



(51) МПК
A61K 31/573 (2006.01)
A61K 38/22 (2006.01)
A61P 11/06 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
A61P 37/00 (2006.01)

**ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
 ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ**

(12) ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

(21)(22) Заявка: 2016101363, 07.02.2011

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:

08.02.2010 US 61/302,325;

07.02.2011 US 13/021,950

(62) Номер и дата подачи первоначальной заявки,
 из которой данная заявка выделена:

2012135985 07.02.2011

(43) Дата публикации заявки: 21.11.2018 Бюл. №
 33

Адрес для переписки:

109012, Москва, ул. Ильинка, 5/2, ООО
 "Союзпатент"

(71) Заявитель(и):

**ПРЭАРИ ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ, ЛЛК
 (US),**

ДУ Тао Том (US)

(72) Автор(ы):

ДУ Тао Том (US)

**(54) СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ, СВЯЗАННЫХ С ГЛЮКОКОРТИКОИДНОЙ
 НЕЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬЮ**

(57) Формула изобретения

1. Способ лечения заболеваний, связанных с глюкокортикоидной нечувствительностью, включающий назначение фармацевтической композиции, содержащей стероидный гормон (прогестоген) в качестве глюкокортикоидного сенсibilизатора, субъекту, демонстрирующему глюкокортикоидную нечувствительность, где глюкокортикоидная нечувствительность включает кортикостероидную зависимость или кортикоидную невосприимчивость или иммунологическую толерантность или интолерантность к кортикостероидам, и когда субъект не имел рецидива, связанного с менструальным циклом.

2. Способ по п. 1, в котором эффект от назначения глюкокортикоидного сенсibilизатора включает, не ограничиваясь этим, стероидсберегающий эффект у пациентов с кортикостероидной зависимостью, лучшую восприимчивость или толерантность к кортикостероидам, достижение эффекта при использовании меньшей дозы кортикостероида, профилактика индивидуума от риска развития резистентности или сопротивляемости или рецидивов в ответ на сенсibilизацию клеток, инфекции, физическую нагрузку или раздражители, достижение оптимальных иммунных функций, более легкого приема стероидов, который может быть уменьшен или прекращен, или снижение интолерантности к пролонгированному приему кортикостероидов, сниженные риски развития побочных реакций, связанных с кортикостероидами, таких как оппортунистические инфекции и остеопороз, и их сочетание.

3. Способ восстановления кортикостероидной чувствительности или вызывания обратного развития нечувствительности к глюкокортикоидной терапии или повышения

