



República Federativa do Brasil
Ministério do Desenvolvimento, Indústria
e do Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial.

(21) **PI0620637-9 A2**

(22) Data de Depósito: 22/12/2006
(43) Data da Publicação: 16/11/2011
(RPI 2132)



(51) *Int.Cl.:*

A61K 31/10
A61P 3/04
A61P 3/06
A61P 9/10
A61P 9/12
A61P 13/10

(54) Título: USO DE COMPOSTOS NA PREPARAÇÃO DE MEDICAMENTOS PARA A PREVENÇÃO OU O TRATAMENTO DE NEFROPATIA DIABÉTICA, COMPLICAÇÃO DE DESORDEM RENAL E DISLIPIDEMIA, REDUÇÃO DOS NÍVEIS DE LIPÍDEOS E ÁCIDO ÚRICO NO SORO, E AUMENTO DO CLEARANCE DE CREATININA E DA FUNÇÃO RENAL

(30) Prioridade Unionista: 22/12/2005 US 60/753,072

(73) Titular(es): Neurochem (International) Limited

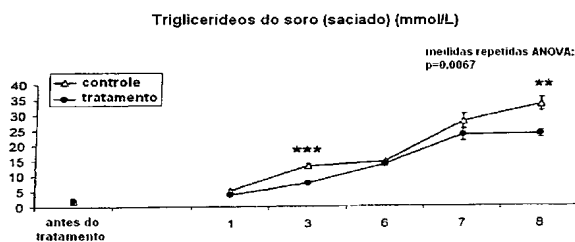
(72) Inventor(es): Pavel Hamet, Wendy Hauck

(74) Procurador(es): Claudia Christina Schulz

(86) Pedido Internacional: PCT IB2006004262 de 22/12/2006

(87) Publicação Internacional: WO 2007/125385de
08/11/2007

(57) Resumo: USO DE COMPOSTOS NA PREPARAÇÃO DE MEDICAMENTOS PARA A PREVENÇÃO OU O TRATAMENTO DE NEFROPATIA DIABÉTICA, COMPLICAÇÃO DE DESORDEM RENAL E DISLIPIDEMIA, REDUÇÃO DOS NÍVEIS DE LIPÍDEOS E ÁCIDO ÚRICO NO SORO, E AUMENTO DO CLEARANCE DE CREATININA E DA FUNÇÃO RENAL A presente invenção refere-se a métodos, compostos e composições para a prevenção ou o tratamento de desordens renais ou doenças renais crônicas, incluindo nefropatias, tais como nefropatias diabéticas. A invenção geralmente inclui a administração em indivíduos de ácido 1,3-propanodissulfônico ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, e.g. sal sódico do ácido 1,3-propanodissulfônico. A presente invenção refere-se ainda a métodos, compostos e composições para a prevenção e/ou o tratamento de complicações de desordens renais. A invenção refere-se ainda a métodos, compostos e composições para a prevenção e/ou o tratamento de dislipidemia e, mais particularmente, para a redução dos níveis prejudiciais de lipídeos do soro, especialmente colesterol e triglicerídeos em pacientes diabéticos.



USO DE COMPOSTOS NA PREPARAÇÃO DE MEDICAMENTOS PARA A
PREVENÇÃO OU O TRATAMENTO DE NEFROPATIA DIABÉTICA,
COMPLICAÇÃO DE DESORDEM RENAL E DISLIPIDEMIA, REDUÇÃO DOS
NÍVEIS DE LIPÍDEOS E ÁCIDO ÚRICO NO SORO, E AUMENTO DO
5 *CLEARANCE* DE CREATININA E DA FUNÇÃO RENAL

PEDIDO DE PATENTE RELACIONADO

Este pedido de patente reivindica a prioridade do
10 pedido de patente provisório U.S. 60/53.072, depositado em
22 de dezembro de 2005, que é aqui incorporado por
referência.

CAMPO DA INVENÇÃO

15

A invenção se refere a métodos, compostos e
composições para prevenir ou tratar distúrbios renais ou
distúrbios crônicos do rim, incluindo nefropatias, tal como
nefropatia diabética. A invenção também se refere a
20 métodos, compostos e composições para prevenir ou tratar
complicações de distúrbios renais. A invenção se refere
ainda a métodos, compostos e composições para a prevenção
e/ou o tratamento de dislipidemias, uma complicação comum
de distúrbios renais, distúrbios crônicos do rim e
25 nefropatia.

FUNDAMENTOS DA INVENÇÃO

Os distúrbios renais envolvem uma alteração na fisiologia e no funcionamento normais do rim. Os distúrbios renais podem resultar de uma ampla gama de condições e eventos agudos e crônicos, incluindo lesão física, química ou biológica, insulto ou trauma, doença, tais como hipertensão, diabetes, insuficiência cardíaca congestiva, lúpus, anemia celular de afoiçamento e várias doenças inflamatórias e auto-imunes, nefropatias associadas com HIV, etc. Os distúrbios renais podem provocar uma função renal reduzida, hipertensão e insuficiência renal, comprometendo seriamente a qualidade de vida, requerendo algumas vezes diálise e, em certas circunstância, transplante de rim.

A nefropatia diabética, também conhecida como síndrome de Kimmelstiel e glomerulonefrite intercapilar, é uma doença renal progressiva provocada por angiopatia de capilares nos glomérulos do rim. É caracterizada por glomerulosclerose nodular, devido à diabetes melito duradoura, e é uma causa básica para diálise em muitos países ocidentais. A síndrome pode ser encontrada em indivíduos com diabetes crônica. A doença é progressiva e pode provocar morte dois ou três anos após as lesões iniciais e é mais freqüente em mulheres. A nefropatia diabética é a causa mais comum de insuficiência renal crônica e doença renal em estágio terminal nos Estados Unidos. As pessoas com ambos os tipos de diabetes dos tipos 1 e 2 estão em risco. O risco é mais alto se os níveis de glicose no sangue são mal controlados. No entanto, uma vez

que a nefropatia se desenvolve, a maior taxa de progressão é observada em indivíduos com mau controle das suas pressões sanguíneas.

5 A nefropatia diabética é clinicamente bem definida e é caracterizada por proteinúria, hipertensão, edema e insuficiência renal. Há opções limitadas de tratamento para nefropatia diabética. Os tratamentos atuais são basicamente dirigidos para aperfeiçoar as complicações das doenças,
10 como se segue: 1) controle de pressão sanguínea (inibidores de inibidores de ACE ou bloqueadores de receptores de angiotensina (ARBs); 2) controle de valores glicêmicos; e 3) dieta lipoprotéica, exercício ou outras modificações de estilo de vida. No entanto, há uma necessidade importante
15 para melhores medicamentos e tratamentos, uma vez que o tratamento atual pode ter um impacto limitado no declínio progressivo na função renal e os indivíduos ainda progridem para a terapia de substituição renal, ou por diálise ou transplante renal.

20

 A hiperlipidemia é uma grande complicação de nefropatia diabética e é um determinante da progressão de distúrbio renal em diabete. A hiperlipidemia é um fator patogênico para nefropatia diabética, e os estudos clínicos
25 envolvendo intervenções terapêuticas para hiperlipidemia sugerem a importância dessa abordagem para pelo menos retardar a progressão de distúrbio renal diabético (Rosario e Prabhakar (2006), *Current Diabetes Reports*, 6:455-462). Portanto, há uma necessidade para métodos e compostos para

modular os níveis de lipídios no sangue e, mais particularmente, reduzir os níveis de níveis de lipídios nocivos no soro, especialmente colesterol e triglicerídios em indivíduos diabéticos.

5

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

A presente invenção proporciona compostos, métodos e composições farmacêuticas para prevenir e/ou tratar distúrbio renal em um indivíduo carente deles.

10

A presente invenção se refere ainda a métodos, compostos e composições para prevenir e/ou tratar a gravidade de uma complicação de distúrbio renal.

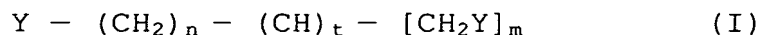
15

A invenção se refere ainda a métodos, compostos e composições para a prevenção e/ou tratamento de dislipidemia e, mais particularmente, para reduzir os níveis no soro dos lipídios envolvidos em complicações de distúrbios renais, doenças vasculares e cardiovasculares, obesidade e assemelhados.

20

Em um aspecto, esta invenção se refere a um método para prevenir ou tratar nefropatia diabética em um indivíduo carente dele, compreendendo a administração ao dito indivíduo de ácido 1,3-propanodissulfônico ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo e uma quantidade eficaz de um composto de Fórmula (I):

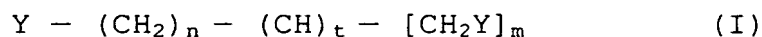
25



em que Y é SO₃X ou OSO₃X independentemente escolhido para cada ocorrência; X é um grupo catiônico, o qual,
 5 independentemente de cada ocorrência, é hidrogênio, lítio, sódio, potássio, cálcio, magnésio, trialkilamônio ou alumínio; n é 1, 2, 3 ou 4; t é 0, quando m é 1; e t é 1, quando m é 2; em que o dito o indivíduo não apresenta amiloidose.

10

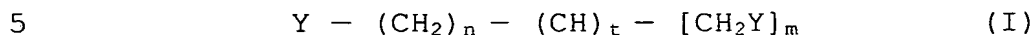
Em um aspecto, esta invenção se refere a um método para prevenir ou tratar uma complicação de distúrbio renal em um indivíduo carente dele, compreendendo a administração ao dito indivíduo de ácido 1,3-propanodissulfônico ou um
 15 sal farmacêuticamente aceitável do mesmo e uma quantidade eficaz de um composto de Fórmula (I):



20 em que Y é SO₃X ou OSO₃X independentemente escolhido para cada ocorrência; X é um grupo catiônico, o qual, independentemente de cada ocorrência, é hidrogênio, lítio, sódio, potássio, cálcio, magnésio, trialkilamônio ou alumínio; n é 1, 2, 3 ou 4; t é 0, quando m é 1; e t é 1,
 25 quando m é 2; em que o dito o indivíduo não apresenta amiloidose.

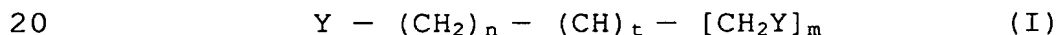
Em outro aspecto, esta invenção se refere a um método para prevenir ou tratar dislipidemia em um indivíduo

carente dele, compreendendo a administração ao dito indivíduo de uma quantidade eficaz de um composto de Fórmula (I):



em que Y é SO₃X ou OSO₃X independentemente escolhido para cada ocorrência; X é um grupo catiônico, o qual, independentemente de cada ocorrência, é hidrogênio, lítio, 10 sódio, potássio, cálcio, magnésio, triálquilamônio ou alumínio; n é 1, 2, 3 ou 4; t é 0, quando m é 1; e t é 1, quando m é 2.

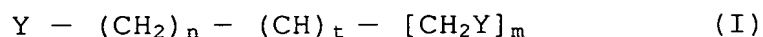
Em outro aspecto, esta invenção se refere a um método 15 de reduzir os níveis de lipídios no soro em um indivíduo carente dele, compreendendo a administração ao dito indivíduo de uma quantidade eficaz de um composto de Fórmula (I):



em que Y é SO₃X ou OSO₃X independentemente escolhido para cada ocorrência; X é um grupo catiônico, o qual, independentemente de cada ocorrência, é hidrogênio, lítio, 25 sódio, potássio, cálcio, magnésio, triálquilamônio ou alumínio; n é 1, 2, 3 ou 4; t é 0, quando m é 1; e t é 1, quando m é 2.

Em outro aspecto, esta invenção se refere a um método de aumento de depuração de creatinina em um indivíduo carente dele, compreendendo a administração ao dito indivíduo de uma quantidade eficaz de um composto de

5 Fórmula (I):



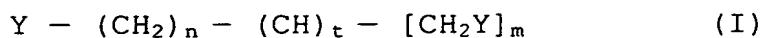
em que Y é SO₃X ou OSO₃X independentemente escolhido para

10 cada ocorrência; X é um grupo catiônico, o qual, independentemente de cada ocorrência, é hidrogênio, lítio, sódio, potássio, cálcio, magnésio, triálquilamônio ou alumínio; n é 1, 2, 3 ou 4; t é 0, quando m é 1; e t é 1, quando m é 2; em que o dito indivíduo não apresenta

15 amiloidose.

Em outro aspecto, esta invenção se refere a um método de diminuição de níveis de ácido úrico no soro em um indivíduo carente dele, compreendendo a administração ao

20 dito indivíduo de uma quantidade eficaz de um composto de Fórmula (I):

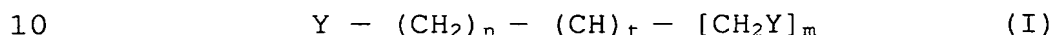


em que Y é SO₃X ou OSO₃X independentemente escolhido para

25 cada ocorrência; X é um grupo catiônico, o qual, independentemente de cada ocorrência, é hidrogênio, lítio, sódio, potássio, cálcio, magnésio, triálquilamônio ou alumínio; n é 1, 2, 3 ou 4; t é 0, quando m é 1; e t é 1,

quando m é 2; em que o dito o indivíduo não apresenta amiloidose.

Em outro aspecto, esta invenção se refere a um método para aperfeiçoar a função renal em um indivíduo humano carente dele, compreendendo a administração ao dito indivíduo de uma quantidade eficaz de um composto de Fórmula (I):

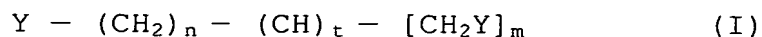


em que Y é SO₃X ou OSO₃X independentemente escolhido para cada ocorrência; X é um grupo catiônico, o qual, independentemente de cada ocorrência, é hidrogênio, lítio, sódio, potássio, cálcio, magnésio, triálquilamônio ou alumínio; n é 1, 2, 3 ou 4; t é 0, quando m é 1; e t é 1, quando m é 2; em que o dito o indivíduo não apresenta amiloidose.

Em outro aspecto, esta invenção se refere a um método para prevenir ou tratar nefropatia diabética em um indivíduo carente dele, compreendendo a administração ao dito indivíduo de ácido 1,3-propanodissulfônico ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo; em que o dito o indivíduo não apresenta amiloidose.

Em algumas concretizações, a invenção diz respeito a métodos e composições farmacêuticas, compreendendo o uso de

uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de
Fórmula:



5

em que Y é SO₃X ou OSO₃X independentemente escolhido para
cada ocorrência; X é um grupo catiônico, o qual,
independentemente de cada ocorrência, é hidrogênio, lítio,
sódio, potássio, cálcio, magnésio, trialkilamônio ou
10 alumínio; n é 1, 2, 3 ou 4; t é 0, quando m é 1; e t é 1,
quando m é 2, de modo que a nefropatia seja tratada ou
prevenida. Em uma concretização preferida, o composto de
Fórmula (I) é ácido 1,3-propanodissulfônico ou um sal
farmaceuticamente aceitável do mesmo, por exemplo, um sal
15 dissódico.

Em algumas concretizações, a invenção diz respeito a
métodos e composições farmacêuticas, compreendendo o uso de
uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto
20 selecionado do grupo consistindo de ácido 1,2-
etanodissulfônico, bisbissulfato de 1,2-etanodiol,
bisbissulfato de 1,3-propanodiol, ácido 2-sulfometil-1,4-
butanodissulfônico, e os seus sais farmaceuticamente
aceitáveis.

25

A invenção também diz respeito, pelo menos em parte, a
um método para tratar nefropatia diabética em um indivíduo.
O método inclui a administração a um indivíduo de uma
quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de

Fórmula (I), por exemplo, ácido 1,3-propanodissulfônico ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, por exemplo, um sal dissódico.

