano disulfónico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en combinación con una etiqueta o inserción que indica que la composición se debe administrar sin alimentos.

20 El ácido 1, 3 - propano disulfónico o una de sus sales farmacéuticamente aceptables se pueden suministrar en una solución con un disolvente apropiado o en una forma libre de disolvente (por ejemplo, liofilizado). En otro aspecto de la divulgación, los agentes y tampones necesarios para llevar a cabo los procedimientos de la divulgación pueden empaquetarse como un kit. El kit se puede usar comercialmente de acuerdo con los procedimientos que se describen en la presente memoria descriptiva y puede incluir instrucciones para su utilización en un procedimiento de la divulgación. Los componentes adicionales del kit pueden incluir ácidos, bases, agentes tamponantes, sales inorgánicas, disolventes, antioxidantes, conservantes o quelantes metálicos. Los componentes adicionales del kit están presentes como composiciones puras, o como soluciones acuosas u orgánicas que incorporan uno o más componentes adicionales del kit. Cualquiera o todos los componentes del kit opcionalmente comprenden tampones.

25 El ácido 1, 3 - propano disulfónico o una de sus sales farmacéuticamente aceptables también se puede administrar de diversas maneras, por ejemplo, parenteral, intraperitoneal, intraespinal, intracerebral y otras similares. Las dispersiones se pueden preparar en glicerol, polietilenglicoles líquidos y mezclas de los mismos y en aceites. En condiciones normales de almacenamiento y utilización, estas preparaciones pueden contener un conservante para prevenir el crecimiento de microorganismos.

30 Para administrar ácido 1, 3 - propano disulfónico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo por medio de otra administración que no sea parenteral, puede ser necesario recubrir el agente activo o coadministrar el agente activo con un material para prevenir su inactivación. Por ejemplo, el ácido 1, 3 - propano disulfónico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo puede ser administrado a un sujeto en un vehículo apropiado, por ejemplo, liposomas o un diluyente. Los diluyentes farmacéuticamente aceptables incluyen soluciones salinas y soluciones tampón acuosas. Los liposomas incluyen emulsiones de CGF de agua en aceite en agua, así como liposomas convencionales (Strejan et al., J. Neuroimmunol. 7, 27 (1984)). Se deba hacer notar que el término "composición farmacéutica" incluye las "formulaciones farmacéuticas" que se han descrito más arriba.

35 Las composiciones farmacéuticas adecuadas para su utilización inyectable incluyen soluciones acuosas estériles (cuando son solubles en agua) o dispersiones y polvos estériles para la preparación extemporánea de soluciones o dispersiones inyectables estériles. En todos los casos, la composición debe ser estéril y debe ser fluida en la medida en que exista una fácil capacidad de aplicación con jeringa. Debe ser estable en las condiciones de fabricación y almacenamiento y debe ser preservada contra la acción contaminante de microorganismos tales como bacterias y hongos.

40 Los vehículos farmacéuticamente aceptables adecuados incluyen cualquier adyuvante farmacéutico no inmunogénico adecuado para las vías de administración oral, parenteral, nasal, mucosa, transdérmica, intravascular (IV), intraarterial (IA), intramuscular (IM) y subcutánea (SC), tal como el tampón fosfato salino (PBS).

45 El vehículo puede ser un solvente o medio de dispersión que contenga, por ejemplo, agua, etanol, poliol (por ejemplo, glicerol, propilenglicol y polietilenglicol líquido, y similares), mezclas adecuadas de los mismos y aceites vegetales. La fluidez adecuada se puede mantener, por ejemplo, por la utilización de un recubrimiento tal como la lecitina, por el mantenimiento del tamaño de partícula requerido en el caso de dispersión y por la utilización de tensioactivos. La prevención de la acción de los microorganismos se puede lograr por diversos agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo, parabenos, clorobutanol, fenol, ácido ascórbico, timerosal y otros similares. En muchos casos, se incluyen agentes isotónicos en la composición, por ejemplo, azúcares, cloruro de sodio o polialcoholes, como manitol y sorbitol. La absorción prolongada de las composiciones inyectables se puede lograr incluyendo en la composición un agente que retrase la absorción, por ejemplo, monoestearato de aluminio o gelatina.