глюкокортикоидной чувствительности для терапии одного или более состояний, связанных с глюкокортикоидной нечувствительностью, выбираемых из группы, включающей круг иммуновоспалительных болезней и расстройств, лечимых терапией глюкокортикоидами, когда такая терапия становится неэффективной или интолерантной или зависимой или невосприимчивой или резистентной к кортикостероидам, и их комбинация, где способ включает назначение фармацевтической композиции, содержащей стероидный гормон субъекту, не имевшего рецидива, связанного с менструальным циклом, причем субъект демонстрирует одну или более болезней, расстройств или состояний, выбираемых из группы, включающей: глюкокортикоидная недостаточность при астме, рефрактерный ревматический артрит, рефрактерная воспалительная болезнь кишечника, хроническая обструктивная болезнь легких, острый респираторный дистресс-синдром, интерстициальный фиброз легких, муковисцидоз, рефрактерный язвенный колит, тяжелая форма болезни Крона у детей, кортикостероид-рефрактерная астма, десквамативная интерстициальная пневмония, невосприимчивая к кортикостероидам, рефрактерная воспалительная миопатия, рефрактерная миастения гравис, рефрактерная вульгарная пузырчатка, ревматический полиартрит, рефрактерный к метотрексату, рефрактерный нефротический синдром, рефрактерный рассеянный склероз, рефрактерная целиакия, саркоидоз, резистентный к стероидам, выпадение слизистой оболочки при рефрактерной вульгарной пузырчатке, рефрактерный синдром Шнитцлера, резистентный дерматит головы и шеи, острый рефрактерный атопический дерматит, рефрактерная идиопатическая тромбоцитопения пурпура, рефрактерный орбитальный миозит, рефрактерная или рецидивная лимфома, больные в критическом состоянии с сепсисом или синдромом острой дыхательной недостаточности (РДСВ) и соответствующей недостаточностью коры надпочечников, розацеа, миальгический синдром, ревматическая полимиалгия, гигантоклеточный артериит, полимиозит, дерматомиозит, болезнь Кавасаки, синдром Гийена-Барре, хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия, мультифокальная двигательная нейропатия, синдром мышечной скованности, кортикостероид-зависимая системная красная волчанка, кортикостероид-зависимый рассеянный склероз, симптоматическая кортикостероид-зависимая астма, первичный синдром Сегрена, системный васкулит, полимиозит, трансплантация органов, реакция трансплантат против хозяина, воспалительные заболевания, аутоиммунные заболевания, гиперпролиферативные заболевания, волчанка, остеоартрит, риносинусит, узелковый периартериит, гранулематоз Вегенера, краниальный артериит, аллергический ринит, крапивница, наследственная аллергия, тендинит, бурсит, аутоиммунный хронический активный гепатит, цирроз, отторжение трансплантата, псориаз, дерматит, злокачественное образование, лейкемия, миелома, лимфома, острая недостаточность коры надпочечников, ревматическая лихорадка, гранлематозная болезнь, иммунная пролиферация/апоптоз, супрессия и регуляция гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой (НРА) системы, гиперкортизолемиа, модуляция баланса цитокинов Th1/Th2, хроническая почечная болезнь, повреждение спинного мозга, отек мозга, тромбоцитопения, синдром Литтла, Аддисонова болезнь, аутоиммунная гемолитическая анемия, увеит, вульгарная пузырчатка, носовые полипы, сепсис, бактериальный инфекции, вирусные инфекции, риккетсиозные инфекции, паразитарные инфекции, диабет 2 типа, ожирение, метаболический синдром, депрессия, шизофрения, аффективное расстройство, синдром Кушинга, тревожный невроз, расстройства сна, активация обучения и памяти, глюкокортикоидная глаукома, атопическая аллергия, реакции лекарственной непереносимости, сывороточная болезнь, буллезный герпетический дерматит, контактный дерматит, эксфолиативная эритродермия, фунгоидная гранулема, пузырчатка, подострый тиреоидит, симпатическая офтальмия, увеит, воспалительные

состояния глаз, невосприимчивые к топическим стероидам, аллергический бронхолегочный аспергиллез, прогрессирующий или диссеминированный туберкулез легких при использовании совместно с адекватной химиотерапией, гиперчувствительный пневмонит, идиопатический облитерирующий бронхиолит, осложненный пневмосклерозом, идиопатическая эозинофильная пневмония, идиопатический фиброз легких, плазмоклеточная пневмония (РСП), сопровождающаяся пониженной кислотностью в случае пациента с ВИЧ (+), который проходит терапию адекватными антибиотиками против ВИЧ, диурез или ремиссия протеинурии при нефротическом синдроме, не осложненном уремией идиопатического типа или являющегося следствием красной волчанки, анкилозирующий спондилоартрит, ревматическая полимиалгия, псориатический артрит, рецидивирующий полихондрит, трихинеллез с неврологическими или миокардиальными осложнениями и туберкулезный менингит.

4. Набор, включающий фармацевтическую композицию, при этом фармацевтическая композиция содержит стероидный гормон, один или более фармацевтически приемлемый носитель и инструкции для назначения фармацевтической композиции субъекту, не имевшему рецидива, связанного с менструальным циклом, причем субъект демонстрирует одно или более из состояний, связанных с глюкокортикоидной нечувствительностью.

