



(12) **Описание изобретения**

К ПАТЕНТУ

(21) 96000421

(22) 23.05.1995

(31) 1.08/248,037, 2.08/344,248

(32) 24.05.1994, 23.11.1994

(33) US

(46) Бюл.35 (3), 2004

(71) Еда Рисерч энд Дивелопмент Ко, Лтд., IL

(72) Конфайно Элизер (IL), Села Майкл (IL), Тайтельбаум Двора (IL), Арнон Рут (IL)

(73) Еда Рисерч энд Дивелопмент Ко, Лтд., IL

(56) US 3 849 550 A, 19.11.1974

EP 0383620 A2, 22.08.1990

US 4594409 A, 10.06.1986

DE 3930733 A1, 28.03.1991

EP 0378246 A1, 18.07.1990

(54) ФРАКЦИЯ СОПОЛИМЕРА-1 И СПОСОБ ЕГО ПОЛУЧЕНИЯ, КОМПОЗИЦИЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА, ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ, СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА

(57) Фракция сополимера-1, который является синтетическим полипептидным аналогом основного белка миелина, по существу свободная от видов сополимера-1 с молекулярной массой более 40 кДа и потенциально пригодная как терапевтическое средство против рассеянного склероза; способ ее получения и композиции на ее основе.

Эта заявка частичное продолжение заявки США № 08/344 248 от 23.11.94, поданной в продолжение заявки США № 08/248 037 от 24.05.94.

Уровень техники

Сополимер-1 - это синтетический полипептидный аналог основного белка миелина (ОБМ) природного компонента миелиновой оболочки. Его предлагали применять в качестве потенциального терапевтического средства против рассеянного склероза (Eur. J.Immunol. [1971] 1:242; и J.Neurol.. Sci. [1977] 31:433). Все приведенные здесь ссылки полностью включены в эту заявку. Интерес к сополимеру-1 как иммунотерапевтическому средству от рассеянного склероза возник в 1950-х годах, когда обнаружили, что такие компоненты миелина, как ОБМ, предотвращают или задерживают экспериментальный аутоиммунный энцефаломиелит (ЭАИ). ЭАИ болезнь, сходная с рассеянным склерозом, который может быть вызван у подверженных этому заболеванию животных.

Сополимер-1 был исследован в институте Вейсмана (Реховот, Израиль) докторами Села, Арноном с сотрудниками, которые выявили, что он подавляет ЭАИ (Eur. J.Immunol. [1971] 1:242; патент США 3849550). В последнее время стало известно, что сополимер-1 оказывает благоприятное действие на пациентов с обостряющейся и ослабевающей формой рассеянного склероза (N. Engl. J.Med. [1987] 317:408). У пациентов, которым ежедневно вводили сополимер-1, отмечено меньше случаев обострения и небольшое развитие нетрудоспособности в сравнении с контрольными пациентами.

Сополимер-1 - это смесь полипептидов, состоящих из аланина, глутаминовой кислоты, лизина и тирозина в молярном соотношении соответственно около 6:2:5:2. Его синтезируют, полимеризуя эти четыре аминокислоты с образованием продуктов со средней молекулярной массой 23 000 Да (Патент США 3849550).

Цель изобретения - получение усовершенствованной композиции сополимера-1.

Сущность изобретения

Изобретение относится к составу сополимера-1, по существу свободному от сополимера-1 с молекулярной массой более 40 кДа.

Кроме того, изобретение относится к сополимеру-1, в котором молярная доля с молекулярной массой примерно от 2 кДа до примерно 20 кДа превышает 75%.

Дополнительно, изобретение относится к сополимеру-1 со средней молекулярной массой примерно от 4 до примерно 8,6 кДа.

Изобретение также относится к фармацевтической композиции и к способу лечения рассеянного склероза с применением описанного сополимера-1.

Краткое описание чертежей

На фиг.1 показаны распределение молекулярной массы трех доз сополимера-1 и пропорция видов с молекулярной массой выше 40 кДа. На фиг.2 показаны те же данные, относящиеся к молярной доле.