5 A invenção também diz respeito a compostos, métodos e composições para o prevenção e/ou tratamento de condições associadas a lipídios no sangue, por administração de um composto de Fórmula (I) a um indivíduo carente de tal tratamento.

10

 A invenção também diz respeito a compostos, métodos e composições para aperfeiçoar uma função renal de um indivíduo carente dela.

15 Em outra concretização, a invenção diz respeito, pelo menos em parte, a um método de prevenção ou retardo da progressão a insuficiência renal em estágio final (ESRF) / diálise em um indivíduo tendo nefropatia, por exemplo, nefropatia diabética. O método inclui a administração ao
20 indivíduo de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de Fórmula (I), por exemplo, ácido 1,3-propanodissulfônico ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, por exemplo, um sal dissódico, de modo que a progressão a ESRF / diálise seja retardada ou prevenida.

25

 Em outra concretização, a invenção diz respeito, pelo menos em parte, a um método de prevenir ou retardar o tempo para dobrar a creatinina no soro em um indivíduo tendo nefropatia, por exemplo, nefropatia diabética. O método

inclui a administração ao indivíduo de uma quantidade
terapeuticamente eficaz de um composto de Fórmula (I), por
exemplo, ácido 1,3-propanodissulfônico ou um sal
farmaceuticamente aceitável do mesmo, por exemplo, um sal
5 dissódico, de modo que o tempo para dobrar a creatinina no
soro seja retardado ou prevenido.

Em mais uma outra concretização, a invenção diz
respeito, pelo menos em parte, a um método de prevenir ou
10 retardar o tempo para uma diminuição de pelo menos 50% em
depuração de creatinina em um indivíduo tendo nefropatia,
por exemplo, nefropatia diabética. O método inclui a
administração a um indivíduo de uma quantidade
terapeuticamente eficaz de um composto de Fórmula (I), por
15 exemplo, ácido 1,3-propanodissulfônico ou um sal
farmaceuticamente aceitável do mesmo, por exemplo, um sal
dissódico, de modo que o tempo para uma diminuição de pelo
menos 50% em depuração de creatinina seja retardado ou
prevenido.

20

Em mais uma outra concretização, a invenção inclui um
método para reduzir a taxa de progressão de distúrbio
renal, medido pela inclinação da depuração de creatinina,
em um indivíduo tendo nefropatia, por exemplo, nefropatia
25 diabética. O método inclui a administração ao indivíduo de
uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto de
Fórmula (I), por exemplo, ácido 1,3-propanodissulfônico ou
um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, por exemplo,

um sal dissódico, de modo que a taxa de progressão de distúrbio renal seja reduzida.

Em outra concretização, a invenção diz respeito, pelo menos em parte, a um método para estabilizar ou reduzir a proteinúria e/ou albuminúria em um indivíduo tendo nefropatia, por exemplo, nefropatia diabética. O método inclui a administração ao indivíduo de uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto de Fórmula (I), por exemplo, ácido 1,3-propanodissulfônico ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, por exemplo, um sal dissódico, de modo que a proteinúria e/ou albuminúria no dito indivíduo sejam estabilizadas e/ou reduzidas.

Em mais uma outra concretização, a invenção inclui um método para estabilizar a função renal ou retardar a progressão de distúrbio renal em um indivíduo tendo nefropatia, por exemplo, nefropatia diabética. O método inclui a administração ao indivíduo de uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto de Fórmula (I), por exemplo, ácido 1,3-propanodissulfônico ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, por exemplo, um sal dissódico, de modo que a função renal seja estabilizada ou a progressão do distúrbio renal seja retardada.

25

A invenção também diz respeito, pelo menos em parte, a uma composição farmacêutica para tratar nefropatia, por exemplo, nefropatia diabética, compreendendo uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto de Fórmula (I),

ácido 1,3-propanodissulfônico ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, por exemplo, um sal dissódico.

DESCRIÇÃO DOS DESENHOS

5

A Figura 1 é um gráfico linear mostrando a dose diária de ácido 1,3-propanodissulfônico administrado a ratos machos obesos diabéticos Zucker em um período de 60 dias, de acordo com o Exemplo 11.

10

A Figura 2A é um gráfico linear mostrando a depuração de creatinina corrigida para controle e ratos machos obesos diabéticos Zucker em um período de 8 semanas, de acordo com o Exemplo 11.

15

A Figura 2B é um gráfico de barra mostrando a depuração de creatinina corrigida para controle e ratos machos obesos diabéticos Zucker na 8ª semana.

20

A Figura 3A é um gráfico linear mostrando triglicerídios no soro medidos para controle e ratos machos obesos diabéticos Zucker saciados tratados, por um período de 8 semanas, de acordo com o Exemplo 11.

25

A Figura 3B é um gráfico de barra mostrando triglicerídios no soro medidos para controle e ratos machos obesos diabéticos Zucker saciados tratados na 8ª semana.

A Figura 4A é um gráfico linear mostrando depuração de ácido úrico em controle e ratos machos obesos diabéticos Zucker saciados tratados, por um período de 8 semanas, de acordo com o Exemplo 11.

5

A Figura 4B é um gráfico de barra mostrando depuração de ácido úrico em controle e ratos machos obesos diabéticos Zucker saciados tratados na 8ª semana.

10

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

Em alguns aspectos, a presente invenção se refere a métodos, compostos e composições para prevenir e/ou tratar um distúrbio renal em um indivíduo carente deles. O termo

15 "distúrbio renal", "doença renal" ou "doença do rim" significa qualquer alteração na fisiologia e funcionamento normais do rim. Isso pode resultar de uma ampla gama de condições e eventos agudos e crônicos, incluindo lesão, insulto, trauma ou doença químico ou biológico, tais como,

20 por exemplo, hipertensão, diabete, insuficiência cardíaca congestiva, lúpus, anemia celular de afoiçamento e várias doenças inflamatórias, doenças infecciosas e auto-imunes, nefropatias associadas com HIV, etc. Esse termo inclui, mas não é limitado a, doenças e condições, tais como:

25 transplante de rim, nefropatia, doença renal crônica (CKD); glomerulonefrite; doenças herdadas tais como doença renal policística; nefromegalia (hipertrofia extrema de um ou de ambos os rins); síndrome nefrótica; doença renal de estágio final (ESRD); insuficiência renal aguda e crônica; doenças

intersticial; nefrite; escleros, enrijecimento ou endurecimento de tecidos e/ou vasos resultantes de causas que incluem, por exemplo, inflamação devido à doenças ou lesão; fibrose renal e formação de cicatriz; distúrbios proliferativos associados aos rins; e outras condições nefrogênicas primárias ou secundárias. A fibrose associada com diálise seguinte à insuficiência renal e colocação de cateter, por exemplo, fibrose de acesso peritoneal e vascular, é também incluída.

10

Em alguma concretização, o distúrbio renal ou doença do rim podem ser definidos genericamente como uma "nefropatia" ou "nefropatias". Os termos "nefropatia" e "nefropatias" abrangem todas as variações clínicas - patológicas no rim, que podem resultar em fibrose do rim e/ou doenças glomerulares (por exemplo, glomerulosclerose, glomerulonefrite) e/ou insuficiência renal crônica. Alguns aspectos da presente invenção se referem a composições e seus usos para prevenção e/ou tratamento de nefropatia hipertensiva, nefropatia diabética e outros tipos de nefropatia tal como nefropatia analgésica, glomerulopatias (bloqueadores de radiação ultravioleta IgA ou doença de Berger, nefrite por lúpus), nefropatia isquêmica, nefropatia associada a HIV, nefropatia membranosa, glomerulonefrite, glomerulosclerose, nefropatia induzida por meios de radiocontraste, nefropatia tóxica, nefrotoxicidade induzida por analgésico, nefropatia por cisplatina, nefropatia por transplante, e outras formas de anormalidade ou lesão glomerular, lesão capilar glomerular

25

(fibrose tubular). Em algumas concretizações, os termos "nefropatia" e "nefropatias se referem especificamente a um distúrbio ou doença, no qual há a presença de proteínas (isto é, proteinúria) na urina de um indivíduo e/ou a
5 presença de insuficiência renal.

O termo "fibrose" se refere ao processamento anormal de tecido fibroso, ou degeneração por fibróide ou fibrosa. A fibrose pode resultar de várias lesões ou doenças, e pode
10 freqüentemente resultar de rejeição de transplante crônica, relativa ao transplante de vários órgãos. A fibrose envolve, tipicamente, a produção, o acúmulo ou a deposição anormais associados com a superprodução ou deposição
15 anormal de componentes de matrizes extracelulares, particularmente, colágeno, provocando a degradação ou enfraquecimento da função renal.

De acordo com as concretizações preferidas, a presente invenção concerne a métodos, compostos e composições para a
20 prevenção ou tratamento de nefropatia diabética em um indivíduo carente deles. A nefropatia diabética é uma patologia bem definida caracterizada por proteinúria, hipertensão, edema e insuficiência renal. Os aspectos característicos da nefropatia diabética incluem
25 glomerulosclerose, modificação da estrutura vascular, e doença tubulointersticial. A primeira evidência clínica de nefropatia diabética é, freqüentemente, a presença de albuminúria na urina, por exemplo, microalbuminúria ou macroalbuminúria.

A nefropatia diabética é caracterizada tipicamente pelo seguinte: 1) glomerulosclerose; 2) modificação da estrutura vascular, principalmente nas arteríolas pequenas; e 3) doença tubulointersticial. O aspecto mais característico da nefropatia diabética é a lesão glomerular, detectável pelo aumento do mesângio e pelo espessamento da membrana basal, que, freqüentemente, se parece com uma cicatrização difusa de todo o glomérulo. A primeira evidência clínica de nefropatia diabética é a presença de albuminúria ou proteinúria. Uma se refere à microalbuminúria, quando a quantidade de albumina na urina é inferior ou igual a < 300 mg/dia, e a proteinúria, quando a quantidade total de proteína na urina é superior a 1 g/dia. A prevenção, redução ou eliminação de sintomas ou as complicações de nefropatia associada com HIV, no contexto da presente invenção, se referem à: prevenção de nefropatia associada com HIV, antes que ocorra (por exemplo, se o tratamento começar com a manifestação de indicações clínicas iniciais de HIV, tal como a diminuição de células portadoras de CD4), eliminação total de HIVAN estabelecido (determinado, por exemplo, pelo retorno dos parâmetros das funções renais aos normais), ou redução nos sintomas indesejados da doença manifestada pela diminuição na gravidade de uma condição existente de HIVAN. A redução nos sintomas indesejados pode ser determinada, por exemplo, pelo aperfeiçoamento na função renal, comparada com a função antes do tratamento. Essa remediação pode ser evidente em um retardo no início de insuficiência renal

(incluindo diálise ou transplante) ou em uma diminuição na taxa da deterioração das funções renais, determinada, por exemplo, pelo retardo da taxa do aumento de proteinúria ou retardo da taxa do aumento em creatinina no soro, ou pela
5 queda no parâmetro de depuração de creatinina ou GFR), ou diminuição em pelo menos um sintoma ou complicação provocado por HIVAN, incluindo taxa de hospitalização ou mortalidade.

10 A presente invenção se refere ainda a métodos, compostos e composições para prevenir e/ou tratar uma complicação de distúrbio renal. O termo "complicação de distúrbio renal" se refere a uma condição secundária, relacionada com um distúrbio renal, uma condição de saúde,
15 um acidente, ou uma reação negativa ocorrendo durante o transcorrer de um distúrbio renal, que pode ficar pior em gravidade. Uma "complicação de distúrbio renal" é usualmente associada com o aumento da gravidade do distúrbio renal nos indivíduos sofrendo de sintomas ou
20 alterações patológicas, que podem ficar disseminados pelo corpo ou afetar outros sistemas de órgãos. Como aqui usado, o termo "complicação de distúrbio renal" abrange, mas não é limitado a, doenças vasculares (por exemplo, hipertensão, complicações macrovasculares, complicações microvasculares,
25 etc.), doenças cardiovasculares (por exemplo, arteriosclerose, aterosclerose, doenças das artérias coronarianas, insuficiência cardíaca congestiva, acidente vascular cerebral, angina, doença por calor isquêmica, enfartação miocárdica, etc.), dislipidemia diabética,

hiperlipidemia (por exemplo, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, hiperlipoproteïnemia), síndrome metabólica, obesidade, anemia, edema, pancreatite, ossos fracos, má saúde nutritiva e dano a nervos.

5

A presente invenção se refere ainda a métodos, compostos e composições para a prevenção e/ou tratamento de dislipidemias. O termo "dislipidemias" ou "dislipidemia" abrange todas as condições ou doenças clínicas -
10 patológicas, que são, direta ou indiretamente, relacionadas a níveis indesejavelmente altos ou baixos, e/ou razões indesejáveis, de quaisquer lipídios e/ou lipoproteínas circulando no sangue, incluindo, mas não limitados aos níveis e/ou razões de triglicerídios, colesterol, ApoB,
15 LpA, lipoproteína de alta densidade (HDL), colesterol de lipoproteína de alta densidade (HDL), colesterol de lipoproteína de densidade muito baixa (VLDL), colesterol de lipoproteína de densidade baixa (LDL), e ácidos graxos livres.

20

O termo dislipidemia abrange os distúrbios de metabolismo de lipoproteínas, incluindo a superprodução ou deficiência de lipoproteínas (por exemplo, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia,
25 hiperlipoproteïnúria, etc.), dislipidemia diabética, e também outras doenças e condições nas quais os níveis de lipídios no sangue são considerados um fator patogênico, incluindo, mas não limitadas a, doenças vasculares (por exemplo, hipertensão, complicações macrovasculares,

complicações microvasculares, etc.), doenças cardiovasculares (por exemplo, arteriosclerose, aterosclerose, doenças das artérias coronarianas, insuficiência cardíaca congestiva, acidente vascular cerebral, angina, doença por calor isquêmica, enfartação miocárdica, etc.), síndrome metabólica e obesidade.

Em outro aspecto, a presente invenção se refere a métodos de prevenção ou tratamento de nefropatias (por exemplo, nefropatia diabética). Os métodos incluem, geralmente, a administração a um indivíduo de um composto da presente invenção, como aqui descrito. Por exemplo, em uma concretização, o composto é ácido 1,3-propanodissulfônico ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

Em uma concretização, a nefropatia é nefropatia diabética. Em uma concretização, a administração de um composto da invenção pode resultar em função renal aperfeiçoada. Em uma concretização, a administração de um composto da invenção pode resultar no abaixamento da excreção urinária de albumina. Em outra concretização, a administração de um composto da invenção pode resultar em maior depuração de creatinina e/ou depuração de ácido úrico.

Em uma concretização, ácido 1,3-propanodissulfônico e/ou um sal sódico de ácido 1,3-propanodissulfônico é administrado ao indivíduo.

O termo "indivíduo" inclui organismos vivos, nos quais distúrbios renais ou nefropatia podem ocorrer, ou que são suscetíveis a distúrbio renal ou nefropatia. O termo

5 "indivíduo" inclui animais (por exemplo, mamíferos, por exemplo, gatos, cães, cavalos, porcos, vacas, bodes, roedores, por exemplo, camundongos ou ratos, coelhos, esquilos, ursos, primatas (por exemplo, chimpanzés, macacos, gorilas e seres humanos)), bem como galinhas,

10 patos, patos de Pequim, gansos e suas espécies transgênicas. De preferência, o indivíduo é um mamífero. Particularmente, o indivíduo é um ser humano.

Em algumas concretizações, o indivíduo é um paciente

15 humano, tendo ou suscetível de ter problemas de filtração glomerular (por exemplo, nefropatia diabética) e/ou uma insuficiência renal. Em algumas concretizações, o indivíduo é um paciente humano tendo ou suscetível de ter uma dislipidemia, incluindo, mas não limitada a, dislipidemia

20 diabética, hiperlipidemia, doenças vasculares e cardiovasculares, síndrome metabólica X e obesidade.