5. Набор, включающий фармацевтическую композицию, при этом фармацевтическая композиция содержит стероидный гормон, один или более фармацевтически приемлемый носитель и инструкции для назначения фармацевтической композиции в качестве глюкокортикоидного сенситизатора субъекту, демонстрирующему одно или более из состояний, связанных с глюкокортикоидной нечувствительностью, где субъект не имел рецидива, связанного с менструальным циклом.

6. Набор, включающий фармацевтическую композицию, при этом фармацевтическая композиция содержит стероидный гормон, один или более фармацевтически приемлемый носитель и инструкции для назначения фармацевтической композиции в качестве глюкокортикоидного сенситизатора для достижения стероидсберегающего эффекта у пациентов с кортикостероидной зависимостью, лучшей восприимчивости или толерантности к кортикостероидам, достижения эффекта при использовании меньшей дозы кортикостероида, профилактики индивидуума от риска развития резистентности или сопротивляемости или рецидивов в ответ на сенситизацию клеток, инфекции, физическую нагрузку или раздражители, достижение оптимальных иммунных функций, более легкого уменьшения приема или прекращения приема или продолжения приема кортикостероидов, для снижения риска развития побочных реакций, связанных с кортикостероидами, таких как оппортунистические инфекции и остеопороз, и их сочетания.

7. Набор, включающий фармацевтическую композицию, при этом фармацевтическая композиция содержит стероидный гормон, один или более фармацевтически приемлемый носитель и инструкции для назначения фармацевтической композиции субъекту для терапии одного или более состояний, связанных с глюкокортикоидной нечувствительностью, выбираемых из группы, включающей круг иммуновоспалительных болезней и расстройств, лечимых терапией глюкокортикоидами, когда такая терапия становится неэффективной или интолерантной или зависимой или невосприимчивой или резистентной к кортикостероидам, и их комбинация, где субъект не имел рецидива и демонстрирует одну или более болезней, расстройств или состояний, выбираемых из группы, включающей: глюкокортикоидная недостаточность при астме, рефрактерный ревматический артрит, рефрактерная воспалительная болезнь кишечника, хроническая обструктивная болезнь легких, острый респираторный дистресс-синдром, интерстициальный фиброз легких, муковисцероз, рефрактерный язвенный колит, тяжелая