Подробное описание изобретения

Настоящее изобретение относится к составу сополимера-1, по существу свободному от видов сополимера-1 с молекулярной массой более 40 кДа. Этот состав предпочтительно содержит менее 5%, а более предпочтительно менее 2,5% видов сополимера-1 с молекулярной массой 40 кДа или более.

Изобретение также относится к сополимеру-1, в котором молярная доля с молекулярной массой примерно от 2 кДа до примерно 20 кДа превышает 75%.

Дополнительно, изобретение относится к сополимеру-1 со средней молекулярной массой примерно от 4 до примерно 8,6 кДа. В частности, изобретение относится к сополимеру-1 со средней молекулярной массой примерно от 4 до примерно 8,6 кДа и к сополимеру-1 со средней молекулярной массой примерно от 6,25 до примерно 8,4 кДа.

Сополимер-1 согласно изобретению может быть получен известными способами, например, способом по патенту США № 3849550, согласно которому N-карбоксиангидриды тирозина, аланина, γ -бензилглутамата и E-N-трифторацетиллизина полимеризуют при температуре окружающей среды в безводном диоксане с диэтиламиноом как инициатором. Далее γ -карбоксильную группу глутаминовой кислоты деблокируют бромистым водородом в ледяной уксусной кислоте с последующим удалением трифторацетильных групп из остатков лизина 1М пиперидином. В заявке термины "температура окружающей среды" и "комнатная температура" следует понимать как температуру примерно от 20 до примерно 26°C.

Сополимер-1 с требуемым профилем молекулярной массы может быть получен по существу любым известным способом. Такие способы включают хроматографию сополимера-1, содержащего высокомолекулярные виды, и сбор фракций без нежелательных видов или частичный кислотный или ферментативный гидролиз для удаления высокомолекулярных видов с последующей очисткой диализом или ультрафильтрацией. Другой способ получения сополимера-1 с желаемым профилем молекулярной массы заключается в получении желаемого вида с защищенными аминокислотами и последующем получении необходимого вида непосредственно после снятия защиты. Рецептуры композиций согласно изобретению можно составить общеизвестными способами. Предпочтительно состав лиофилизировать или превращают в водный раствор, пригодный для подкожных инъекций. Сополимеру-1 можно также придать любую из известных форм, удобную для приготовления пептидных лекарств для перорального, носового, защечного или ректального введения.

Обычно пациентам, страдающим рассеянным склерозом, сополимер-1 вводят ежедневно в дозах 20 мг.

Изобретение описано в примерах, не ограничивающих его объем.

Пример 1

Хроматографический способ получения низкотоксичного сополимера-1

Две дозы сополимера-1 получили известным способом, например по патенту США № 3849550. Затем одну дозу подвергли хроматографическому разделению, как описано ниже.

Колонку для гелефильтрации FRACTOGEL TSK HWSS (600 x 26 мм) собрали в патроне Superbormance 26 Merck согласно инструкции изготовителя.

Колонку эквilibрировали водой и впрыснули раствор ацетона для определения общего объема. Колонку эквilibрировали 0,2 М буфером ацетата аммония с pH 5,0, загрузили в нее 30 мл проб сополимера-1 (20 мг/мл в 0,2 М буфере ацетата аммония с pH 5,0) и каждые 10 мин отбирали фракции. Фракцию со средней молекулярной массой 7-8 кДа, выделяли между 120-130 минутами (Доза А).

Анализ молекулярной массы

Поглощение ультрафиолетового света (ПУС) при 275 нм определяли спектрофотометром UVIKON 810. Пробы разбавляли для достижения уровня ПУС ниже 1 единицы поглощения. Молекулярное распределение двух доз определяли на калиброванной гелефильтрационной колонке (Superose 12). Было обнаружено, что доза А сополимера-1 имела среднюю молекулярную массу 7-8 кДа. В этой дозе из всех видов сополимера-1 2,5 % имели молекулярную массу выше 42 кДа, а 5 % - более 40 кДа.

Средняя молекулярная масса другой, не подвергнутой хроматографическому разделению, дозы сополимера-1 составила 12 кДа. В этой дозе из всех видов сополимера-1 2,5 % также имели молекулярную массу выше 42 кДа, а 5 % - более 40 кДа.