Em algumas concretizações, o indivíduo pode estar sofrendo de um distúrbio, tal como, por exemplo, diabete,

25 HIV, doença renal progressiva avançada e doença renal fibrótica e/ou quaisquer das doenças / distúrbios aqui descritos. Em um aspecto, o indivíduo não tem amiloidose. Em um aspecto, o indivíduo não tem amiloidose Amilóide AA (AA). Em outra concretização, o indivíduo tem amiloidose.

Em outra concretização, o indivíduo não tem amiloidose Amilóide AA (AA).

Em algumas concretizações, a doença renal não é
5 relacionada com amilóide e o indivíduo pode ter ou não
amiloidose (por exemplo, amiloidose AA ou amiloidose
relacionada com IAPP). Em algumas concretizações, a
nefropatia não é relacionada a amilóide e o indivíduo pode
ou não ter amiloidose (por exemplo, amiloidose AA ou
10 amiloidose relacionada com IAPP). Em algumas
concretizações, a nefropatia diabética não é relacionada
com amilóide e o indivíduo pode ter ou não amiloidose (por
exemplo, amiloidose AA ou amiloidose relacionada com IAPP).
Em algumas concretizações, a complicação de distúrbio renal
15 não é relacionada com amilóide e o indivíduo pode ter ou
não amiloidose (por exemplo, amiloidose AA ou amiloidose
relacionada com IAPP). Em uma concretização particular, em
todos os métodos dessa invenção, o indivíduo não tem
amiloidose (por exemplo, amiloidose AA ou amiloidose
20 relacionada com IAPP). Em uma concretização particular, em
todos os métodos dessa invenção, o indivíduo não tem
amiloidose relacionada com IAPP. Em algumas concretizações,
o indivíduo pode não apresentar proteinúria (por exemplo,
microalbuminúria ou macroalbuminúria). Em algumas
25 concretizações, o indivíduo pode ter rins que ficaram menos
capazes de liberar toxinas do sangue, tais como uréia,
ácido úrico e creatinina. Em algumas concretizações, os
métodos, compostos ou composições da invenção são eficazes
em retardar o declínio em uma depuração de creatinina do

indivíduo por pelo menos 0,5, 1, 2, 5, 10, 15 ou 20 mL/min/1,73 m²/ano. Em algumas concretizações, os métodos, compostos ou composições da invenção são eficazes em estabilizar uma depuração de ácido úrico por pelo menos 1,
5 2, 5, 10, 15 ou 20 mg/dL.

Em algumas concretizações, o indivíduo está em risco de, ou foi diagnosticado com, nefropatia, por exemplo, nefropatia diabética. Tipicamente, uma taxa de filtração
10 glomerular normal (GFR) em seres humanos é de cerca de 100 a cerca de 140 mL/min. Em algumas concretizações, o indivíduo é um indivíduo humano tendo nefropatia avançada (isto é, uma GFR abaixo de 75 mL/min). Em algumas concretizações, o indivíduo é um paciente humano tendo ESRD
15 (isto é, GFR inferior a 10 mL/min). Em algumas concretizações, os métodos, compostos ou composições da invenção são eficazes em aumentar o valor de GFR dos indivíduos por pelo menos 1, 5, 10, 15, 20 ou 25 mL/min ou mais.

20

Em algumas concretizações, o indivíduo está em risco de, ou foi diagnosticado com, uma doença de rim. Em várias concretizações, o indivíduo é um paciente humano tendo ou progredindo no sentido de uma doença de rim de estágio I,
25 uma doença de rim de estágio II, uma doença de rim de estágio III, uma doença de rim de estágio IV ou uma doença de rim de estágio V. Em algumas concretizações, os métodos, compostos ou composições da invenção são eficazes em estabilizar ou em aperfeiçoar a doença de rim do paciente

(por exemplo, do estágio V para o estágio IV, ou do estágio IV para o estágio III, ou do estágio III para o estágio II, ou do estágio II para o estágio I).

5 Em algumas concretizações, o indivíduo está em risco de, ou foi diagnosticado com, uma proteinúria. Em algumas concretizações, o indivíduo é um paciente humano produzindo menos do que cerca de 300 mg/dia de proteína na sua urina. Em algumas concretizações, o indivíduo é um paciente humano produzindo mais que cerca de 1 g/dia de proteína na sua urina. Em algumas concretizações, o indivíduo é um paciente humano tendo microalbuminúria. Em algumas concretizações, o indivíduo é um paciente humano com uma proporção de albumina na urina excedendo 200 µg/min. Em algumas concretizações, os métodos, compostos ou composições da invenção são eficazes em baixar a albuminúria de indivíduos por pelo menos 10, 25, 50, 75, 100, 150, 200 µg/min ou mais.

20 Em algumas concretizações, o indivíduo está em risco de, ou foi diagnosticado com, hipertensão ou alta pressão sangüínea. Há, freqüentemente, uma forte correlação entre a hipertensão e as doenças de rim, tal como nefropatia, particularmente, nefropatia diabética. Os indivíduos com má função do rim apresentam, freqüentemente, hipertensão. Em algumas concretizações, o indivíduo é um paciente humano hipertenso, tendo uma pressão sistólica igual ou superior a 18,7 kPa (140 mm hg) e/ou uma pressão diastólica igual ou superior a 12,0 kPa (90 mm hg). Em algumas concretizações,

o indivíduo é um paciente humano pré-hipertenso, tendo uma pressão sistólica de cerca de 16,0 - 18,5 kPa (120 - 139 mm hg) e/ou uma pressão diastólica igual ou superior a 10,7 - 11,9 kPa (80 - 89 mm hg). Em algumas concretizações, os métodos, compostos ou composições da invenção são eficazes em baixar as pressões sanguíneas sistólica e/ou diastólica dos indivíduos por pelo menos 101,3, 202,6, 303,9, 405,2, 506,5, 607,8, 709,1, 810,4, 911,7, 1.013,0 Pa (1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 mm hg) ou mais.

10

Em algumas concretizações, o indivíduo é um paciente humano hiperlipidêmico. Em algumas concretizações, os níveis de lipídios no sangue são muito altos, e as composições da invenção são administradas a um paciente para restaurar os níveis normais. Os níveis normais de lipídios são indicados nos tratados médicos conhecidos daqueles versados na técnica. Por exemplo, os níveis no sangue recomendados de LDL, HDL, triglicerídios livres e outros parâmetros relativos ao metabolismo de lipídios podem ser encontrados no sítio da rede da "American Heart Association" e aquele do "National Cholesterol Education Program" do "National Heart, Lung and Blood Institute" (consultar . <http://www.americanheart.org> e <http://www.nhlbi.nih.gov/health/public/heart/>, respectivamente). Em algumas concretizações, o indivíduo é um paciente humano hipercolesterolímico tendo um nível de colesterol LDL no plasma superior a 100 mg/dL e/ou um nível de colesterol HDL no plasma igual ou inferior a 40 mg/dL. Em algumas concretizações, o indivíduo é um paciente humano

25

hipertriglicêmico tendo um nível de triglicerídios no plasma na parte superior da linha de fronteira de 150 a 199 mg/dL, ou um alto nível de triglicerídios no plasma de 200 a 499 mg/dL, ou um nível de triglicerídios no plasma muito
5 alto igual ou superior a 500 mg/dL. Esses níveis são baseados em medida sob condições de jejum. O nível elevado de triglicerídios é freqüentemente encontrado em associação com doenças de rim e nefropatia, particularmente, nefropatia diabética. Em algumas concretizações, os
10 métodos, compostos e composições da invenção são eficazes em baixar o nível de colesterol LDL e/ou o nível de triglicerídios no plasma do indivíduo por pelo menos 5, 10, 15, 20, 30, 40, 50, 75, 100, 125, 150, 175, 200 mg/dL ou mais. Em algumas concretizações, os métodos, compostos e
15 composições da invenção são eficazes em aumentar o nível de colesterol LDL e/ou o nível de triglicerídios no plasma do indivíduo por pelo menos 1, 2, 5, 10, 15, 20, 30 mg/dL ou mais. Um exemplo de tratamento sucessivo de hipercolesterolemia de acordo com a invenção é dirigido a
20 baixar os níveis de colesterol em soro humano a menos de 5,0 mmol/L.

Em algumas concretizações, o indivíduo está acima do peso ou é obeso. Em algumas concretizações, o indivíduo é
25 um paciente humano obeso tendo um índice de massa corpórea (BMI) de cerca de 25 a 30 (grau 1), ou um BMI de 30 - 40 (grau 2) acima de 40 (grau 3). Em algumas concretizações, os métodos, compostos e composições da invenção são eficazes em reduzir o índice de massa corpórea (BMI) do

indivíduo por um valor de 1, 2, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 40 ou mais. Em algumas concretizações, os métodos, compostos e composições da invenção são eficazes em aperfeiçoar o grau de BMI do paciente (por exemplo, do grau 3 para o grau 2, do grau 2 para o grau 1).

Em algumas concretizações, o indivíduo está em risco de, ou foi diagnosticado com, síndrome metabólica (ou síndrome X). Em algumas concretizações, o indivíduo é um paciente humano com presença de três ou mais desses componentes: nível de triglicerídios no soro elevado (acima de 150 mg/dL), baixo nível de HDL (abaixo de 40 mg/dL para homens e abaixo de 50 mg/dL para mulheres), maior circunferência da cintura (acima de 102 em machos e acima de 86 cm em fêmeas), pressão sanguínea elevada e alto teor de glicose no plasma em jejum de 100 mg/dL. Em algumas concretizações, os métodos, compostos e composições da invenção são eficazes em liberar qualquer um dos componentes mencionados acima de síndrome X.

20

Em algumas concretizações, o indivíduo está em risco de, ou foi diagnosticado com, diabetes. Em algumas concretizações, o indivíduo é um paciente humano com diabetes do tipo 2. Em algumas concretizações, o indivíduo é um paciente humano com diabetes do tipo 1.

25

Em algumas concretizações, o composto é administrado ao paciente em uma composição farmacêutica, compreendendo ainda um veículo farmacêuticamente aceitável. Em algumas

concretizações, o método inclui a administração oral da composição farmacêutica. Em algumas concretizações, o método inclui a administração intravenosa da composição farmacêutica.

5

Os termos "quantidade eficaz" e "quantidade terapeuticamente eficaz" são usados intercambiavelmente aqui e referem-se à quantidade de um composto que é eficaz para tratar um indivíduo, por exemplo, tratar um indivíduo para nefropatia (por exemplo, nefropatia diabética), e/ou uma complicação relacionada, ou tratar um indivíduo tendo uma doença associada. A quantidade terapeuticamente eficaz pode variar, com base no ou nos distúrbios particulares que o indivíduo está sofrendo, da idade, do peso e do estilo de vida de um indivíduo particular. Além disso, a quantidade terapeuticamente eficaz pode depender dos parâmetros do sangue do indivíduo (por exemplo, perfil de lipídios), da gravidade do estado da doença, função do órgão, função do rim ou doença ou complicações associadas.

20

Por exemplo, a quantidade terapeuticamente eficaz do composto de Fórmula (I) pode ser entre cerca de 100 e 4.000 mg diariamente. Os compostos da invenção podem ser manufaturados em tabletes, pílulas ou cápsulas, com dosagens de 200 mg, 400 mg ou 800 mg, ou 1.200 mg ou 1.800 mg do composto da invenção. Em algumas concretizações, uma quantidade terapeuticamente eficaz pode ser 400 mg BID, 800 mg BID, 1.200 mg, 1.600 mg, 2.400 mg ou 3.600 mg BID. BID significa duas vezes ao dia. Em algumas concretizações, uma

quantidade terapeuticamente eficaz é dirigida para a obtenção de níveis de soro em pacientes humanos correspondentes a pelo menos 1, 5, 10, 25, 50, 75 ou 100 µg/mL. Como aqui usado, "prevenir" ou "prevenção" é

5 intencionado para se referir a pelo menos à redução de probabilidade do risco de (ou de susceptibilidade a) adquirir uma doença ou distúrbio (isto é, provocando pelo menos que um dos sintomas clínicos da doença não se desenvolva em um paciente, que pode ser exposto, ou

10 predisposto, à doença, mas que não tinha ainda experimentado ou apresentado os sintomas da doença). Em algumas concretizações, o indivíduo candidato ao tratamento preventivo é um paciente em risco de, um paciente que tenha sido diagnosticada com, ou um que está progredindo na

15 direção de um distúrbio renal, uma complicação de distúrbio renal, um distúrbio vascular ou cardiovascular, diabetes, obesidade e assemelhados. Os parâmetros biológicos e fisiológicos para a identificação desses pacientes são aqui proporcionados e são também bem conhecidos dos médicos.

20

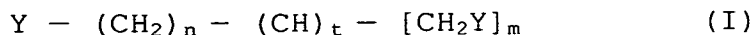
Os termos "tratamento" e "tratando" de um indivíduo inclui a aplicação ou administração de um composto da invenção a um indivíduo (ou aplicação ou administração de um composto da invenção a uma célula ou tecido de um

25 indivíduo) com a finalidade de estabilizar, curar, cicatrizar, aliviar, alterar, remediar, atenuar, melhorar, aperfeiçoar ou afetar a doença ou condição, o sintoma da doença ou condição, ou o risco da (ou susceptibilidade à) doença ou condição. O termo "tratando" se refere a

quaisquer indícios de sucesso no tratamento ou melhoria de uma lesão, patologia ou condição, incluindo qualquer parâmetro objetivo ou subjetivo, tal como redução, remissão, diminuição da taxa de piora; diminuição da
5 gravidade da doença; estabilização; diminuição dos sintomas ou tornar a lesão, patologia ou condição mais tolerável ao indivíduo, reduzindo a taxa de degeneração ou declínio, tornando o ponto final de degeneração menos debilitante, ou aperfeiçoando um bem-estar físico ou mental do indivíduo.

10 Por exemplo, a determinação quantitativa de uma função renal e dos parâmetros de disfunção renal é bem conhecida na técnica, e exemplos de ensaios para a determinação de função / disfunção renal são apresentados a seguir e incluem a avaliação de pelo menos uma função renal,
15 determinada por uso de parâmetros biológicos e/ou fisiológicos, tal como nível de creatinina no soro, taxa de depuração de creatinina, secreção de proteínas urinárias de 24 horas, taxa de filtração glomerular, razão de creatinina de albumina urinária, taxa de excreção de albumina e
20 biópsia renal. Em uma concretização, o termo "tratando" pode incluir o aumento da expectativa de vida do indivíduo e/ou retardo da necessidade de diálise ou transplante de rim.

25 Em algumas concretizações, a invenção diz respeito a composições farmacêuticas para o tratamento de nefropatia, por exemplo, nefropatia diabética, que incluem um ou mais compostos de Fórmula (I):



em que Y é SO₃X ou OSO₃X independentemente escolhido para cada ocorrência; X é um grupo catiônico, o qual, independentemente de cada ocorrência, é hidrogênio, lítio, sódio, potássio, cálcio, magnésio, triálquilamônio ou alumínio; n é 1, 2, 3 ou 4; t é 0, quando m é 1; e t é 1, quando m é 2. O termo "grupo catiônico" inclui os grupos com uma carga positiva e átomos de hidrogênio. Os exemplos de cátions incluem sais farmacologicamente aceitáveis do SO₃⁻ ou OSO₃⁻. Os exemplos de grupos catiônicos incluem íons de metais alcalinos ou alcalino-terrosos, tais como lítio, sódio, potássio, cálcio, magnésio, triálquilamônio e alumínio e assemelhados. Em uma outra concretização, os grupos catiônicos são H⁺ ou Na⁺.

Os exemplos de compostos da invenção incluem os compostos na tabela a seguir e os seus sais farmacologicamente aceitáveis.