форма болезни Крона у детей, кортикостероид-рефрактерная астма, десквамативная интерстициальная пневмония, невосприимчивая к кортикостероидам, рефрактерная воспалительная миопатия, рефрактерная миастения гравис, рефрактерная вульгарная пузырчатка, ревматический полиартрит, рефрактерный к метотрексату, рефрактерный нефротический синдром, рефрактерный рассеянный склероз, рефрактерная целиакия, саркоидоз, резистентный к стероидам, выпадение слизистой оболочки при рефрактерной вульгарной пузырчатке, рефрактерный синдром Шнитцлера, резистентный дерматит головы и шеи, острый рефрактерный атопический дерматит, рефрактерная идиопатическая тромбоцитопения пурпура, рефрактерный орбитальный миозит, рефрактерная или рецидивная лимфома, больные в критическом состоянии с сепсисом или (РДСВ) синдромом острой дыхательной недостаточности и соответствующей недостаточностью коры надпочечников, розацеа, миальгический синдром, ревматическая полимиалгия, гигантоклеточный артериит, полимиозит, дерматомиозит, болезнь Кавасаки, синдром Гийена-Барре, хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия, мультифокальная двигательная нейропатия, синдром мышечной скованности, кортикостероид-зависимая системная красная волчанка, кортикостероид-зависимый рассеянный склероз, симптоматическая кортикостероид-зависимая астма, первичный синдром Сегрена, системный васкулит, полимиозит, трансплантация органов, реакция трансплантат против хозяина, воспалительные заболевания, аутоиммунные заболевания, гиперпролиферативные заболевания, волчанка, остеоартрит, риносинусит, узелковый периартериит, гранулематоз Вегенера, краниальный артериит, аллергический ринит, крапивница, наследственная аллергия, тендинит, бурсит, аутоиммунный хронический активный гепатит, цирроз, отторжение трансплантата, псориаз, дерматит, злокачественное образование, лейкомия, миелома, лимфома, острая недостаточность коры надпочечников, ревматическая лихорадка, гранлематозная болезнь, иммунная пролиферация/апоптоз, супрессия и регуляция гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой (НРА) системы, гиперкортизолемиа, модуляция баланса цитокинов Th1/Th2, хроническая почечная болезнь, повреждение спинного мозга, отек мозга, тромбоцитопения, синдром Литтла, Аддисонова болезнь, аутоиммунная гемолитическая анемия, увеит, вульгарная пузырчатка, носовые полипы, сепсис, бактериальный инфекции, вирусные инфекции, риккетсиозные инфекции, паразитарные инфекции, диабет 2 типа, ожирение, метаболический синдром, депрессия, шизофрения, аффективное расстройство, синдром Кушинга, тревожный невроз, расстройства сна, активация обучения и памяти, глюкокортикоидная глаукома, атопическая аллергия, реакции лекарственной непереносимости, сывороточная болезнь, буллезный герпетический дерматит, контактный дерматит, эксфолиативная эритродермия, фунгоидная гранулема, пузырчатка, подострый тиреоидит, симпатическая офтальмия, увеит, воспалительные состояния глаз, невосприимчивые к топическим стероидам, аллергический бронхолегочный аспергиллез, прогрессирующий или диссеминированный туберкулез легких при использовании совместно с адекватной химиотерапией, гиперчувствительный пневмонит, идиопатический облитерирующий бронхиолит, осложненный пневмосклерозом, идиопатическая эозинофильная пневмония, идиопатический фиброз легких, плазмноклеточная пневмония (РСП), сопровождающаяся пониженной кислотностью в случае пациента с ВИЧ (+), который проходит терапию адекватными антибиотиками против ВИЧ, диурез или ремиссия протеинурии при нефротическом синдроме, не осложненном уремией идиопатического типа или являющегося следствием красной волчанки, анкилозирующий спондилоартрит, ревматическая полимиалгия, псориатический артрит, рецидивирующий полихондрит, трихинеллез с неврологическими или миокардиальными осложнениями и туберкулезный менингит.

8. Набор по п. 4, который дополнительно содержит инструкции для оценки,

действительно ли субъект демонстрирует одну или более болезней, расстройств или состояний, связанных с глюкокортикоидной нечувствительностью.

9. Набор, включающий фармацевтическую композицию, при этом фармацевтическая композиция содержит стероидный гормон, один или более фармацевтически приемлемый носитель и инструкции для назначения фармацевтической композиции.

10. Набор по п. 4, в котором стероидным гормоном является прогестоген.

11. Набор по п. 4, в котором фармацевтическая композиция предназначена для ингибирования или задержки развития болезни или расстройства, снижения риска рецидива, достижения полного или частичного уменьшения симптомов или болезненного состояния, а также для облегчения, улучшения состояния, уменьшения или лечения болезни, расстройства или их симптомов.

12. Набор по п. 4, для субъекта мужского или женского пола, любого возраста и имеющего одну или более болезней, расстройств или состояний, связанных с глюкокортикоидной нечувствительностью.

13. Набор по п. 4, в котором инструкции включают инструкции для назначения фармацевтической композиции ежедневно.

14. Набор по п. 4, в котором инструкции включают инструкции для назначения фармацевтической композиции с интервалом приема менее одной недели, один раз в неделю и более одной недели.

15. Набор по п. 4, в котором инструкции включают инструкции для назначения фармацевтической композиции с интервалом приема, выбираемым из группы: один раз в день, два раза в день, три раза в день и вплоть до двадцати четырех раз в день и непрерывной инфузии.