Пример 2

Анализ на токсичность

A: In Vivo

Три дозы сополимера-1 со средней молекулярной массой 7,3 кДа, 8,4 кДа (менее 2,5 % сополимера-1 имеет молекулярную массу более 40 кДа) и 22 кДа (более 5 % сополимера-1 имеет молекулярную массу более 40 кДа) испытали на токсичность, как описано ниже. В каждом случае в каждой экспериментальной группе использовали по 5 мышей.

Методика

Сополимер- 1 растворили в дистиллированной воде для получения раствора с концентрацией активного ингредиента 2 мг/мл. Каждой мышке ввели 0,5 мл испытуемого раствора в вену хвоста. Для определения смертности и соответствующих клинических признаков мышей наблюдали более 48 часов. Результаты наблюдений записывали через 10 мин, 24 часа и 48 часов после инъекции. Если к исходу 48 часов все животные были живы и никаких неблагоприятных признаков не было обнаружено, то такая доза считалась "нетоксичной".

Если же одна или более мышей погибли или проявляли неблагоприятные признаки, то такая доза считалась «токсичной». Дозы со средней молекулярной массой 7,3 и 8,4 кДа были отнесены к "нетоксичным", а в опытах с дозой со средней молекулярной массой 22 кДа 3 из 5 мышей погибли к исходу 48 часов и поэтому ее признали "токсичной".

Результаты обобщены в следующей таблице:

Средняя молекулярная масса, Да	Доля видов с молекулярной массой более 40 кДф,	Выделенный серотонин %
6250	<2,5	12,4
7300	<2,5	21,0
13000	<5	66,9
14500	<5	67,8

B: In Vitro

Тест на БЛК-дегрануляцию

I. Введение. Выделенный из базофильных клеток гистамин (или серотонин) служит in vitro моделью аллергической реакции немедленного типа.

Была получена линия базофильных лейкозных клеток крыс (БЛК-2Нз), которая представляла собой воспроизводимую однородную легко сохраняемую систему с высокой чувствительностью (E.L.Basumian, C.Iersky M.G.Petrino and R.P.Siraganian. Eur.J.Immunol. 11, 317, 1981). Физиологический стимул для выделения гистамина предполагает связывание антигена с мембранно-связанными молекулами IgE, в результате чего происходит сшивка молекул и последующий запуск сложного биохимического каскада. Кроме этих физиологических иммуноглобулин-опосредованных механизмов запуска, дегрануляция может быть вызвана различными He-IgE-опосредованными стимулами. Среди них - различные пептиды и синтетические полимеры, например, полилизин (R.P.Siraganian. Trends in Pharmacological Sciences, October 432, 1983). Поэтому испытание на БЛК-дегрануляцию используют для отбора тех доз сополимера-1, которые вызывают существенную дегрануляцию и таким образом могут выявить нежелательные локальные и/или системные побочные эффекты.

II. Основы методики испытаний. К базофильным лейкозным клеткам крыс (БЛК-2Нз) добавляли [³H]-серотонин и смесь инкубировали со 100 мкг сополимера- 1. Дозы сополимера- 1, вызывающие неспецифическую дегрануляцию, высвобождали [³H]-серотонин в среду. Ее радиоактивность определяли сцинтилляционным счетчиком, а общее количество проникшего в клетки серотонина определяли в центрифугированных клетках. Степень деградации вычисляли в процентах выделенного из клеток серотонина от его общего количества.

III. Результаты. Четыре дозы сополимера- 1 со средней молекулярной массой в интервале 6250-14500 исследовали для определения в процентах доли видов с молекулярной массой более 40 кДа и на БЛК-дегрануляцию.

Как видно из таблицы, при малой (<2,5%) доле сополимера-1 с высокой молекулярной массой низкий (<2,5), процент выделенного как индикатор токсичности серотонина низок и наоборот

Пример 3. Получение трифторацетилсополимера-1

Защищенный сополимер- 1 получали, как описано Тайтельбаумом и др. (Eur.J.Immun.Vol. 1 p.242, 1971), из растворенных в 3,5 л диоксана 18 г N-карбоксиангидридов тирозина, 50 г аланина, 35 г γ- бензилглутамата и 83 г трифторацетиллизина.