ácido 1,2-etanodissulfônico	HO ₃ SCH ₂ CH ₂ SO ₃ H
1,2-etanodissulfonato de sódio	NaO ₃ SCH ₂ CH ₂ SO ₃ Na
ácido 1,3-propanodissulfônico	HO ₃ SCH ₂ CH ₂ CH ₂ SO ₃ H
1,3-propanodissulfonato de sódio	
(sal dissódico de ácido 1,3-propanodissulfônico)	NaO ₃ SCH ₂ CH ₂ CH ₂ SO ₃ Na
bisbissulfato de 1,2-etanodiol	HO ₃ SOCH ₂ CH ₂ OSO ₃ H
sal dissódico de dissulfato de 1,2-etanodiol	NaO ₃ SOCH ₂ CH ₂ OSO ₃ Na

bisbissulfato de 1,3-propanodiol	$\text{HO}_3\text{SOCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OSO}_3\text{H}$
sal dissódico de dissulfato de	$\text{NaO}_3\text{SOCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OSO}_3\text{Na}$
1,3-propanodiol	
ácido 2-sulfometil-1,4-	$\text{HO}_3\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_2\text{SO}_3\text{H})_2$
butanodissulfônico	
sal trissódico de ácido 2-	
sulfometilbutano-1,4-	$\text{NaO}_3\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_2\text{SO}_3\text{Na})_2$
dissulfônico	

O termo "composto" inclui entidades químicas. Os compostos podem estar em fase sólida, líquida ou gasosa. O termo composto inclui os compostos de Fórmula (I) e dos sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos. Os compostos da invenção são identificados aqui pela sua estrutura química e/ou nome químico. Quando um composto é referido por ambas uma estrutura química e um nome químico, e essas estrutura química e nome químico estão em conflito, a estrutura química é determinante da identidade do composto. Os compostos da invenção podem conter um centro quiral e, portanto, podem existir como estereoisômeros. Os compostos, como aqui definido, podem ser purificados de fontes naturais, comprados de fontes comerciais ou sintetizados quimicamente usando as técnicas reconhecidas no ramo.

Em geral, todos os compostos da presente invenção podem ser preparados por quaisquer métodos convencionais, usando materiais de partida facilmente disponíveis e/ou preparáveis convencionalmente, reagentes e procedimentos de síntese convencionais. Mais particularmente, ácido 1,3-

propanodissulfônico ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo podem ser preparado pelos métodos descritos na patente U.S. 5.643.562. Além disso, os compostos da invenção também podem existir nas formas hidratada e anidra. Os hidratos dos compostos de Fórmula (I) são incluídos como os compostos de Fórmula (I). Em uma outra concretização, o composto de Fórmula (I) é um monohidrato. Em uma concretização, o composto de Fórmula (I) compreende cerca de 10% ou menos, cerca de 9% ou menos, cerca de 8% ou menos, cerca de 7% ou menos, cerca de 6% ou menos, cerca de 5% ou menos, cerca de 4% ou menos, cerca de 3% ou menos, cerca de 2% ou menos, cerca de 1% ou menos, cerca de 0,5% ou menos, cerca de 0,1% ou menos em peso de água. Em outra concretização, os compostos da invenção compreendem cerca de 0,1% ou mais, cerca de 0,5% ou mais, cerca de 1% ou mais, cerca de 2% ou mais, cerca de 3% ou mais, cerca de 4% ou mais, cerca de 5% ou mais ou cerca de 6% ou mais de água.

Além disso, os compostos da invenção também podem abranger mais de um de formas hidratadas, estados hidratados, etc. Por exemplo, uma forma, Forma I, pode ser preparada por recristalização direta de um composto da invenção, por exemplo, sal dissódico de ácido propanodissulfônico. O composto é precipitado da solução com uma solução 16:1 de etanol:água (v/v). O produto recristalizado é recuperado como um pó branco fino, que é depois seco a 65°C por 16 horas a 533,2 Pa (4 mm hg). A forma não hidratada resultante tem um teor de umidade de

0,2% e uma densidade aparente de 0,65 g/mL. Em uma outra concretização, o composto de Fórmula (I) tem um teor de umidade de cerca de 0,2%.

5 Além do mais, outra forma, a Forma II, pode ser preparada por recristalização direta de um sal dissódico de ácido propanodissulfônico disponível comercialmente, em uma forma similar à Forma I. O composto é precipitado da solução com uma solução 8:1 de etanol:água (v/v). O produto
10 recristalizado é recuperado como um sólido branco, que é depois seco a 20 - 25°C por 16 horas a 533,2 Pa (4 mm hg). A forma monoidratada resultante tem um teor de umidade de cerca de 7% em peso e uma densidade aparente de 0,46 g/mL. Em uma outra concretização, o composto de Fórmula (I) tem
15 um teor de umidade de cerca de 7%.

A Forma I também pode ser preparada do da Forma II polimorfa por aquecimento prolongado a pressões reduzidas. Primeiro, a Forma II polimorfa (teor de água de 6,8%) é
20 seca a 65°C por 16 horas em um vácuo de 533,2 Pa (4 mm hg). Essa secagem inicial reduz o teor de água da forma polimorfa anteriormente hidratada a 2,3%. Após outras 24 h a 65°C, o teor de umidade da forma polimorfa anteriormente monoidratada é reduzido a 1%. O composto é inteiramente
25 convertido na Forma I polimorfa, após mais 48 horas de secagem a 77°C.

Os compostos da presente invenção contêm um ou mais grupos funcionais ácidos e, desse modo, são capazes de

formar sais farmaceuticamente aceitáveis com bases farmaceuticamente aceitáveis. Um "sal farmaceuticamente aceitável" de um composto significa um sal de um composto que é farmaceuticamente aceitável. São desejáveis os sais de um composto que retêm ou aperfeiçoam a eficiência biológica e as propriedades dos ácidos e bases livres do composto-matriz, como aqui definido, ou que tira vantagem de uma funcionalidade intrinsecamente básica, ácida ou carregada no molécula e que não é biologicamente ou de outro modo indesejável. Os exemplos de sais farmaceuticamente aceitáveis são também descritos, por exemplo, em Berge et al., "Pharmaceutical Salts", *J. Pharm. Sci.* 66, 1-19 (1977). Esses sais incluem sais de adição básicos, formados quando um próton ácido presente no composto-matriz é substituído por um íon metálico, incluindo, um íon de metal alcalino (por exemplo, lítio, sódio, potássio), um íon de metal alcalino-terroso (por exemplo, magnésio, cálcio, bário), ou outros íons metálicos, tais como alumínio, zinco, ferro e assemelhados; ou se coordena com uma base orgânica, tal como amônia, etilamina, dietilamina, etilenodiamina, N,N'-dibenziletilenodiamina, etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, trialquilamina (por exemplo, com uma C₁ - C₄ alquila), trometamina, N-metilglucamina, piperazina, cloroprocaína, procaína, lisina e assemelhados.

Os sais farmaceuticamente aceitáveis podem ser sintetizados do agente-matriz, que contém uma parte ácida, por métodos químicos convencionais. Geralmente, esses sais

são preparados por reação das formas de ácidos livres desses agentes com uma quantidade estequiométrica da base adequada em água ou em um solvente orgânico, ou em uma mistura dos dois. Os sais podem ser preparados in situ, durante o isolamento ou purificação final do agente, ou por reação em separado de um composto purificado da invenção, na sua forma de ácido livre, com a base correspondente desejada, e isolamento do sal assim formado.

10 Todas as formas de ácido, sal e outras formas iônicas e não iônicas dos compostos descritos são incluídas como os compostos da invenção. Por exemplo, se um composto for mostrado como um ácido no presente relatório descritivo, as formas de sais do composto estão também incluídas. 15 Igualmente, se um composto for mostrado como um sal, as formas ácidas estão também incluídas.

Em uma outra concretização, o composto de Fórmula (I) não é sal dissódico de ácido 1,3-propanodissulfônico ou 20 ácido 1,3-propanodissulfônico.

Em uma outra concretização, os compostos da invenção incluem os compostos descritos nos pedidos de patentes internacionais WO 94/22437, WO 96/28187 e WO 00/64420, 25 cujos conteúdos são integralmente incorporados no presente relatório descritivo por referência.

Em uma outra concretização, a composição ou formulação não é como descrita no Exemplo 1 ou como descrita em

quaisquer dos exemplos. Em mais uma outra concretização, pelo menos um ingrediente não é um ingrediente descrito no Exemplo 1 ou como descrito em quaisquer dos exemplos.

5 Composições farmacêuticas

Um aspecto relacionado da invenção diz respeito a composições farmacêuticas para uso: (i) na prevenção ou tratamento de distúrbios renais e, mais particularmente, nefropatia; (ii) na prevenção ou tratamento de complicações de distúrbios renais; e/ou (iii) na prevenção e/ou tratamento de dislipidemias.

Um aspecto relacionado da invenção diz respeito ao uso de um composto de Fórmula (I), como descrito no presente relatório descritivo, de preferência, ácido 1,3-propanodissulfônico ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, e, mais particularmente, sal sódico de ácido 1,3-propanodissulfônico, na manufatura de um medicamento para uso: (i) na prevenção ou tratamento de distúrbios renais e, mais particularmente, nefropatia; (ii) na prevenção ou tratamento de complicações de distúrbios renais; e/ou (iii) na prevenção e/ou tratamento de dislipidemias. Como usado no presente relatório descritivo, os termos "composição farmacêutica" e "medicamento" são usados intercambiavelmente.

Em algumas concretizações, as composições da invenção compreendem uma quantidade eficaz de um composto de Fórmula

(I), como descrito acima, de preferência, ácido 1,3-propanodissulfônico ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, e, mais particularmente, sal sódico de ácido 1,3-propanodissulfônico.

5

Conseqüentemente, em outra concretização, a presente invenção se refere a composições farmacêuticas compreendendo quantidades eficazes de um ou mais compostos de acordo com a Fórmula (I) no presente relatório
10 descritivo e um veículo farmaceuticamente aceitável, bem como métodos de uso e de manufatura dessas composições farmacêuticas.

Como usado no presente relatório descritivo, o termo
15 "composição farmacêutica" se refere a pelo menos um composto e pelo menos um veículo farmaceuticamente aceitável, com o qual o composto é administrado a um indivíduo.

20 "Veículo farmaceuticamente aceitável" se refere a um diluente, adjuvante, excipiente ou portador, com o qual um composto é administrado. O termo "farmaceuticamente aceitável" se refere a drogas, medicamentos, ingredientes inertes, etc., que o termo descreve, adequado para uso em
25 contato com os tecidos de seres humanos e animais inferiores sem toxicidade, incompatibilidade, instabilidade, irritação, resposta alérgica e assemelhados indevidos, comensurado com uma razão benefício / risco razoável. Refere-se, de preferência, a um composto ou

composição que é aprovado ou aprovável por uma agência reguladora do governo federal ou estadual ou listado na Farmacopéia Norte-Americana ou outras farmacopéias geralmente reconhecidas, para uso em animais e, mais particularmente, em seres humanos.

Como usado no presente relatório descritivo, o termo "quantidade terapeuticamente eficaz" significa a quantidade de composto que, quando administrada a um indivíduo, para tratamento ou prevenção de uma doença, é suficiente para promover tal tratamento ou prevenção da doença. Como indicado acima, a "quantidade terapeuticamente eficaz" vai variar, dependendo do composto, da doença e da sua gravidade, e da idade, peso, etc. do indivíduo carente de tratamento.

Os compostos da invenção podem ser formulados antes da administração em composições farmacêuticas, usando as técnicas e os procedimentos disponíveis (por exemplo, o pedido de patente U.S. 2006/0252829, que é incorporado no presente relatório descritivo por referência). Por exemplo, as composições farmacêuticas são formuladas para uma administração adequada (oralmente, parenteralmente - IV, IM, depo-IM, SC e depo-SC, sublingualmente, intranasalmente - inalação, intratecalmente, topicamente ou retalmente). Os veículos farmacêuticamente aceitáveis adequados incluem, sem limitação, qualquer portador ou diluente farmacêutico não imunogênico, adequado para rotas de administração oral, parenteral, nasal, mucosal,

transdérmica, tópica, intratecal, retal, intravascular - IV, intra-arterial - IA, intramuscular - IM, e subcutânea - SC), tal como solução salina de tampão de fosfato (PBS). Também, a presente invenção inclui esses compostos que
5 tenham sido liofilizado e que podem ser reconstituídos, para formar formulações farmacêuticamente aceitáveis para administração, como por injeção intravenosa, intramuscular ou subcutânea. A administração pode ser também intradérmica ou transdérmica.

10

O veículo pode ser um solvente ou meio de dispersão contendo, por exemplo, água, etanol, poliol (por exemplo, glicerol, glicol propilênico, e poli (glicol etilênico) líquido, e assemelhados), suas misturas adequadas, e óleos
15 vegetais. A fluidez adequada pode ser mantida, por exemplo, por uso de um revestimento, tal como lecitina, por manutenção do tamanho de partícula necessário, no caso de dispersão e por uso de tensoativos. A prevenção da ação de microorganismos pode ser alcançada por vários agentes
20 antibacterianos e antifúngicos, por exemplo, parabens, clorobutanol, fenol, ácido ascórbico, timerosal e assemelhados. Em muitos casos, agentes isotônicos são incluídos, por exemplo, açúcares, cloreto de sódio, ou polialcoois, tais como manitol e sorbitol, na composição. A
25 absorção prolongada das composições injetáveis pode ser realizada por inclusão na composição de um agente, que retarda a absorção, por exemplo, monoestearato de alumínio ou gelatina.

De preferência, o ou os compostos da invenção podem ser administrados oralmente. As formulações da presente invenção incluem aquelas adequadas para administração oral. As formulações podem ser apresentadas convenientemente em

5 forma de dosagem unitária e podem ser preparadas por quaisquer métodos bem conhecidos na técnica de farmácia. Os métodos de preparação dessas formulações ou composições incluem a etapa de colocar em associação um composto da presente invenção com um veículo farmacêuticamente

10 aceitável (por exemplo, um diluente inerte ou um portador comestível assimilável), e, opcionalmente, um ou mais ingredientes auxiliares. Em geral, as formulações são preparadas por colocação em contato, de forma uniforme e íntima, um composto da presente invenção com portadores

15 líquidos, ou portadores sólidos finamente divididos, ou ambos, e depois, se necessário, moldagem do produto. A quantidade do agente terapêutico nessas composições terapeuticamente úteis é tal que uma dosagem adequada vai ser obtida.

20

As formulações da invenção, adequadas para administração oral, podem ser na forma de cápsulas (por exemplo, cápsula de gelatina de crosta macia ou dura), cápsulas em forma de selo, pílulas, tabletes, losangos,

25 pós, grânulos, pelotas, drágeas, por exemplo, revestidos (por exemplo, revestidos entericamente) ou não revestidos, ou como uma solução ou suspensão em um líquido aquoso ou não aquoso, ou como uma emulsão de óleo-em-água ou de água-em-óleo, ou como um elixir ou xarope, ou como pastilhas

(usando uma base inerte, tais como gelatina e glicerina, ou sacarose e acácia) ou como soluções de higiene bucal e assemelhados, todos contendo uma quantidade predeterminada de um composto da presente invenção, como um ingrediente ativo. Um composto da presente invenção pode ser também administrado como um bolo, eletuário ou pasta, ou incorporado diretamente na dieta do indivíduo. Além do mais, em certas concretizações, essas pelotas podem ser formuladas para: (a) proporcionar uma liberação de medicamento instantânea ou rápida (isto é, sem qualquer revestimento sobre elas); (b) serem revestidas, por exemplo, para proporcionar uma liberação de medicamento constante com o tempo; ou (c) serem revestidas com um revestimento entérico para melhor tolerabilidade gastrointestinal.