- Las soluciones inyectables estériles se pueden preparar incorporando el agente terapéutico en la cantidad requerida en un disolvente apropiado con uno o con una combinación de los ingredientes que se han enumerados más arriba, tal como se requiera, seguido de esterilización filtrada. En general, las dispersiones se preparan incorporando el agente terapéutico en un vehículo estéril que contiene un medio de dispersión básico y los otros ingredientes requeridos de entre los enumerados más arriba. En el caso de polvos estériles para la preparación de soluciones inyectables estériles, los procedimientos de preparación son secado al vacío y liofilización que produce un polvo del ingrediente activo (por ejemplo, el compuesto de la divulgación) más cualquier ingrediente adicional deseado de una solución previamente esterilizada del mismo.
- El ácido 1, 3 - propano disulfónico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo puede ser administrado por vía oral, por ejemplo, con un diluyente inerte o un vehículo digerible asimilable. El ácido 1, 3 - propano disulfónico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y otros ingredientes también pueden incluirse en una cápsula de gelatina de cubierta dura o blanda, comprimirse en tabletas o incorporarse directamente en la dieta del sujeto. Para la administración terapéutica oral, al ácido 1, 3 - propano disulfónico o una de sus sales farmacéuticamente aceptables se le pueden incorporar excipientes y usarse en forma de tabletas ingeribles, tabletas bucales, comprimidos, cápsulas, elixires, suspensiones, jarabes, obleas y otros similares. El porcentaje de ácido 1, 3 - propano disulfónico o una de sus sales farmacéuticamente aceptables en las composiciones y preparaciones por supuesto puede variar. La cantidad de ácido 1, 3 - propano disulfónico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en tales composiciones terapéuticamente útiles es tal que se obtiene una dosis adecuada.
- Por lo tanto, la presente divulgación incluye formulaciones farmacéuticas que comprenden ácido 1, 3 - propano disulfónico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en vehículos farmacéuticamente aceptables para su administración en aerosol, oral y parenteral. Además, la presente divulgación incluye tales compuestos, o sales de los mismos, que se han liofilizado y que pueden reconstituirse para formar formulaciones farmacéuticamente aceptables para la administración, por inyección intravenosa, intramuscular o subcutánea. La administración también puede ser intradérmica o transdérmica.
- De acuerdo con la presente descripción, el ácido 1, 3 - propano disulfónico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo puede ser administrado por vía oral o por inhalación como un sólido, o puede ser administrado por vía intramuscular o intravenosa como una solución, suspensión o emulsión. Alternativamente, los agentes o sales también pueden ser administrados por inhalación, por vía intravenosa o intramuscular como una suspensión liposomal.
- También se proporcionan composiciones o formulaciones farmacéuticas que son adecuadas para la administración como un aerosol, por inhalación. Estas formulaciones comprenden una solución o suspensión de ácido 1, 3 - propano disulfónico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una pluralidad de partículas sólidas del agente o sal. La formulación deseada puede estar dispuesta en una cámara pequeña y ser nebulizada. La nebulización se puede lograr mediante aire comprimido o energía ultrasónica para formar una pluralidad de gotitas líquidas o partículas sólidas que comprenden los agentes o sales. Las gotitas líquidas o partículas sólidas deben tener un tamaño de partícula en el rango de aproximadamente 0, 5 a aproximadamente 5 micrómetros. Las partículas sólidas se pueden obtener procesando el agente sólido de ácido 1, 3 - propano disulfónico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de cualquier manera apropiada conocida en la técnica, tal como la micronización. El tamaño de las partículas sólidas o gotitas será, por ejemplo, de aproximadamente 1 a aproximadamente 2 micrómetros. En este sentido, los nebulizadores comerciales están disponibles para lograr este propósito.
- Una formulación farmacéutica adecuada para la administración como un aerosol puede ser en forma de un líquido, la formulación comprenderá una forma soluble en agua de ácido 1, 3 - propano disulfónico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en un vehículo que comprende agua. Puede estar presente un tensioactivo que reduce la tensión superficial de la formulación de manera suficiente para dar como resultado la formación de gotitas dentro del rango de tamaño deseado cuando se somete a nebulización.
- Las composiciones por vía oral también incluyen soluciones líquidas, emulsiones, suspensiones y similares. Los vehículos farmacéuticamente aceptables adecuados para la preparación de tales composiciones son bien conocidos en la técnica. Los componentes típicos de los vehículos para jarabes, elixires, emulsiones y suspensiones incluyen etanol, glicerol, propilenglicol, polietilenglicol, sacarosa líquida, sorbitol y agua. Para una suspensión, los agentes de suspensión típicos incluyen metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, tragacanto y alginato de sodio; Los agentes humectantes típicos incluyen lecitina y polisorbato 80; y los conservantes típicos incluyen metilparabeno y benzoato de sodio. Las composiciones líquidas por vía oral también pueden contener uno o más componentes tales como edulcorantes, agentes aromatizantes y colorantes que se han descrito más arriba.
- Las composiciones farmacéuticas también pueden ser recubiertas por procedimientos convencionales, típicamente con recubrimientos que dependen del pH o del tiempo, de manera que el agente en cuestión se libere en el tracto gastrointestinal en las proximidades de la aplicación tópica deseada, o en varios momentos para extender la acción deseada. Las citadas formas de dosificación típicamente incluyen, pero no se limitan a, uno o más de entre acetato de celulosa, ftalato de acetato de polivinilo, ftalato de hidroxipropil metil celulosa, etilcelulosa, ceras y lacas.