Полимеризацию инициировали добавлением 0,01-0,02 % диэтиламина. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 часов, затем вливали в 10 л воды. Продукт (защищенный сополимер- 1) отфильтровывали, промывали водой и высушивали. Блокирующие γ-бензильные группы удаляли из остатков глутамата, обрабатывая 33% бромистоводородной кислотой при комнатной температуре в течение 6-12 часов при перемешивании. Продукт вливали в избыточное количество воды, отфильтровывали, промывали и высушивали, получая на выходе трифторацетилсополимер-1.

Пример 4. Получение трифторацетилсополимера-1

Защищенный сополимер- 1 получали, как описано Тайтельбаумом и др. (Eur.J.Immun.Vol.1 p.242, 1971), из растворенных в 3,5 л диоксана 18 г N -карбоксиангидридов тирозина, 50 г аланина, 35 г -с-бензилглутамата и 83 г трифторацетиллизина.

Полимеризацию инициировали добавлением 0,01-0,02 % диэтиламина. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 часов, затем вливали в 10 л воды. Продукт (защищенный сополимер-1) отфильтровывали, промывали водой и высушивали.

Защищенный сополимер-1 обрабатывали 33 % НВг в уксусной кислоте, удаляя защищающую омега-бензилгруппу из 5-карбоксилатного остатка глутамата, и расщепляли полимер на более короткие полипептиды. Время, необходимое для получения сополимера-1 с молекулярной массой 7000 + 2000 Да, зависит от температуры реакции и размера защищенного сополимера-1. Каждую дозу вводили в тест-реакцию при температуре 20-28°C и в течение разного времени, например от 10 до 50 часов.

Результаты относительно молекулярных масс в этих маломасштабных реакциях подсчитывали и строили график зависимости молекулярной массы от времени. Время, необходимое для получения молекулярной массы 7000+ 2000 Да, рассчитывали по графику и этот показатель использовали при крупномасштабных реакциях. В среднем, при 26 °C время составляет 17 часов. Продукт вливали в избыточное количество воды, отфильтровывали, промывали и высушивали получая на выходе трифторацетилсополимер-1.

Получение низкотоксичного сополимера-1

20 г трифторацетилсополимера-1 диспергировали в 1 л воды и добавляли 100 г пиперидина. Смесь перемешивали в течение 24 часов при комнатной температуре и фильтровали. Раствор сырого сополимера-1 разделяют по камерам для диализа и диализировали при 10-20 °C против воды до достижения pH=8. Затем проводили диализ против 0,3 % уксусной кислоты и снова против воды до pH=5,5-6,0. Затем раствор концентрировали и подвергли лиофильной сушке.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Фракция сополимера-1, представляющего собой смесь полипептидов, состоящих из аланина, глутаминовой кислоты, лизина и тирозина, которая содержит более 75% молекул с молекулярной массой от 2 до 20 кДа и менее 5% молекул с молекулярной массой более 40 кДа.

2. Фракция сополимера-1, по п. 1, **отличающаяся тем, что** она содержит менее 2,5% молекул с молекулярной массой более 40 кДа.

3. Фракция сополимера-1 по п. 1. **отличающаяся тем, что** указанная фракция сополимера-1 получена способом, включающим:

осуществление реакции защищенного сополимера-1 с бромистоводородной кислотой с образованием трифторацетилсополимера-1, более 75% молярной доли которого имеет молекулярную массу в интервале от 2 до 20 кДа, причем указанную реакцию проводят в течение времени и при температуре, которые предварительно определены посредством пробной реакции, обработку указанного трифторацетилсополимера-1, более 75% молярной доли которого имеет молекулярную массу в интервале от 2 до 20 кДа, водным раствором пиперидина с образованием сополимера-1, у которого более 75% молярной доли имеет молекулярную массу в интервале от 2 до 2 до 20 кДа.