Em formas de dosagem sólidas da presente invenção para administração oral, o ingrediente ativo é misturado com um ou mais portadores farmacêuticamente aceitáveis, tal como citrato de sódio ou fosfato dicálcico, ou quaisquer dos seguintes: enchimentos ou extensores, tais como amidos, lactose, sacarose, glicose, manitol ou ácido silícico; aglutinantes, tais como, por exemplo, carboximetilcelulose, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, sacarose ou acácia; umectantes, tais como glicerol; agentes desintegradores, tais como ágar-ágar, carbonato de cálcio, amido de batata ou tapioca, ácido algínico, certos silicatos, e carbonato de sódio; agentes retardadores de solução, tal como parafina; aceleradores de absorção, tais

como compostos de amônio quaternário; agentes de molhamento, tais como, por exemplo, álcool cetílico e monoestearato de glicerol absorventes, tais como caulim e argila de bentonita; lubrificantes, tais como talco, 5 estearato de cálcio, estearato de magnésio, poli (glicóis etilênicos) sólidos, laurilsulfato de sódio, e suas misturas; e agentes colorantes. No caso de cápsulas, tabletes e pílulas, as composições farmacêuticas também podem compreender agentes de tamponamento. As composições 10 sólidas de um tipo similar também podem ser empregadas como enchimentos em cápsulas de gelatina de enchimento macias e duras, usando excipientes como açúcares de lactose ou leite, bem como poli (glicóis etilênicos) de alto peso molecular e assemelhados.

15

As composições perorais incluem, tipicamente, soluções sólidas, emulsões, suspensões e assemelhados. Os veículos farmacêuticamente aceitáveis adequados para a preparação dessas composições são bem conhecidos na técnica. Os 20 componentes típicos dos portadores para xaropes, elixires, emulsões e suspensões incluem etanol, glicerol, glicol propilênico, poli (glicol etilênico), sacarose líquida, sorbitol e água. Para uma suspensão, os agentes de suspensão típicos incluem . metilcelulose, 25 carboximetilcelulose sódica, tragacanta, e alginato de sódio; os agentes de molhamento típicos incluem lecitina e polissorbat 80; e os preservativos típicos incluem metilparaben e benzoato de sódio. As composições líquidas perorais também podem conter um ou mais componentes, tais

como adoçantes, agentes aromatizantes e colorantes, como descritos acima.

As composições farmacêuticas adequadas para uso
5 injetável incluem soluções aquosas estéreis (que são solúveis em água) ou dispersões e pós estéreis para a preparação extemporânea de soluções ou dispersões injetáveis estéreis. Em todos os casos, a composição deve ser estéril e deve ser fluida ao ponto que exista uma fácil
10 capacidade de aplicação com seringa. Deve ser estável sob as condições de manufatura e armazenamento e devem ser preservadas contra a ação contaminante de microorganismos, tais como bactérias e fungos. As soluções injetáveis estéreis podem ser preparadas por incorporação do agente
15 terapêutico na quantidade necessária em um solvente adequado, com um ou uma combinação de ingredientes enumerados acima, se necessário, seguida por esterilização por filtração. Geralmente, as dispersões são preparadas por incorporação do agente terapêutico em um veículo estéril,
20 que contém um meio de dispersão básico e os outros ingredientes necessários daqueles enumerados acima. No caso de pós estéreis para a preparação de soluções injetáveis estéreis, os métodos de preparação são secagem a vácuo e secagem por congelamento, que produzem um pó do ingrediente
25 ativo (isto é, o agente terapêutico) mais qualquer ingrediente desejado adicional de uma solução filtrada estéril dele.

As formulações farmacêuticas são também proporcionadas, que são adequadas para administração como um aerossol, por inalação. Essas formulações compreendem uma solução ou suspensão do composto desejado de qualquer fórmula da presente invenção, ou uma pluralidade de partículas sólidas desse ou desses compostos. A formulação desejada pode ser colocada em uma pequena câmara e nebulizada. A nebulização pode ser feita por ar comprimido ou por energia ultra-sônica, para formar uma pluralidade de gotículas líquidas ou partículas sólidas, compreendendo os agentes ou sais. As gotículas líquidas ou as partículas sólidas devem ter um tamanho de partícula na faixa de cerca de 0,5 a cerca de 5 microns. As partículas sólidas podem ser obtidas por processamento do agente sólido de qualquer fórmula descrita no presente relatório descritivo, ou um sal dele, de qualquer modo adequado conhecido na técnica, tal como por trituração. O tamanho das partículas sólidas ou gotículas vai ser, por exemplo, de cerca de 1 a cerca de 2 microns. Nesse aspecto, os nebulizadores comerciais são disponíveis para atingir esse objetivo.

Uma formulação farmacêutica, adequada para administração como um aerossol, pode ser na forma de um líquido, a formulação vai compreender um agente solúvel em água de qualquer fórmula descrita no presente relatório descritivo, ou um sal dele, em um portador, que compreende água. Um tensoativo pode estar presente, que baixa a tensão superficial da formulação, de um modo suficiente para

resultar na formação de gotículas dentro da faixa de tamanhos desejada, quando submetida à nebulização.

As composições desta invenção também podem ser administradas topicamente a um indivíduo, por exemplo, por deposição direta ou espalhamento da composição no tecido epidérmico ou epitelial do indivíduo, ou transdermicamente por meio de um "emplastro". Essas composições incluem, por exemplo, loções, cremes, soluções, géis e sólidos. Essas composições tópicas podem compreender uma quantidade eficaz, usualmente pelo menos cerca de 0,1%, ou ainda de cerca de 1 a cerca de 5% de um agente da invenção. Os portadores adequados para administração tópica se mantêm, tipicamente, em lugar da pele como um filme contínuo, e apresentam uma resistência para serem removidos por perspiração ou imersão em água. Geralmente, o portador é de natureza orgânica e capaz de ter disperso ou dissolvido nele o agente terapêutico. O portador pode incluir emolientes, emulsificadores, agentes de espessura, solventes e assemelhados farmacêuticamente aceitáveis.

Outras composições úteis para obter uma transferência sistêmica dos agentes alvo incluem as formas de dosagem sublingual, bucal e nasal. Essas composições compreendem, tipicamente, uma ou mais das substâncias de enchimento, tais como sacarose, sorbitol e manitol; e aglutinantes, tais como acácia, celulose microcristalina, carboximetilcelulose e hidroxipropilmetilcelulose. Agentes deslizantes, lubrificantes, adoçantes, colorantes,

antioxidantes e aromatizantes, descritos acima, também podem ser incluídos. O ou os compostos da invenção também podem ser administrados parenteralmente, intraperitonealmente, intra-espinhalmente ou intracerebralmente. Para essas composições, o ou os compostos da invenção podem ser preparados em glicerol, poli (glicóis etilênicos) líquidos, e suas misturas, e em óleos. Sob as condições usuais de armazenamento e uso, essas preparações podem conter um preservativo, para impedir o crescimento de microorganismos.

Para administrar o ou os compostos da invenção por administração diferente da parenteral, pode ser útil revestir o ou os compostos da invenção com, ou co-administrar o ou os compostos da invenção, com um material para impedir a sua desativação. Por exemplo, o ou os compostos da invenção podem ser administrados a um indivíduo em um portador adequado, por exemplo, lipossomos, ou um diluente. Os diluentes farmacêuticamente aceitáveis incluem soluções salinas e tampões aquosas. Os lipossomos incluem emulsões CGF de água-em-óleo, bem como os lipossomos convencionais.

As composições farmacêuticas de acordo com a invenção também podem ser revestidas por métodos convencionais, tipicamente com revestimentos dependentes de pH ou tempo, de modo que o ou os compostos da invenção sejam liberados nas vizinhanças do local desejado, ou em várias vezes para estender a ação desejada. Essas formas de dosagem incluem

tipicamente, mas não são limitadas a, um ou mais de acetato / ftalato de celulose, poli (acetato / ftalato de vinila), ftalato de hidroxipropilmetilcelulose, etilcelulose, ceras e goma-laca.

5

Dosagem

Deve-se entender que as doses adequadas vão depender de vários fatores dentro do conhecimento de médicos, veterinários ou pesquisadores versados na técnica. A ou as doses do ou dos compostos da invenção vão variar, dependendo, por exemplo, de vários fatores, incluindo a atividade do agente específico empregado, da idade, do peso corpóreo, da saúde geral, do sexo e da dieta do indivíduo, do momento de administração, da rota de administração, da taxa de excreção, e de qualquer combinação de medicamentos, se aplicável, cujo efeito o clínico deseja que tenha no indivíduo, e das propriedades dos compostos (por exemplo, biodisponibilidade, estabilidade, potência, toxicidade, etc.). Essas doses adequadas podem ser determinadas por uso de quaisquer ensaios disponíveis, incluindo os ensaios descritos no presente relatório descritivo. Quando um ou mais dos compostos da invenção vão ser administrados a seres humanos, um médico pode prescrever, por exemplo, inicialmente, uma dose relativamente baixa, aumentando-a subsequente, até que uma resposta adequada seja obtida.

Por exemplo, a quantidade terapeuticamente eficaz do composto de Fórmula (I) pode ser entre 100 e 4.000 mg por dia. Os compostos da invenção podem ser manufaturados em tabletes, pílulas ou cápsulas, com dosagens de 200 mg, 400 mg ou 800 mg, ou 1.200 mg, ou 1.800 mg, ou 2.400 mg do composto da invenção. Em algumas concretizações, uma quantidade terapeuticamente eficaz pode ser 400 mg BID, 800 mg BID, 1.200 mg, 1.600 mg, 2.400 mg ou 3.600 mg BID. BID significa duas vezes por dia. Em algumas concretizações, uma quantidade terapeuticamente eficaz tem por objetivo obter níveis no soro em pacientes humanos correspondentes a pelo menos 1, 5, 10, 25, 50, 75 ou 100 $\mu\text{m/mL}$.

As proporções exemplificativas incluem quantidades em miligramas ou microgramas do composto por quilograma de peso do indivíduo ou da amostra (por exemplo, cerca de 1 miligrama por quilograma a cerca de 200 miligramas por quilograma, cerca de 5 miligramas por quilograma a cerca de 100 miligramas por quilograma, cerca de 10 miligramas a cerca de 50 miligramas por quilograma). As doses exemplificativas adicionais incluem as doses de cerca de 1 a cerca de 500 mg, ou cerca de 5 a cerca de 300 mg, ou cerca de 10 a cerca de 200 mg por dia, duas ou três vezes por dia, ou em quantidades mais baixas ou mais altas. Para comparação, as doses exemplificativas para Eprodisate (sal sódico de ácido 1,3-propanodissulfônico) para o tratamento de amiloidose AA é de cerca de 400 mg, 800 mg ou 1.200 mg BID (duas vezes por dia), com base na depuração de creatinina do indivíduo. Consultar também o pedido de

patente U.S. 2006/0252829, que é incorporada no presente relatório descritivo por referência.

Geralmente, é vantajoso formular composições parenterais em forma de dosagem unitária, para facilidade de administração e uniformidade da dosagem. O termo "forma de dosagem unitária" se refere a uma unidade fisicamente distinta, adequada como dosagens unitárias para indivíduos humanos e outros mamíferos, cada unidade contendo uma quantidade predeterminada de material ativo, calculada para produzir o efeito terapêutico desejado, em associação com um veículo farmacêutico adequado. Em uma concretização, as composições de acordo com a invenção são formuladas em uma forma de dosagem unitária, cada dosagem contendo de cerca de 100 a cerca de 2.000 mg, particularmente, de cerca de 200 a cerca de 1.000 mg, especialmente, cerca de 400 a cerca de 800 mg do composto de acordo com a invenção. Consultar também o pedido de patente publicado U.S. 2006/02522829, que é incorporado no presente relatório descritivo por referência. A especificação para as formas de dosagem unitária da invenção pode variar e é ditada por, e diretamente dependente de: (a) as características únicas do agente terapêutico e o efeito terapêutico particular a ser obtido; e (b) as limitações inerentes na técnica de mistura desse agente terapêutico, para o tratamento de deposição de amilóide em indivíduos.

A administração dos compostos e das composições da presente invenção em um indivíduo a ser tratado podem ser

conduzidas por uso de procedimentos conhecidos, em dosagens e por períodos de tempo eficazes para obter propósitos desejados (por exemplo, prevenção ou tratamento de nefropatia, aperfeiçoamento de função renal em geral, e/ou
5 prevenção e/ou tratamento de uma condição associada com lipídios no sangue, etc.). Os regimes de dosagens podem ser ajustados para proporcionar a resposta terapêutica ótima. Por exemplo, várias doses divididas podem ser administradas diariamente, ou a dose pode ser proporcionalmente reduzida,
10 como indicado pelas exigências da situação terapêutica.

Em uma concretização, o ou os compostos da invenção são administrados a uma dosagem terapeuticamente eficaz, suficiente para, positivamente, afetar, impactar e/ou
15 modificar um parâmetro de função renal, tais como albuminúria, proteinúria, depuração de creatinina e depuração de uréia. Em outra concretização, o ou os compostos da invenção são administrados a uma dosagem terapeuticamente eficaz, para, positivamente, afetar,
20 impactar e/ou modificar os níveis e/ou as razões no sangue circulante de triglicerídios, colesterol, colesterol de lipoproteína de alta densidade (HDL), colesterol de lipoproteína de densidade muito baixa (VLDL), colesterol de lipoproteína de densidade baixa (LDL), colesterol de
25 lipoproteína de densidade intermediária, lipoproteína de baixa densidade (LDL), lipoproteína de alta densidade (HDL), e ácidos graxos livres.

Quando da referência a um efeito, impacto e/ou modificação positivo de um parâmetro de função renal ou de níveis no sangue circulante, "terapeuticamente eficaz" se refere a uma modificação (por exemplo, retardo da diminuição de função renal, abaixamento dos níveis de lipídios nocivos circulantes), por exemplo, de pelo menos cerca de 5%, ou de pelo menos cerca de 10%, ou de pelo menos cerca de 20%, ou de pelo menos cerca de 40%, ou de pelo menos cerca de 50%, ou de pelo menos cerca de 60%, ou de pelo menos cerca de 75%, ou ainda de pelo menos cerca de 100%, ou mais em relação aos indivíduos não tratados.

Co-administração

O método de tratamento da presente invenção também pode incluir a co-administração do pelo menos um composto de acordo com a invenção, por exemplo, ácido 1,3-propanodissulfônico ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, juntamente com a administração de outro agente terapeuticamente eficaz, para a prevenção ou tratamento de um distúrbio ou complicação renal, nefropatia (por exemplo, nefropatia diabética), diabetes, dislipidemia, hipertensão e/ou obesidade).

Em uma concretização, o ou os compostos da invenção são usados em combinação com pelo menos um outro composto conhecido, que está sendo atualmente usado ou está em desenvolvimento para prevenir ou tratar diabetes. Os exemplos desses compostos conhecidos incluem, mas não são

limitados a, medicamentos antidiabéticos comuns, tais como sulfoniluréias (por exemplo, glicazida, glipizida), metformina, glitazonas (por exemplo, rosiglitazona, pioglitazona), agentes de liberação de glicose prandiais
 5 (por exemplo, repaglinida, nateglinida) e acarbose.