Otras composiciones útiles para lograr el suministro sistémico de ácido 1, 3 - propano disulfónico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo incluyen formas de dosificación sublingual, bucal y nasal. Tales composiciones comprenden típicamente una o más sustancias de relleno solubles tales como sacarosa, sorbitol y manitol; y aglutinantes tales como acacia, celulosa microcristalina, carboximetil celulosa e hidroxipropil metil celulosa. También se pueden incluir deslizantes, lubricantes, edulcorantes, colorantes, antioxidantes y agentes aromatizantes que se han descrito más arriba.

El ácido 1, 3 - propano disulfónico o una de sus sales farmacéuticamente aceptables también se puede administrar por vía tópica a un sujeto, por ejemplo, mediante la colocación directa o esparcimiento de una composición que lo contiene en el tejido epidérmico o epitelial del sujeto, o por vía transdérmica, por medio de un "parche". Tales composiciones incluyen, por ejemplo, lociones, cremas, soluciones, geles y sólidos. Estas composiciones tópicas pueden comprender una cantidad eficaz, generalmente al menos de aproximadamente el 0, 1% en peso, o incluso de aproximadamente el 1% en peso a aproximadamente el 5% en peso, de ácido 1, 3 - propano disulfónico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Los vehículos adecuados para administración tópica permanecen típicamente en su lugar sobre la piel como una película continua, y resisten ser eliminados por transpiración o inmersión en agua. En general, el vehículo es de naturaleza orgánica y puede dispersarse o disolverse en el agente terapéutico. El vehículo puede incluir emolientes, emulsionantes, agentes espesantes, disolventes y similares farmacéuticamente aceptables.

La toxicidad y la eficacia terapéutica de tales agentes pueden ser determinada mediante procedimientos farmacéuticos estándar en cultivos celulares o animales experimentales, por ejemplo, para determinar la DL50 (la dosis letal para el 50% de la población) y la ED50 (la dosis terapéuticamente efectiva en el 50% de la población). La relación de dosis entre los efectos tóxicos y terapéuticos es el índice terapéutico y puede expresarse como la relación LD50 / ED50, y generalmente un índice terapéutico mayor es más eficaz. Si bien se pueden usar compuestos que muestran efectos secundarios tóxicos, se debe tener cuidado al diseñar un sistema de administración que dirija tales agentes al sitio del tejido afectado para minimizar el daño potencial a las células no afectadas y, por lo tanto, reducir los efectos secundarios.