16. Набор по п. 4, в котором инструкции включают инструкции для назначения фармацевтической композиции с интервалом приема, выбираемым из группы: один раз каждую неделю, один раз в месяц, один раз в два месяца и один раз в три месяца.

17. Набор по п. 4, в котором инструкции включают инструкции для назначения фармацевтической композиции с интервалом приема один раз в месяц.

18. Набор по п. 4, в котором инструкции включают инструкции для назначения фармацевтической композиции системным или локальным введением методом, выбираемым из группы, включающей: парентеральное, внутривенное, пульмональное, оральное, ректальное, трансбуккальное, трансдермальное, интравагинальное введение, местную аппликацию, местное нанесение, инъекцию с замедленным всасыванием, подкожную, внутрибрюшную, внутриартериальную и внутримышечную инъекцию.

19. Набор по п. 4, в котором инструкции включают инструкции для назначения фармацевтической композиции трансдермально в виде лекарственной формы, выбираемой из группы, включающей: пластырь, мазь, гель и спрей.

20. Набор по п. 4, в котором инструкции включают инструкции для назначения фармацевтической композиции интравагинально в виде лекарственной формы, выбираемой из группы, включающей: суппозиторий, гель и мазь.

21. Набор по п. 4, в котором инструкции включают инструкции для назначения фармацевтической композиции пульмонально в виде лекарственной формы, выбираемой из группы, включающей медицинскую аэрозоль и ингаляция.

22. Набор по п. 4, в котором прогестогеном является прогестин.

23. Набор по п. 4, в котором прогестоген выбирают из группы, включающей: прогестерон, ретропрогестерон, производные прогестерона, производные 17- α -гидроксипрогестерона (как предшественники, так и гонаны), производные 19-норпрогестерона, производные 19-нортестостерона (как предшественники, так и гонаны), производные спиронолактона и их комбинация.

24. Набор по п. 4, в котором прогестоген выбирают из группы, включающей: 17- α -

гидроксипрогестерон или его производные, природный прогестерон, дидрогестерон или его производные или метаболиты, медрогестерон или его производные или метаболиты, медроксипрогестерон или его производные или метаболиты, мегестрол или его производные или метаболиты, хлормадион или его производные или метаболиты, ципротерон или его производные или метаболиты, гестонорон или его производные или метаболиты, номегестрол или его производные или метаболиты, демегестон или его производные или метаболиты, промегестон или его производные или метаболиты, несторон или его производные или метаболиты, тримегестон или его производные или метаболиты, норэтистерон или его производные или метаболиты, линестренол или его производные или метаболиты, этинодиол или его производные или метаболиты, норгестрел или его производные или метаболиты, левоноргестрел или его производные или метаболиты, дезогестрел или его производные или метаболиты, этоногестрел (3-кето-дезогестрел) или его производные или метаболиты, гестоден или его производные или метаболиты, норгестимат или его производные или метаболиты, норэлгестромин (17-деацетил норгестимат) или его производные или метаболиты, диеногест или его производные или метаболиты, дроспиренон или его производные или метаболиты, норэтистерон или его производные или метаболиты, норэтинодрел или его производные или метаболиты, норгестрел или его производные или метаболиты, дроспиренон или его производные или метаболиты, этоногестрел или его производные или метаболиты, 19-нортестостерон или его производные или метаболиты, диеногест или его производные или метаболиты, норэтинодрел или его производные или метаболиты, ципротерон или его производные или метаболиты, тиболон или его производные или метаболиты, 19-норпрогестерон или его производные или метаболиты и их комбинации.

25. Набор по п. 4, в котором прогестоген выбирают из группы, включающей соответствующую соль амина, соль щелочного металла, соль переходного металла, другую соль металла, соль минеральной кислоты, соль органической кислоты, сложный эфир, энольный или простой эфир, кислота, основание, сольват, гидрат или пролекарство для лекарственной формы.