Em uma concretização, o ou os compostos da invenção são usados em combinação com pelo menos um outro composto conhecido, que está sendo atualmente usado ou está em
 10 desenvolvimento para prevenir ou tratar distúrbio renal, tal como nefropatia, ou um distúrbio ou complicação associado. Os exemplos desses compostos conhecidos incluem, mas não são limitados a: medicamentos inibidores ACE (por exemplo, captopril (Capoten®), enalapril (Innovace®),
 15 fosinopril (Staril®), lisinopril (Zestril®), perindopril (Coversyl®), quinapril (Accupro®), trandanalopril (Gopten®), lotensin, moexipril, ramipril); bloqueadores RAS; bloqueadores de receptores de angiotensina (ARBs) (por exemplo, Olmesartan, Irbesartan, Losartan, Valsartan,
 20 candesartan, eprosartan, telmisartan, etc.); inibidores de cinases de proteínas C (PKC) (por exemplo, ruboxistaurin); inibidores de rotas dependentes de AGE (por exemplo, aminoguanidina, ALT-946, pirodoxamina (pirododorin), OPB-9295, alagebrium); agentes antiinflamatórios (por exemplo,
 25 inibidores de ciclooxigenase-2, micofenolalto de mofetila, mizoribina, pentoxifilina), GAGs (por exemplo, sulodexida (U.S. 5.496.807)); piridoxamina (U.S. 7.030.146); antagonistas de endotelina (por exemplo, SPP 301), inibidores COX-2, antagonistas PPAR-γ e outros compostos

como amifostina (usada para nefropatia de cisplatina), captopril (usado para nefropatia diabética), ciclofosfamida (usada para nefropatia membranosa idiopática), tiossulfato de sódio (usado para nefropatia de cisplatina), tranilast, etc. (Williams e Tuttle (2005), *Advances in Chronic Kidney Disease*, 12 (2):212-222; Giunti et al. (2006), *Minerva Medica*, 97:241-62).

Adicionalmente, os métodos da invenção podem também

10 incluir a co-administração de pelo menos um outro agente terapêutico de outra doença, direta ou indiretamente relacionado a diabetes e/ou outras complicações de distúrbios renais, incluindo, mas não limitados a: dislipidemia, hipertensão, obesidade, nefropatia e/ou

15 retinopatia, etc. Outros exemplos de agentes, que podem ser co-administrados com o ou os compostos de acordo com a invenção são os corticosteróides, medicações imunossupressivas; antibióticos; medicações anti-hipertensas e diuréticas (tais como os inibidores ACE),

20 agentes de redução de lipídios tais como resina seqüestrantes da bile, colestiramina, colestipol, ácido nicotínico e, mais particularmente, medicamentos e medicações usados para reduzir os níveis de colesterol e triglicerídios (por exemplo, fibratos (por exemplo,

25 Gemfibrozil®) e inibidores HMG-CoA tais como Lovastatin®, Atorvastatin®, Fluvastatin®, Lescol®, Lipitor®, Mevacor®, Pravachol®, Pravastatin®, Simvastatin®, Zocor®, Cerivastatin®, etc.); compostos que inibem a absorção

intestinal de lipídios (por exemplo, ezetiminda); ácido nicotínico; e vitamina D.

Portanto, um aspecto adicional da invenção se refere a
5 métodos de tratamento terapêutico concomitante de um indivíduo, compreendendo a administração a um indivíduo carente dele de uma quantidade eficaz de um primeiro agente e um segundo agente, em que o dito agente é como definido na Fórmula (I), e o segundo agente é para a prevenção ou
10 tratamento de distúrbios renais, nefropatias, nefropatia diabética, diabetes, hipertensão, hiperlipidemia ou obesidade.

A invenção também se refere ao uso de pelo menos um
15 primeiro agente, como definido na Fórmula (I), e pelo menos segundo agente selecionado dos compostos para a prevenção ou tratamento de distúrbios renais, nefropatias, nefropatia diabética, diabetes, hipertensão, hiperlipidemia ou obesidade, para a manufatura de um medicamento ou um kit de
20 medicamentos para o tratamento terapêutico concomitante ou a profilaxia de distúrbios renais, nefropatias, nefropatia diabética, diabetes, hipertensão, hiperlipidemia ou obesidade.

25 Como usado no presente relatório descritivo, o termo "concomitante", como na expressão "tratamento terapêutico concomitante" inclui a administração de um primeiro agente, na presença de um segundo agente. Um tratamento terapêutico concomitante inclui métodos nos quais os primeiro, segundo,

terceiro ou agentes adicionais são co-administrados. Um método de tratamento terapêutico concomitante também inclui métodos nos quais o primeiro ou agentes adicionais são administrados na presença de um segundo ou agentes

5 adicionais, em que o segundo ou agentes adicionais podem ter sido, por exemplo, previamente administrados. Um método de tratamento terapêutico concomitante pode ser executado escalonadamente por diferentes participantes. Por exemplo, um participante pode administrar a um indivíduo um primeiro

10 agente, e um segundo participante pode administrar ao indivíduo um segundo agente, e as etapas de administração podem ser executadas ao mesmo tempo, ou quase que ao mesmo tempo, ou em tempos distantes, desde que o primeiro agente (e/ou agentes adicionais) sejam administrados

15 posteriormente, na presença do segundo agente (e/ou de agentes adicionais). O participante e o indivíduo podem ser os mesmos (por exemplo, um ser humano). De preferência, o primeiro agente é ácido 1,3-propanodissulfônico ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, por exemplo, um sal

20 dissódico. O segundo agente pode ser selecionado da lista de compostos apresentada acima.

Conseqüentemente, a invenção também proporciona um método para prevenir, reduzir ou eliminar um sintoma ou

25 complicação de quaisquer das doenças ou condições mencionadas acima (por exemplo, diabetes, nefropatia ou uma complicação relacionada, direta ou indiretamente, a diabetes). O método compreende administrar, a um indivíduo carente dela, uma primeira composição farmacêutica

compreendendo pelo menos um composto da invenção e uma segunda composição farmacêutica compreendendo um ou mais ingredientes ativos, em que todos os ingredientes ativos são administrados em uma quantidade suficiente para inibir, 5 reduzir ou eliminar um ou mais sintomas ou complicações da doença ou da condição a ser tratada. Em um aspecto, as administrações das primeira e segunda composições farmacêuticas são temporariamente espaçadas por pelo menos cerca de dois minutos.

10 Kits

O ou os compostos da invenção podem ser embalados como parte de um kit, incluindo, opcionalmente, um recipiente (por exemplo, uma embalagem, uma caixa, um pequeno frasco, 15 etc.). O kit pode ser usado comercialmente de acordo com os métodos descritos no presente relatório descritivo e pode incluir instruções para uso em um método da invenção. Os componentes do kit adicionais podem incluir ácidos, bases, agentes de tamponamento, sais inorgânicos, solventes, 20 antioxidantes, preservativos, ou agentes quelantes metálicos. Os componentes adicionais do kit estão presentes como composições puras, ou como soluções aquosas ou orgânicas, que incorporam um ou mais componentes adicionais do kit. Quaisquer dos componentes do kit compreendem ainda, 25 opcionalmente, tampões.

O ou os compostos da invenção podem ser ou não administrados a um paciente, ao mesmo tempo ou pela mesma rota de administração. Portanto, os métodos da invenção

abrangem kits que, quando usados pelo clínico, podem simplificar a administração de quantidades adequadas de dois ou mais ingredientes ativos a um paciente.

5 Um kit típico da invenção compreende uma forma de dosagem unitária de pelo menos um composto de acordo com a invenção, por exemplo, ácido 1,3-propanodissulfônico ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, e uma forma de dosagem unitária de pelo menos um ingrediente ativo
10 adicional. Os exemplos de ingredientes ativos adicionais, que podem ser usados em conjunto com os compostos de acordo com a invenção, incluem, mas não são limitados a, quaisquer dos compostos que podem ser usados em combinação com o ou os compostos da invenção listados no presente relatório
15 descritivo na seção "Co-administração".

Os kits da invenção podem compreender ainda dispositivos, que são usados para administrar os ingredientes ativos. Os exemplos desses dispositivos
20 incluem, mas não são limitados a, seringas, sacos para gotejamento, emplastros, inaladores, enemas e dispensadores para a administração de formulações supositórias.

Os kits da invenção podem ainda compreender veículos
25 farmaceuticamente aceitáveis, que podem ser usados para administrar um ou mais ingredientes ativos. Por exemplo, se um ingrediente ativo é proporcionado em uma forma sólida, que deve ser reconstituída para administração parenteral, o kit pode compreender um recipiente selado de um veículo

adequado, no qual o ingrediente ativo pode ser dissolvido, para formar uma solução estéril livre de material particulado, que é adequada para administração parenteral. Os exemplos dos veículos farmacêuticamente aceitáveis incluem, mas não são limitados a: água para injeção USP; veículos aquosos, tais como, mas não limitados a, injeção de cloreto de sódio, injeção de Ringer, injeção de dextrose, injeção de dextrose e cloreto de sódio, e injeção de lactato de Ringer; veículos miscíveis em água, tais como, mas não limitados a, álcool etílico, poli (glicol etilênico) e poli (glicol propilênico); e veículos não aquosos, tais como, mas não limitados a, óleo de milho, óleo de semente de algodão, óleo de amendoim, óleo de sésamo, oleato de etila, miristato de isopropila e benzoato de benzila.

Determinação da função renal e dos perfis de lipídios

Para avaliar, determinar e/ou confirmar a eficiência do método, dos compostos e/ou das composições da invenção, medidas em série de função renal do indivíduo podem ser feitas.

As determinações quantitativas de função renal e dos parâmetros de disfunção renal são bem conhecidas e podem ser encontradas, por exemplo, em Levey (Am J Kidney Dis. 1993, 22(1):207-214). Os exemplos de ensaios para a determinação de função / disfunção renal são: nível de creatinina no soro; taxa de depuração de creatinina; taxa

de depuração de cistatina C; depuração de creatinina urinária de 24 horas; secreção de proteínas urinárias de 24 horas; taxa de filtração glomerular (GFR); razão de albumina - creatinina urinária (ACR); taxa de excreção de
5 albumina (AER); e biópsia renal.

Os compostos da invenção podem ser testados para atividade em modelos animais. Os exemplos de modelos de animais de diabetes do tipo II e de obesidade incluem: o
10 camundongo Ob/Ob (modelo monogênico de obesidade, com deficiência de leptina), o camundongo db/db (modelo monogênico de obesidade, com deficiência de leptina), o rato Zucker (fa/fa) (modelo monogênico de obesidade, com deficiência de leptina), o rato Goto-Kakizaki, o camundongo
15 KK, o camundongo NSY, o rato OLETF, o rato de areia israelense. o rato tratado com estreptozotocina alimentado com gordura, o camundongo CBA/Ca, o rato Torri diabético, o camundongo obeso neozelandês (consultar Rees e Alcolado - 2005, Diabet. Med. 22, 359 - 370).

20

Os modelos de animais conhecidos de nefropatia diabética do tipo 2 espontânea incluem o rato corpulento espontaneamente hipertenso / NIH (SHR/N-cp) (modelo de obesidade, diabetes do tipo 2 e nefropatia), o rato SHR/N-cp
25 magro e o rato corpulento Wistar - Kyoto / NIH (WKY/N-cp) (ambos propiciando a determinação do papel da hipertensão e da obesidade na patogênese de nefropatia diabética: os ratos SHR/N-cp têm uma tolerância a glicose anormal, hipertensão e desenvolvem uma doença renal remanescente de

nefropatia diabética humana, enquanto que os ratos WKY/N-cp são também obesos e têm hiperlipidemia, mas o controle de glicose deles é um pouco pior do que aquele do rato SHR/N-cp), e o rato LA/N-cp (também conduz o gene para obesidade, e apresenta hiperlipidemia) (consultar Kimmel et al. - 5 1992, Acta Diabetologica, volume 29 (3 - 4), 142 - 148).

Aqueles versados na técnica vão reconhecer ou vão ser capazes de determinar o uso de não mais do que 10 experimentação rotineira, vários equivalentes para os procedimentos específicos, concretizações, reivindicações e exemplos descritos no presente relatório. Esses equivalentes são considerados como estando dentro do âmbito dessa invenção e cobertos pelas reivindicações anexas a 15 esse relatório descritivo. Os conteúdos de todas as referências, patentes emitidas, e pedidos de patentes publicados, citados ao longo desse relatório descritivo, são nele incorporados por referência. A invenção é ainda ilustrada pelos seguintes exemplos, que não devem ser 20 considerados como ainda limitantes.

EXEMPLOS

Os exemplos apresentados no presente relatório 25 descritivo proporcionam formulações exemplificativas de certos compostos representativos da invenção. Também proporcionam métodos exemplificativos para a determinação dos compostos da invenção para dano renal e outras complicações associadas.

A menos que indicado de outro modo, todos os números que expressam quantidades de ingredientes, condições reacionais, concentrações, propriedades, e assim por
5 diante, usados no relatório descritivo e nas reivindicações, devem ser entendidos como sendo modificados em todos os casos pelo termo "cerca de". Significativamente, pelo menos, cada parâmetro numérico deve ser pelo menos considerado à luz do número de dígitos
10 significativos indicados e por aplicação de técnicas de arredondamento usuais. Conseqüentemente, a menos que indicado de outro modo, os parâmetros numéricos apresentados no presente relatório descritivo e nas reivindicações em anexo são aproximações, que podem variar
15 dependendo das propriedades buscadas. Não obstante, essas faixas numéricas e os parâmetros ilustrando o amplo âmbito das concretizações são aproximações, os valores numéricos apresentados nos exemplos específicos são indicados o mais precisamente possível. Qualquer valor numérico, no entanto,
20 contém, inerentemente, certos erros resultantes das variações em experimentos, medidas de teste, análises estatísticas e semelhantes.

Exemplo 1

25

Um exemplo de uma formulação de uma cápsula de sal dissódico de ácido 1,3-propanodissulfônico é descrito abaixo.

As cápsulas de 400 mg de sal dissódico de ácido 1,3-propanodissulfônico foram manufaturas por enchimento de cápsulas de gelatina dura opaca branca com um pó branco compreendido de 400 mg de sal dissódico de ácido 1,3-
5 propanodissulfônico e 40 mg de excipientes.

Matéria-prima	Grau	Função	Rótulo (mg/unidade)	%
Sal dissódico de ácido 1,3-propanodissulfônico (PDS)	MHS *	agente ativo	400,0	90,9
Monoidrato de lactose (316 Fast-Flo)	NF	diluyente	37,8	8,6
Estearato de magnésio	NF	lubrifica nte	2,2	0,5
Subtotal			440,0	100,0
Cápsula de gelatina dura # 0	MHS *	cápsula	96,0	
Total			536,0	

* MHS - Manufacturer House Standard

Exemplo 2

10

Uma composição farmacêutica é formulada como descrito no Exemplo 1, com ácido 1,3-propanodissulfônico como o agente ativo.

15

Exemplo 3

Uma composição farmacêutica é formulada como descrito no Exemplo 1, com ácido 1,3-etanodissulfônico como o agente ativo.

5

Exemplo 4

Uma composição farmacêutica é formulada como descrito no Exemplo 1, com 1,2-etanodissulfonato de sódio como o agente ativo.

10

Exemplo 5

Uma composição farmacêutica é formulada como descrito no Exemplo 1, com bisbissulfato de 1,2-etanodiol como o agente ativo.

15

Exemplo 6

Uma composição farmacêutica é formulada como descrito no Exemplo 1, com sal dissódico de dissulfato de 1,2-etanodiol como o agente ativo.

20

Exemplo 7

Uma composição farmacêutica é formulada como descrito no Exemplo 1, com bisbissulfato de 1,3-propanodiol como o agente ativo.

25

Exemplo 8

Uma composição farmacêutica é formulada como descrito no Exemplo 1, com sal dissódico de dissulfato de 1,3-propanodiol como o agente ativo.

Exemplo 9

Uma composição farmacêutica é formulada como descrito no Exemplo 1, com ácido 2-sulfometil-1,4-butanodissulfônico como o agente ativo.

Exemplo 10

Uma composição farmacêutica é formulada como descrito no Exemplo 1, com sal trissódico de ácido 2-sulfometilbutano-1,4-dissulfônico como o agente ativo.