Se entiende que las dosis apropiadas dependen de una serie de factores dentro del conocimiento del médico, veterinario o investigador con conocimientos ordinarios. La dosis o las dosis de ácido 1, 3 - propano disulfónico o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo variarán, por ejemplo, dependiendo de la identidad, el tamaño y el estado del sujeto o muestra que se esté tratando, dependiendo además de la ruta por la cual la composición debe ser administrada, en caso aplicable, y el efecto que el profesional desea que el ácido 1, 3 - propano disulfónico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo tenga sobre el sujeto. Las dosis ejemplares incluyen cantidades en miligramos o microgramos de ácido 1, 3 - propano disulfónico o una de sus sales farmacéuticamente aceptables por kilogramo de peso de la muestra o del sujeto (por ejemplo, de aproximadamente 1 microgramo por kilogramo a aproximadamente 500 miligramos por kilogramo, de aproximadamente 100 microgramos por kilogramo a aproximadamente 5 miligramos por kilogramo, o de aproximadamente 1 microgramo por kilogramo a aproximadamente 50 microgramos por kilogramo). Además, se entiende que las dosis apropiadas dependen de la potencia. Tales dosis apropiadas pueden ser determinadas usando los ensayos conocidos en la técnica. Cuando el ácido 1, 3 - propano disulfónico o una de sus sales farmacéuticamente aceptables se administre a un animal (por ejemplo, un ser humano), un médico, veterinario o investigador puede prescribir, por ejemplo, una dosis relativamente baja al principio, y aumentar subsecuentemente la dosis hasta obtener una respuesta adecuada. Además, se entiende que el nivel de dosis específico para cualquier sujeto animal en particular dependerá de una variedad de factores que incluyen la actividad del compuesto específico empleado, la edad, el peso corporal, la salud general, el género y la dieta del sujeto, el momento de administración, la vía de administración, la tasa de excreción y cualquier combinación de medicamentos.

Para sujetos que tienen sarcoidosis, las dosis pueden depender del estado de la función renal en el sujeto, como se mide, por ejemplo, por la tasa de eliminación de creatinina, que puede afectar la tasa de depuración del compuesto del sujeto. En este caso, se esperaría que los sujetos con una tasa más baja de eliminación de creatinina alcancen una concentración plasmática particular a una dosis más baja que aquellos con una tasa más alta de eliminación de creatinina.

Las composiciones parenterales pueden ser formuladas en forma de unidad de dosificación para facilitar la administración y la uniformidad de la dosificación. La forma de unidad de dosificación como se usa en la presente memoria descriptiva se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosificaciones unitarias para los sujetos a tratar; cada unidad contiene una cantidad predeterminada de ácido 1, 3 - propano disulfónico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, calculada para producir el efecto terapéutico deseado en asociación con el vehículo farmacéutico requerido. Las especificaciones para las formas unitarias de dosificación de la divulgación están dictadas por (a) las características únicas del agente terapéutico y el efecto terapéutico particular que se debe lograr, y (b) las limitaciones inherentes a la técnica de combinación del ácido 1, 3 - propano disulfónico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para el tratamiento de la sarcoidosis o enfermedad relacionada.

Diversos aspectos de la presente divulgación se ilustran mediante los siguientes ejemplos que tienen propósitos ilustrativos. Un experto en la técnica sabrá fácilmente cómo sintetizar u obtener comercialmente los reactivos y componentes descritos en la presente memoria descriptiva.

**Ejemplo 1**

- 5 Las células THP - 1 se sometieron a PMA (forbol 12 - miristato 13 - acetato (EMD Cat. # 524400)), SAA (suero amiloide A (PeroTech Cat. # 300 - 13)) y ácido 1, 3 - propano disulfónico (KIACTA C933 (NRA610 - 01 - CF)). El protocolo se resume en la figura 1. Las células tratadas con SAA se usaron como un control positivo, con el SAA aumentando los mediadores inflamatorios, TNF, IL - 18 e IL - 10. Se agrega ácido 1, 3 - propano disulfónico a los cultivos celulares y se mide el efecto sobre los niveles de TNF, IL - 18 e IL - 10.

10 **Ejemplo 2**

En el protocolo que se ha descrito en el Ejemplo 1, el ácido 1, 3 - propano disulfónico a una concentración de 5 mg / ml y superior inhibe la producción inducida por SAA del mediador inflamatorio, IL - 18 por las células THP - 1.

En el protocolo que se ha descrito en el Ejemplo 1, el ácido 1, 3 - propano disulfónico a una concentración de 2, 5 mg / ml y superior inhibe la producción inducida por SAA del mediador inflamatorio, IL - 10 por las células THP - 1.

- 15 En el protocolo que se ha descrito en el Ejemplo 1, el ácido 1, 3 - propano disulfónico a una concentración de 1, 25 mg / ml y anteriores inhibe la producción inducida por SAA del mediador inflamatorio, IL - TNF por las células THP - 1.