4. Фракция сополимера-1 по п.3. **отличающаяся тем, что** реакцию защищенного сополимера-1 с бромистоводородной кислотой осуществляют в течение 10-50 ч при температуре 20-28°C.

5. Фракция сополимера-1 по п.3. **отличающаяся тем, что** реакцию защищенного сополимера-1 с бромистоводородной кислотой осуществляют в течение 17 ч при температуре 26°C.

6. Фракция сополимера-1, представляющего собой смесь полипептидов, состоящих из аланина, глутаминовой кислоты, лизина и тирозина, имеющая среднюю молекулярную массу от 4 до 8,6 кДа.

7. Фракция сополимера-1, представляющего собой смесь полипептидов, состоящих из аланина, глутаминовой кислоты, лизина и тирозина, имеющая среднюю молекулярную массу от 6,25 до 8,4 кДа.

8. Композиция для лечения рассеянного склероза, содержащая фармацевтически приемлемый носитель и фармацевтически эффективное количество фракции сополимера-1, представляющего собой смесь полипептидов, состоящих из аланина, глутаминовой кислоты, лизина и тирозина, содержащей более 75% молекул с молекулярной массой от 2 до 20 кДа и менее 5% молекул с молекулярной массой более 40 кДа.

9. Композиция по п.8, **отличающаяся тем, что** она содержит фракцию сополимера-1, имеющую менее 2,5% молекул сополимера-1 с молекулярной массой более 40 кДа.

10. Композиция по п. 8, **отличающаяся тем, что** указанная фракция сополимера-1 получена способом, включающим осуществление реакции защищенного сополимера-1, с бромистоводородной кислотой с образованием трифторацетилсополимера-1, более 75% молярной доли которого имеет молекулярную массу в интервале от 2 до 20 кДа, причем указанную реакцию проводят в течение времени и при температуре, которые предварительно определены посредством пробной реакции, и обработку указанного трифторацетилсополимера-1, более 75% молярной доли которого имеет молекулярную массу в интервале примерно от 2 до 20 кДа, водным раствором пиперидина с образованием сополимера-1, более 75% молярной доли которого имеет молекулярную массу в интервале от 2 до 20 кДа.

11. Композиция для лечения рассеянного склероза, содержащая фармацевтически приемлемый носитель и фармацевтически эффективное количество фракции сополимера-1, представляющего собой смесь полипептидов, состоящих из аланина, глутаминовой кислоты, лизина и тирозина, имеющей среднюю молекулярную массу от 4 до 8,6 кДа.

12. Композиция для лечения рассеянного склероза, содержащая фармацевтически приемлемый носитель и фармацевтически эффективное количество фракции сополимера-1, представляющего собой смесь полипептидов, состоящих из аланина, глутаминовой кислоты, лизина и тирозина, имеющей среднюю молекулярную массу от 6,25 до 8,4 кДа.

13. Сополимер-1 с молекулярной массой примерно от 5 до 9 кДа, полученный способом, включающим осуществление реакции защищенного сополимера-1 с бромистоводородной кислотой с образованием трифторацетилсополимера-1, обработку указанного трифторацетилсополимера-1 водным раствором пиперидина с образованием сополимера-1 и очистку указанного сополимера-1 с получением сополимера-1 с молекулярной массой от 5 до 9 кДа.

14. Способ лечения рассеянного склероза, включающий введение пациенту, нуждающемуся в данном лечении, фармацевтически эффективного количества фракции сополимера-1, причем указанная фракция содержит менее 5% видов сополимера-1 с молекулярной массой более 40 кДа, и более 75% сополимера-1 в указанной фракции имеет молекулярную массу в интервале от 2 до 20 кДа, а указанная фракция сополимера-1 получена способом, включающим осуществление реакции защищенного сополимера-1 с бромистоводородной кислотой с образованием трифторацетилсополимера-1, более 75% молярной доли которого имеет молекулярную массу в интервале от 2 до 20 кДа, причем указанную реакцию проводят в течение времени и при температурах, которые предварительно определены посредством пробной реакции, и обработку указанного трифторацетилсополимера-1, более 75% молярной доли которого имеет молекулярную массу в интервале от 2 до 20 кДа, водным раствором пиперидина с образованием сополимера-1, более 75% молярной доли которого имеет молекулярную массу в интервале от 2 до 20 кДа.