26. Набор по п. 25, в котором производным 17- α -гидроксипрогестерона является эфир карбоновой кислоты 17- α -гидроксипрогестерона.

27. Набор по п. 25, в котором производным медроксипрогестерона является медроксипрогестерон ацетат, производным мегестрола является мегестрол ацетат, производным хлормадинона является хлормадион ацетат, производным ципротерона является ципротерон ацетат, производным гестонорона является гестонорон капроат, производным номегестрола является номегестрол ацетат, производным норэтистерона является норэтистерон ацетат и производным этинодиола является этинодиол диацетат.

28. Набор по п. 4, в котором инструкции включают инструкции для назначения прогестогена до назначения, вместе с назначением или после назначения глюкокортикоида.

29. Набор по п. 28, в котором глюкокортикоид является глюкокортикоидом из группы, включающей: гидрокортизон (кортизол), кортизон ацетат, дексаметазон, преднизон, преднизолон, метилпреднизолон, бетаметазон, триамцинолон, беклометазон, параметазон, флутиказон, флудрокортизон ацетат, дезоксикортикостеронаацетат (DOCA), флупреднизолон, флутиказон пропионат, будесонид, беклометазон дипропионат, флунизолит и триамцинолон ацетонид.

30. Набор по п. 4, в котором инструкции включают инструкции для дополнительного назначения одной или более терапии для восстановления кортикостероидной чувствительности или вызывания обратного развития нечувствительности к кортикостероидам или повышения глюкокортикоидной чувствительности для терапии

одного или более из состояний, связанных с глюкокортикоидной нечувствительностью.

31. Набор по п. 30, для одной или более терапий, которые выбирают из группы, включающей терапию андрогеном, эстрогеном, иммунодепрессивным или иммуномодулирующим средством, ингибитором кальциневрина, ингибитором МАР-киназы р38, ингибитором с-Jun-N-терминальной киназы, витамином D, ингибитором фактора торможения миграции, активатором гистон деацетилата-2, теофиллином, ингибитором фосфоинозитид-3-киназы-5, антиоксидантом, ингибитором индуцибельной NO-синтетазы, ингибитором р-гликопротеина и их комбинацией.

32. Набор по п. 4, в котором инструкции включают инструкции по назначению прогестогена до назначения, вместе с назначением или после назначения препарата, выбираемого из группы, включающей: дегидроэпиандростерон (ДЭА), эстрадиол, циклоспорин, метотрексат, золото, 6-меркаптопурин, инфликсимаб, этанерцепт, адалимумаб, внутривенный иммуноглобулин, меполизумаб, циклоспорин, такролимус, ингибитор МАР-киназы р38, ингибитор с-Jun-N-терминальной киназы, витамин D, ингибитор фактора торможения миграции, активатор гистон деацетилата-2, теофиллин, ингибитор фосфоинозитид-3-киназы-5, антиоксидант, ингибитор индуцибельной NO-синтетазы, ингибитор р-гликопротеина и их комбинация.

33. Набор по п. 4, который включает фармацевтическую композицию, содержащую стероидный гормон и один или более фармацевтически приемлемый носитель, и инструкции для назначения фармацевтической композиции субъекту орально, при этом композиция включает 0,001-100 мг прогестогена на 1 кг веса тела для ежедневного орального приема, а также неоральным путем, что определяют на базе соответствующего уровня концентрации оральной дозы в сыворотке или содержащей количество активного соединения, которое эффективно для облегчения симптомов субъекта, подвергаемого терапии.

34. Способ лечения заболевания с глюкокортикоидной нечувствительностью, вызванной курением, включающий назначение по крайней мере одного прогестогена.

35. Способ по п. 34, в котором прогестоген выбирают из группы: 17НРС, Р4 и МРА.

36. Способ по п. 34, в котором заболеванием является хроническая обструктивная болезнь легких.