**Ejemplo 3**

- 20 A un paciente se le diagnostica sarcoidosis y se le administra ácido 1, 3 - propano disulfónico. El tratamiento da como resultado la reducción y / o el alivio de los síntomas de sarcoidosis en el paciente.

## REIVINDICACIONES

- 5 1. Ácido 1, 3 - propano disulfónico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su utilización en un procedimiento para tratar a un sujeto con sarcoidosis, comprendiendo el citado procedimiento administrar al citado sujeto una cantidad eficaz del citado ácido 1, 3 - propano disulfónico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
2. Ácido propano disulfónico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su utilización de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el citado sujeto tiene sarcoidosis crónica.
- 10 3. Ácido propano disulfónico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su utilización de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la citada sarcoidosis afecta los pulmones, el hígado, el corazón, el sistema nervioso (incluido el cerebro), la piel, las glándulas linfáticas, el sistema musculo - esquelético (por ejemplo, huesos, articulaciones, músculos) el bazo, los ojos, los senos nasales, la mucosa nasal, la laringe, el tracto gastrointestinal, los órganos reproductivos, las glándulas salivales y / o los riñones.
- 15 4. Ácido propano disulfónico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su utilización de acuerdo con la reivindicación 3, en el que la citada sarcoidosis afecta a los pulmones.
5. Ácido propano disulfónico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su utilización de acuerdo con la reivindicación 1, en el que al menos 1 mg / kg de ácido 1, 3 - propano disulfónico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se administra al citado sujeto por dosis.
- 20 6. Ácido propano disulfónico o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para su utilización de acuerdo con la reivindicación 5, en el que el citado ácido 1, 3 - propano disulfónico o una de sus sales farmacéuticamente aceptables se administra más de una vez al día.
7. Ácido propano disulfónico o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para su utilización de acuerdo con la reivindicación 5, en el que el citado ácido 1, 3 - propano disulfónico o una de sus sales farmacéuticamente aceptables se administra 2, 3, 4, 5 o 6 veces al día.
- 25 8. Ácido propano disulfónico o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para su utilización de acuerdo con la reivindicación 5, en el que no se administran más de 20 mg / kg de ácido 1, 3 - propano disulfónico o una de sus sales farmacéuticamente aceptables al citado sujeto por dosis.
- 30 9. Ácido propano disulfónico o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para su utilización de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el citado ácido 1, 3 - propano disulfónico o una de sus sales farmacéuticamente aceptables se administra por vía oral, parenteral, intraperitoneal, intraespinal, intracerebral, nasal, mucosa, transdérmica, intravascular, intraarterial, intramuscular, o administración subcutánea.
- 35 10. Ácido propano disulfónico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su utilización de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el citado ácido 1, 3 - propano disulfónico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se administra por administración oral.
11. Ácido propano disulfónico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su utilización de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el citado ácido 1, 3 - propano disulfónico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo es ácido 1, 3 - propano disulfónico.
- 40 12. Ácido propano disulfónico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su utilización de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 10, en el que el citado ácido 1, 3 - propano disulfónico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo es la sal disódica del ácido 1, 3 - propano disulfónico.
13. Una composición farmacéuticamente aceptable para su utilización en el tratamiento de la sarcoidosis, comprendiendo la citada composición ácido 1, 3 - propano disulfónico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un vehículo farmacéuticamente aceptable para el mismo.
- 45 14. La composición para su utilización de acuerdo con la reivindicación 13, que comprende además un segundo agente empleado tradicionalmente para el tratamiento de la sarcoidosis.
15. La composición para su utilización de acuerdo con la reivindicación 14, en la que el citado segundo agente es un corticosteroide.

Figura 1

Protocolo

THP-1  $5 \times 10^5$  células/ml

PMA		SAA		KIACTA
200ng/ml	→	10ug/ml	+	0 ~ 10 mg/ml
48hr		24hr		24hr

PMA=forbol 12-miristato 13-acetato (EMD Cat #524400)

SAA= suero amiloide A (PeroTech Cat #300-13)

KIACTA C933 (NRA610-01-CF)

ELISA Kit

IL-18; MBL Cat.#7620

IL-10; invitrogen Cat.#KHC0101

TNF; BD Cat.#550610