15. Способ получения сополимера-1, включающий осуществление реакции защищенного сополимера-1 с бромистоводородной кислотой с образованием трифторацетилсополимера-1, обработку указанного трифторацетилсополимера-1 водным раствором пиперидина с образованием сополимера-1, и очистку указанного сополимера-1 с получением сополимера-1 с молекулярной массой от 5 до 9 кДа.

16. Трифторацетилсополимер-1, у которого более 75% молярной доли имеет молекулярную массу в интервале от 2 до 20 кДа, полученный способом, включающим осуществление реакции защищенного сополимера-1 с бромистоводородной кислотой в течение времени и при температуре, которые предварительно определены посредством пробной реакции.

17. Трифторацетилсополимер-1 по п.16, **отличающийся тем, что** реакцию защищенного сополимера-1 с бромистоводородной кислотой осуществляют в течение 10-50 ч при температуре примерно 20-28°C.

18. Трифторацетилсополимер-1 по п.16, **отличающийся тем, что** реакцию защищенного сополимера-1 с бромистоводородной кислотой осуществляют в течение 17 ч при температуре 26°C.

19. Способ получения сополимера-1 с заданным профилем распределения молекулярной массы, включающий выбор заданного профиля распределения молекулярной массы, осуществление реакции защищенного сополимера-1 с бромистоводородной кислотой с образованием трифторацетилсополимера-1 с заданным профилем распределения молекулярной массы, причем указанную реакцию проводят в течение времени и при температуре, которые предварительно определены посредством пробной реакции, и обработку указанного трифторацетилсополимера-1 с заданным профилем распределения молекулярной массы водным раствором пиперидина с образованием сополимера-1 с заданным профилем распределения молекулярной массы.

20. Способ по п.19, **отличающийся тем, что** реакцию защищенного сополимера-1 с бромистоводородной кислотой осуществляют в течение 10-50 ч при температуре 20-28°C.

21. Способ по п.19, **отличающийся тем, что** реакцию защищенного сополимера-1 с бромистоводородной кислотой осуществляют в течение 17 ч при температуре 26°C.

22. Способ получения трифторацетилсополимера-1 с заданным профилем распределения молекулярной массы, включающий выбор заданного профиля распределения молекулярных масс, осуществление реакции защищенного сополимера-1 с бромистоводородной кислотой с образованием трифторацетилсополимера-1 с заданным профилем распределения молекулярной массы, причем указанную реакцию проводят в течение времени и при температуре, которые предварительно определены посредством пробной реакции, с образованием трифторацетилсополимера-1 с заданным профилем распределения молекулярной массы.

23. Способ по п.22, **отличающийся тем, что** реакцию защищенного сополимера-1 с бромистоводородной кислотой осуществляют в течение примерно 10-50 ч при температуре 20-28°C.

24. Способ по п.22, **отличающийся тем, что** реакцию защищенного сополимера-1 с бромистоводородной кислотой осуществляют в течение 17 ч при температуре 26°C.

25. Композиция, содержащая полидисперсную смесь полипептидов состоящих из глутаминовой кислоты, лизина, аланина и тирозина, в которой смесь имеет среднюю молекулярную массу от 4 до 9 кДа.

26. Композиция по п. 25, в которой более 75% полипептидов в смеси, в расчете на молярные доли, имеют молекулярную массу в интервале от 2 до 20 кДа.

27. Композиция по п. 25, в которой менее 5% полипептидов в смеси имеют молекулярную массу более 40 кДа.

28. Композиция по п. 27, в которой более 75% полипептидов в смеси, в расчете на молярные доли имеют молекулярную массу в интервале от 2 до 20 кДа.

29. Композиция по п. 28, в которой смесь имеет среднюю молекулярную массу от 6,25 до 8,4 кДа

30. Композиция по п. 25, в которой смесь имеет среднюю молекулярную массу от 4 до 8,6 кДа.

31. Композиция по п. 25, в которой смесь имеет среднюю молекулярную массу от 5 до 9 кДа.