Exemplo 11: Estudo preventivo in vivo de função renal

O composto sal dissódico de ácido 1,3-propanodissulfônico (PDS) foi selecionado para um estudo preventivo de função renal no modo de rato Zucker (ZDF).

Antecedentes

A nefropatia diabética (DN) é a causa mais comum de insuficiência renal crônica e doença renal em estágio final. O aumento da evidência sugere que a dislipidemia,

uma condição ubiquamente observada em diabete, é um grande fator de contribuição independente para a progressão de DN.

Um modelo de estudo pioneiro para DN é o rato gorducho diabético Zucker inato (ZDF). Em decorrência de uma dieta diabetogênica, o rato ZDF vai reproduzir bem estreitamente as diabetes de início em adultos humanos (tipo 2) e as complicações relacionadas, incluído glomerulosclerose e dano renal, mais cedo do que quando alimentado com uma dieta normal (isto é, 14 - 18 semanas de idade). Além disso, a obesidade, a hipertensão branda, a hipertriglicidemia, a hipercolesterolemia, a hiperglicemia em jejum, a tolerância a glicose prejudicada e a hiperinsulinemia são todos grandes fenótipos apresentados pelo rato ZDF.

Objeto

Essa investigação pré-clínica avalia o papel e a eficácia de sal dissódico de ácido 1,3-propanodissulfônico (PDS) (eprodisato dissódico), como um tratamento preventivo para DN e patofisiologia associada no modelo de rato ZDF. O resultado medido primário é a atenuação / reversão de deterioração de depuração de creatinina e de proteinúria. O resultado medido secundário é o impacto o estado metabólico nesse modelo.

Métodos

Trinta e dois ratos ZDF de 6 semanas de idade (Charles River, St. Constant, Canadá) foram distribuídos aleatoriamente em 2 grupos, tratados (PDS; em solução de bebida de 1% de sacarose) e controle (solução de bebida de 1% de sacarose), e estudados por um período de 8 semanas. O PDS foi inicialmente administrado em uma alta dose (média: 4.270 mg/kg/dia) durante uma semana, seguida por uma dose baixa intermediária (média: 592 mg/kg/dia) durante as semanas 2 e 5, e, finalmente, ligeiramente aumentada durante as semanas 6 a 8 (Figura 1). Todos os ratos foram alimentados com uma dieta diabetogênica de alto teor de sacarose / alto teor de gordura (Harlan™ TD95217). O peso corpóreo e o consumo de alimento e de solução de bebida foram medidos em uma base diária. Doze ratos de cada grupo foram alojados individualmente em gaiolas metabólicas, por um período de 24 horas, uma vez por semana. Durante as semanas 2, 3, 4 e 5, os ratos colocados em gaiolas metabólicas receberam solução de bebida, mas foram colocados em condição de jejum, enquanto que durante as semanas 1, 3, 6, 7 e 8, os ratos foram deixados ter acesso ad libitum ao alimento e à solução de bebida. Ao final de cada sessão de gaiola metabólica, a saída de urina foi medida, e amostras de sangue e urina foram coletadas para quantificar os níveis de soro e/ou urina de PDS, creatinina, proteína, ácido úrico, depuração de creatinina (C_{Cr}) e proteinúria, e avaliar os estado de saúde renal e metabólico geral.

Resultados

Os resultados são apresentados nas Figuras 1 a 4. Os resultados para cada ponto de tempo são representados como a média $\pm$ SE. As estatísticas de tendência são calculadas por medidas repetidas ANOVA, com $p < 0,02$ considerado estatisticamente significativo.

Os animais tratados receberam diariamente uma maior quantidade de PDS, na medida em que o estudo progredia (Figura 1).

Como esperado, o peso corpóreo dos animais aumentou ao longo do estudo (com um pequeno declínio no início do estudo, devido a diarreia) de cerca de 175 g a cerca de 500 g, após 60 dias. Não houve uma diferença significativa no peso corpóreo dos animais tratados vs. os de controle (dados não mostrados). No entanto, a saúde global dos animais deve ser crescentemente comprometida na medida em que a nefropatia diabética se desenvolve pelo período de teste.

O estudo verificou que o PDS é bem tolerado, na dose mais alta ajustada, na condição de saciação, após 8 semanas de tratamento, o PDS baixou significativamente o grau de declínio de C_{Cr} , normalizou em relação ao peso corpóreo (C_{Cr}/BW) versus os animais de controle ($p = 0,012$) (Figuras 2A e 2B) e reduziu os níveis de triglicerídios no soro versus os animais de controle ($p = 0,0067$) (Figuras 3A e 3B). Também houve uma tendência no efeito positivo do

tratamento com PDS para depuração de ácido úrico, com uma diferença significativa, comparado com o grupo de controle na semana 8 (Figuras 4A e 4B).

5 Embora não mostrada, uma avaliação preliminar da massa renal dos ratos sacrificados aproximadamente 9 semanas depois de iniciado o tratamento mostrou que os ratos pareciam ter uma maior massa renal do que os ratos de controle, sugerindo que o tratamento com PDS pode ser

10 também benéfico para preservar a integridade e a massa dos rins, comparados com os de controle. Uma avaliação preliminar da massa dos ventrículos cardíacos mostrou que os ratos tratados pareceram ter uma massa ventricular ligeiramente mais baixa, sugerindo que o tratamento com PDS

15 pode ser benéfico para, em geral, preservar a integridade do coração e diminuir a hipertrofia, a hiperplasina e/ou a cardiomiopatia ventriculares. Esses fenômenos podem ser relacionados com a diminuição de hipertensão, embora isso não seja medido no estudo. Nenhum depósito de amilóide foi

20 detectado nos rins de qualquer um dos grupos. Considerados conjuntamente, esses resultados sugerem que o sal dissódico de ácido 1,3-propanodissulfônico (PDS) protege a função renal evidenciada pela preservação de C_c/BW , pela redução de níveis no soro de ácido úrico, e pela redução de

25 triglicerídios no soro, que podem contribuir, independentemente, para a prevenção da disfunção renal.

Exemplo 12: Tratamento de pacientes humanos

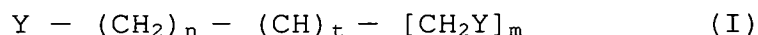
Um paciente requerendo tratamento para nefropatia diabética é tratado com sal dissódico de ácido 1,3-propanodissulfônico (PDS) (800 mg), duas vezes por dia. A dose é ajustada pelo médico (por exemplo, aumentada para 5 1.200 mg ou baixada para 400 mg), de acordo com a resposta do paciente ao tratamento, medida por sua função renal (por exemplo, GFR, depuração de creatinina, depuração de ácido úrico, albuminúria, etc.).



REIVINDICAÇÕES

1. Uso de um composto, caracterizado pelo fato de que é na preparação de um medicamento para a prevenção ou o
5 tratamento de nefropatia diabética em indivíduos que necessitem do mesmo, em que o referido medicamento compreende o ácido 1,3-propanodissulfônico ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo e uma quantidade eficaz de um composto de Fórmula (I):

10



em que Y é SO₃X ou OSO₃X independentemente escolhido para cada ocorrência; X é um grupo catiônico, o qual,
15 independentemente de cada ocorrência, é hidrogênio, lítio, sódio, potássio, cálcio, magnésio, triálquilamônio ou alumínio; n é 1, 2, 3 ou 4; t é 0, quando m é 1; e t é 1, quando m é 2.

20 2. Uso de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que a desordem renal é nefropatia.

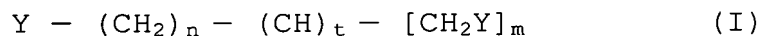
3. Uso de acordo com a reivindicação 2, caracterizado pelo fato de que a nefropatia é nefropatia diabética,
25 nefropatia hipertensiva, nefropatia analgésica, nefropatia de IgA, nefropatia isquêmica, nefropatia associado ao HIV, nefropatia membranosa, glomeruloesclerose, nefropatia induzida por meio de radiocontraste, nefropatia tóxica,

nefrotoxicidade induzida por analgésico ou nefropatia de cisplatina.

4. Uso de acordo com a reivindicação 3, caracterizado
5 pelo fato de que a nefropatia é nefropatia diabética.

5. Uso de acordo com a reivindicação 1, caracterizado
pelo fato de que o *clearance* de creatinina e/ou o *clearance*
de ácido úrico é aumentado no indivíduo, subsequentemente à
10 referida administração.

6. Uso de um composto, caracterizado pelo fato de que é
na preparação de um medicamento para a prevenção ou o
tratamento de uma complicação de desordem renal em
15 indivíduos que necessitem do mesmo, em que o referido
medicamento compreende uma quantidade eficaz de um composto
de Fórmula (I):



20

em que Y é SO₃X ou OSO₃X independentemente escolhido para
cada ocorrência; X é um grupo catiônico, o qual,
independentemente de cada ocorrência, é hidrogênio, lítio,
sódio, potássio, cálcio, magnésio, triálquilamônio ou
25 alumínio; n é 1, 2, 3 ou 4; t é 0, quando m é 1; e t é 1,
quando m é 2.

7. Uso de acordo com a reivindicação 6, caracterizado
pelo fato de que a complicação de desordem renal é doença

vascular, doença cardiovascular, hiperlipidemia, dislipidemia diabética, síndrome metabólica, obesidade, anemia, edema ou pancreatite.

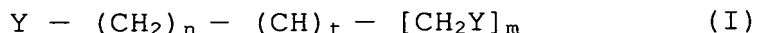
5 8. Uso de acordo com a reivindicação 7, caracterizado pelo fato de que a hiperlipidemia é hipercolesterolemia ou hipertrigliceridemia.

10 9. Uso de acordo com a reivindicação 7, caracterizado pelo fato de que as doenças vascular e cardiovascular são hipertensão, arteriosclerose, aterosclerose, doença da artéria coronariana e/ou falha congestiva do coração.

15 10. Uso de acordo com a reivindicação 7, caracterizado pelo fato de que as complicações da doença cardiovascular são complicações macrovasculares, complicações microvasculares, doença coronariana do coração, aterosclerose, derrame, angina e/ou hipertensão.

20 11. Uso de acordo com a reivindicação 6, caracterizado pelo fato de que o *clearance* de creatinina e/ou o *clearance* de ácido úrico é aumentado no indivíduo, subsequentemente à referida administração.

25 12. Uso de um composto, caracterizado pelo fato de que é na preparação de um medicamento para a prevenção ou o tratamento de dislipidemia em indivíduos que necessitem do mesmo, em que o referido medicamento compreende uma quantidade eficaz de um composto de Fórmula (I):



em que Y é SO₃X ou OSO₃X independentemente escolhido para
 5 cada ocorrência; X é um grupo catiônico, o qual,
 independentemente de cada ocorrência, é hidrogênio, lítio,
 sódio, potássio, cálcio, magnésio, triálquilamônio ou
 alumínio; n é 1, 2, 3 ou 4; t é 0, quando m é 1; e t é 1,
 quando m é 2.

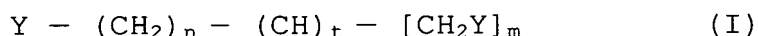
10

13. Uso de acordo com a reivindicação 12, caracterizado
 pelo fato de que a dislipidemia é hiperlipidemia.

14. Uso de acordo com a reivindicação 13, caracterizado
 15 pelo fato de que a hiperlipidemia está associada com altos
 níveis indesejáveis de lipídeos e/ou lipoproteínas
 sanguíneas circulantes, os quais são triglicerídeos,
 colesterol, ApoB, LpA, colesterol de lipoproteína de alta
 densidade (HDL), colesterol de lipoproteína de densidade
 20 muita baixa (VLDL), colesterol de lipoproteína de baixa
 densidade (LDL), colesterol de lipoproteína de densidade
 intermediária ou um ácido graxo livre.

15. Uso de acordo com a reivindicação 14, caracterizado
 25 pelo fato de que qualquer um dos referidos lipídeos e/ou
 lipoproteínas sanguíneas circulantes encontra-se reduzido
 no indivíduo.

16. Uso de um composto, caracterizado pelo fato de que é na preparação de um medicamento para a redução dos níveis de lipídeos no soro em indivíduos que necessitem do mesmo, em que o referido medicamento compreende uma quantidade eficaz de um composto de Fórmula (I):



em que Y é SO₃X ou OSO₃X independentemente escolhido para cada ocorrência; X é um grupo catiônico, o qual, independentemente de cada ocorrência, é hidrogênio, lítio, sódio, potássio, cálcio, magnésio, triálquilamônio ou alumínio; n é 1, 2, 3 ou 4; t é 0, quando m é 1; e t é 1, quando m é 2.

15

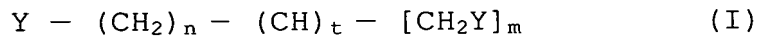
17. Uso de acordo com a reivindicação 16, caracterizado pelo fato de que os lipídeos do soro são triglicerídeos.

18. Uso de acordo com a reivindicação 16, caracterizado pelo fato de que o indivíduo está sofrendo ou está em risco de sofrer de arteriosclerose, aterosclerose, doença da artéria coronariana, falha congestiva do coração, hipertrigliceridemia, hiperlipidemia, hipercolesterolemia, dislipidemia diabética, síndrome metabólica e/ou obesidade.

25

19. Uso de um composto, caracterizado pelo fato de que é na preparação de um medicamento para o aumento do *clearance* de creatinina em indivíduos que necessitem do mesmo, em que

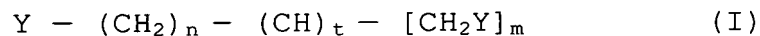
o referido medicamento compreende uma quantidade eficaz de um composto de Fórmula (I):



5

em que Y é SO₃X ou OSO₃X independentemente escolhido para cada ocorrência; X é um grupo catiônico, o qual, independentemente de cada ocorrência, é hidrogênio, lítio, sódio, potássio, cálcio, magnésio, triálquilamônio ou
10 alumínio; n é 1, 2 , 3 ou 4; t é 0, quando m é 1; e t é 1, quando m é 2.

20. Uso de um composto, caracterizado pelo fato de que é na preparação de um medicamento para a redução dos níveis
15 de ácido úrico no soro em indivíduos que necessitem do mesmo, em que o referido medicamento compreende uma quantidade eficaz de um composto de Fórmula (I):

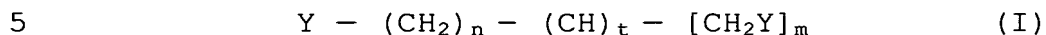


20

em que Y é SO₃X ou OSO₃X independentemente escolhido para cada ocorrência; X é um grupo catiônico, o qual, independentemente de cada ocorrência, é hidrogênio, lítio, sódio, potássio, cálcio, magnésio, triálquilamônio ou
25 alumínio; n é 1, 2 , 3 ou 4; t é 0, quando m é 1; e t é 1, quando m é 2.

21. Uso de um composto, caracterizado pelo fato de que é na preparação de um medicamento para o aumento da função

renal em indivíduos que necessitem do mesmo, em que o referido medicamento compreende uma quantidade eficaz de um composto de Fórmula (I):



em que Y é SO₃X ou OSO₃X independentemente escolhido para cada ocorrência; X é um grupo catiônico, o qual, independentemente de cada ocorrência, é hidrogênio, lítio, sódio, potássio, cálcio, magnésio, triálquilamônio ou 10 alumínio; n é 1, 2, 3 ou 4; t é 0, quando m é 1; e t é 1, quando m é 2.

22. Uso de acordo com a reivindicação 21, caracterizado 15 pelo fato de que o referido método afeta positivamente, no referido indivíduo, um parâmetro da função renal, o qual é albuminúria, proteinúrea, *clearance* de creatinina ou *clearance* de uréia.