32. Композиция по п. 25, в которой менее 2,5% полипептидов в смеси имеют молекулярную массу более 40 кДа.

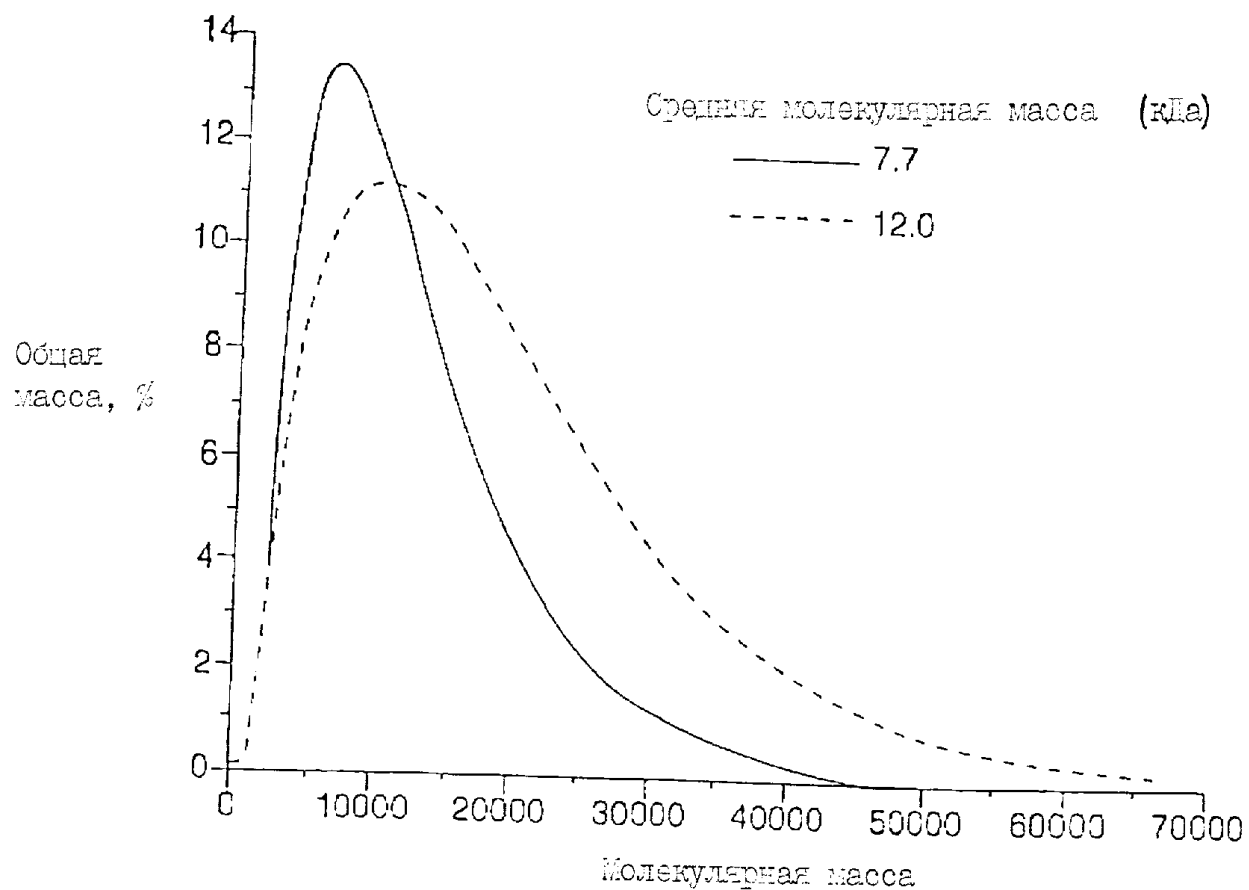
33. Композиция по п. 32, в которой более 75% полипептидов в смеси, в расчете на молярные доли, имеют молекулярную массу в интервале примерно от 2 до 20 кДа.

34. Композиция по п. 33, в которой смесь имеет среднюю молекулярную массу от 6,25 до 8,4 кДа.