20 23. Uso de acordo com a reivindicação 21, caracterizado pelo fato de que a referida função renal é avaliada pelo uso de um ensaio que mede níveis de creatinina no soro, taxas de *clearance* de creatinina, taxas de *clearance* de cistatina C, *clearance* de creatinina urinária por 24h, 25 secreção de proteína urinária por 24h, taxa de filtração glomerular, taxas de creatinina de albumina urinária, taxas de excreção de albumina ou biópsia renal.

24. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 23, caracterizado pelo fato de que o referido composto é o ácido 1,3-propanodissulfônico ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

5

25. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 24, caracterizado pelo fato de que o referido composto é o sal sódico de ácido 1,3-propanodissulfônico.

10 26. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 25, caracterizado pelo fato de que o indivíduo não apresenta amiloidose.

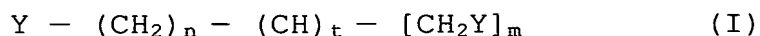
15 27. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 26, caracterizado pelo fato de que o indivíduo não apresenta amiloidose AA.

20 28. Uso de um composto, caracterizado pelo fato de que é na preparação de um medicamento para a prevenção ou o tratamento de nefropatia diabética em indivíduos que necessitem do mesmo, em que o referido medicamento compreende uma quantidade eficaz de ácido 1,3-propanodissulfônico ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

25

29. Uso de um composto, caracterizado pelo fato de que é na prevenção ou no tratamento de uma desordem ou complicação renal ou no aumento da função renal em

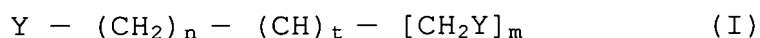
indivíduos que necessitem do mesmo, em que o referido composto apresenta a Fórmula (I):



5

em que Y é SO₃X ou OSO₃X independentemente escolhido para cada ocorrência; X é um grupo catiônico, o qual, independentemente de cada ocorrência, é hidrogênio, lítio, sódio, potássio, cálcio, magnésio, trialkilamônio ou
10 alumínio; n é 1, 2, 3 ou 4; t é 0, quando m é 1; e t é 1, quando m é 2.

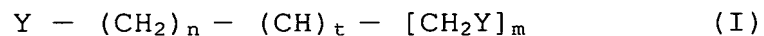
30. Uso de um composto, caracterizado pelo fato de que é na prevenção ou no tratamento de dislipidemia em indivíduos
15 que necessitem do mesmo, em que o referido composto apresenta a Fórmula (I):



20 em que Y é SO₃X ou OSO₃X independentemente escolhido para cada ocorrência; X é um grupo catiônico, o qual, independentemente de cada ocorrência, é hidrogênio, lítio, sódio, potássio, cálcio, magnésio, trialkilamônio ou
alumínio; n é 1, 2, 3 ou 4; t é 0, quando m é 1; e t é 1,
25 quando m é 2.

31. Uso de um composto, caracterizado pelo fato de que é na redução dos níveis de lipídeos no soro em indivíduos que

necessitem do mesmo, em que o referido composto apresenta a Fórmula (I):



5

em que Y é SO₃X ou OSO₃X independentemente escolhido para cada ocorrência; X é um grupo catiônico, o qual, independentemente de cada ocorrência, é hidrogênio, lítio, sódio, potássio, cálcio, magnésio, triálquilamônio ou
10 alumínio; n é 1, 2 , 3 ou 4; t é 0, quando m é 1; e t é 1, quando m é 2.

FIG. 1

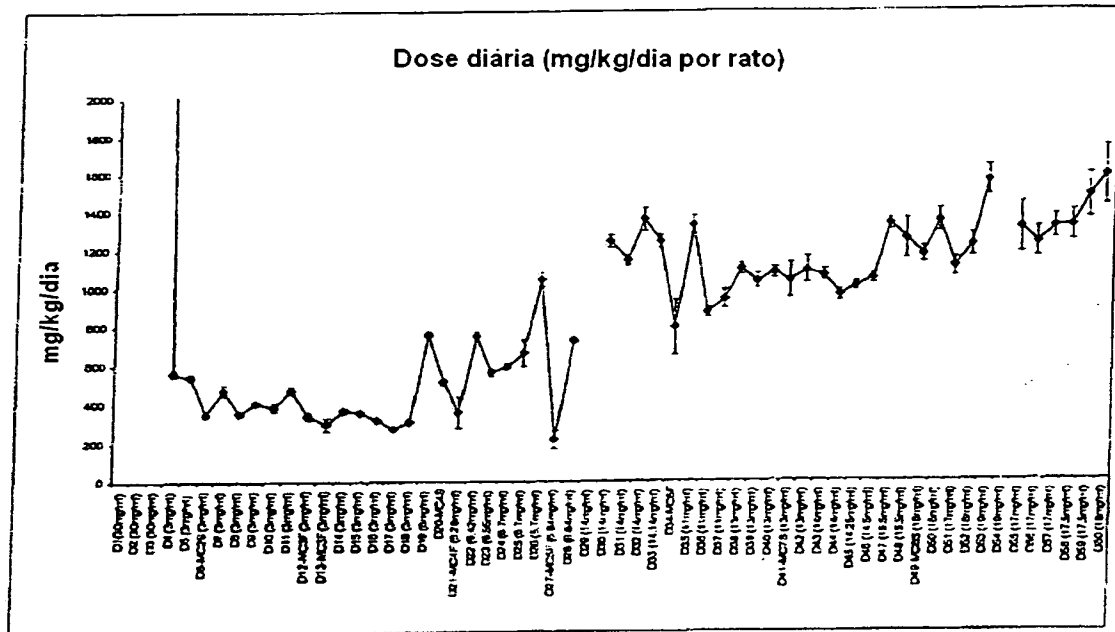


FIG. 2A

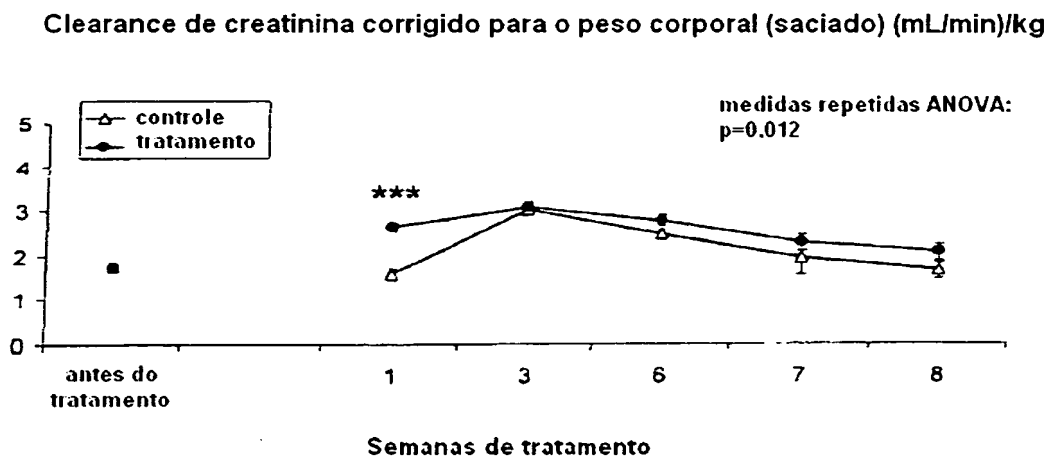


FIG. 2B

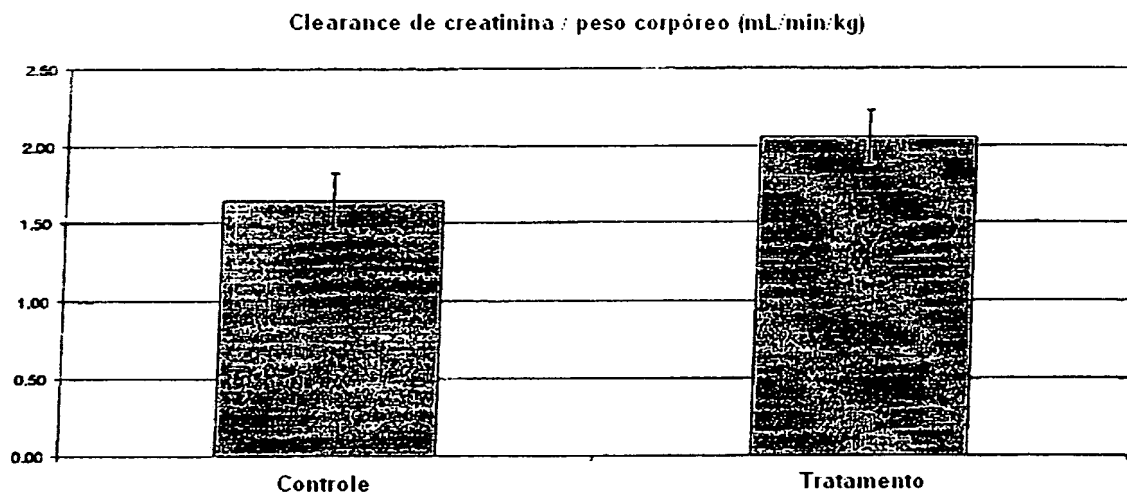


FIG. 3A

Triglicerídeos do soro (saciado) (mmol/L)

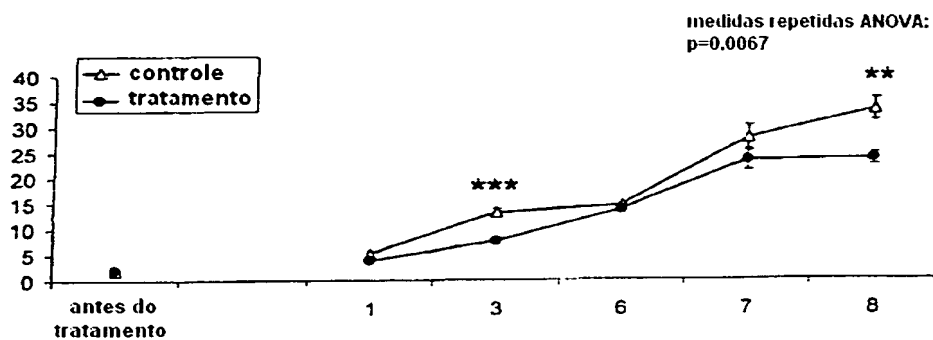


FIG. 3B

Triglicerídeos (mmol/L)

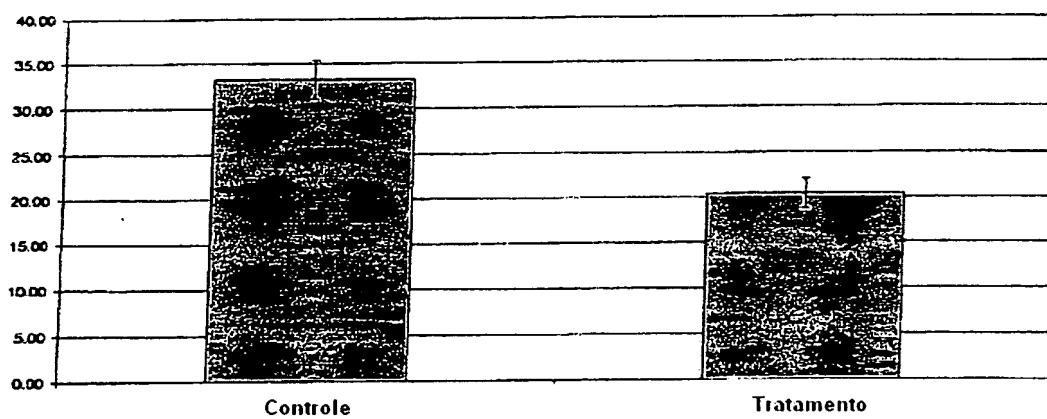


FIG. 4A

Clearance de ácido úrico (saciado)

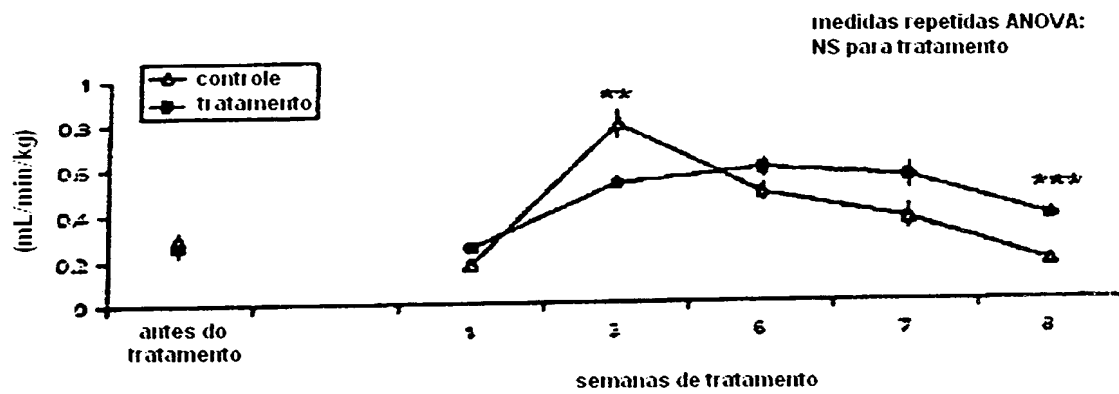
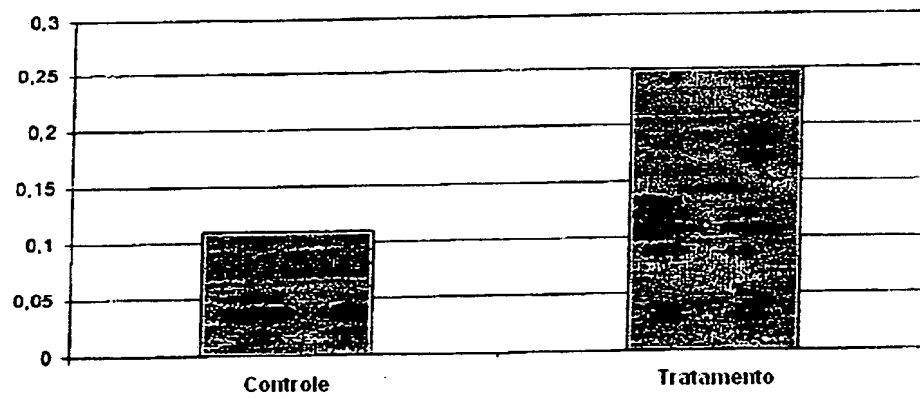


FIG. 4B

Clearance de ácido úrico



RESUMO

USO DE COMPOSTOS NA PREPARAÇÃO DE MEDICAMENTOS PARA A
PREVENÇÃO OU O TRATAMENTO DE NEFROPATIA DIABÉTICA,
COMPLICAÇÃO DE DESORDEM RENAL E DISLIPIDEMIA, REDUÇÃO DOS
5 NÍVEIS DE LIPÍDEOS E ÁCIDO ÚRICO NO SORO, E AUMENTO DO
CLEARANCE DE CREATININA E DA FUNÇÃO RENAL

A presente invenção refere-se a métodos, compostos e
composições para a prevenção ou o tratamento de desordens
10 renais ou doenças renais crônicas, incluindo nefropatias,
tais como nefropatias diabéticas.

A invenção geralmente inclui a administração em
indivíduos de ácido 1,3-propanodissulfônico ou um sal
15 farmaceuticamente aceitável do mesmo, e.g. sal sódico do
ácido 1,3-propanodissulfônico.

A presente invenção refere-se ainda a métodos,
compostos e composições para a prevenção e/ou o tratamento
20 de complicações de desordens renais.

A invenção refere-se ainda a métodos, compostos e
composições para a prevenção e/ou o tratamento de
dislipidemia e, mais particularmente, para a redução dos
25 níveis prejudiciais de lipídeos do soro, especialmente
colesterol e triglicerídeos em pacientes diabéticos.