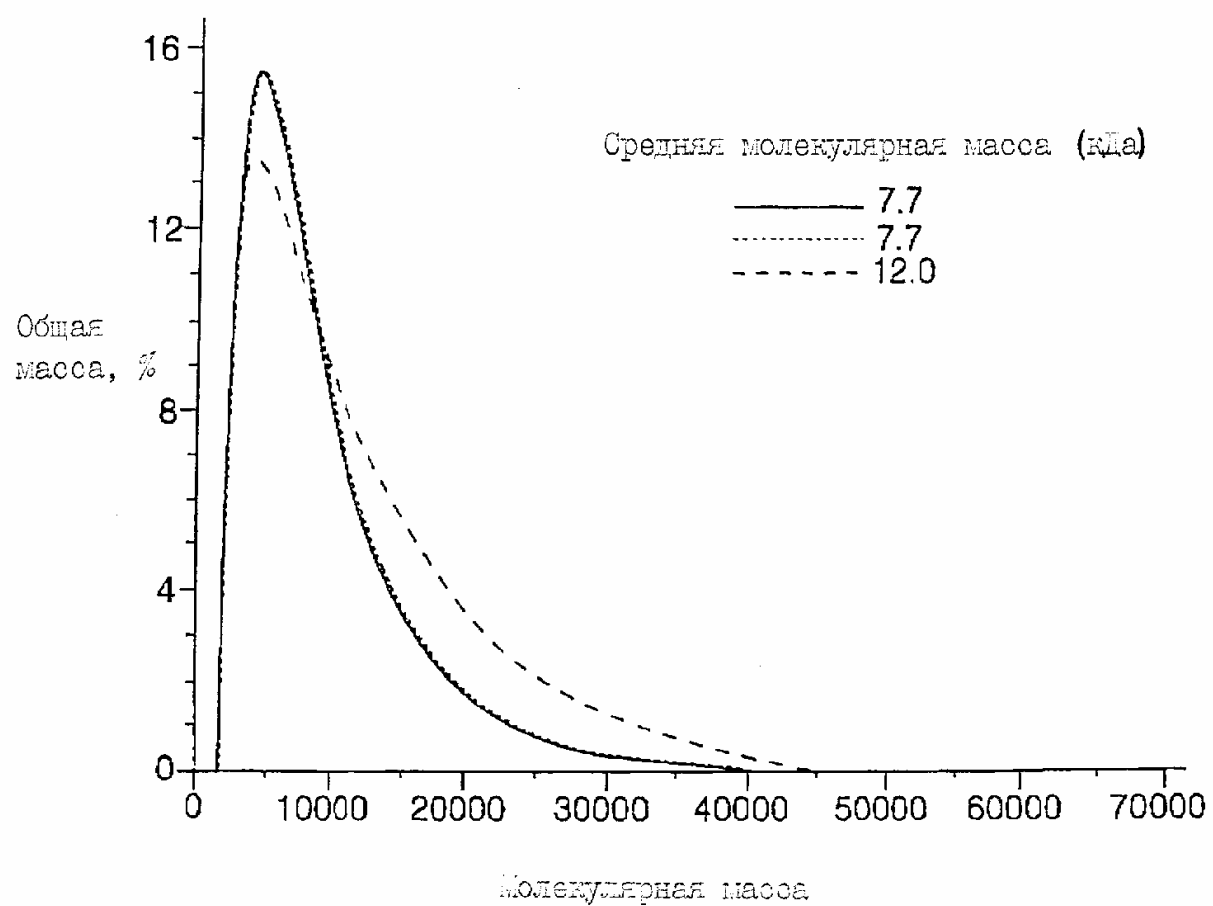
35. Композиция по п. 25, в которой смесь имеет такое молекулярно-массовое распределение, где средняя молекулярная масса составляет 7,7 кДа.

36. Фармацевтическая композиция, содержащая дозу композиции по любому из п.п. 25-35, эффективную для лечения рассеянного склероза.

37. Способ лечения пациента, страдающего рассеянным склерозом, путем введения пациенту, нуждающемуся в лечении, композиции по п. 36.



Фиг. I



Фиг. 2