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

(11) **PI 0206804-4 B1**

(22) Data do Depósito: 30/01/2002

(45) Data de Concessão: 25/09/2018

(54) Título: UTILIZAÇÃO DE (R)-IBUPROFENO METANOSSULFONAMIDA E SAIS DO MESMO NO TRATAMENTO E PREVENÇÃO DE LESÃO FUNCIONAL RESULTANTE DE REAÇÕES DE REJEIÇÃO DE ORGÃOS TRANSPLANTADOS

(51) Int.Cl.: A61K 31/18; A61P 37/06; A61P 9/10

(30) Prioridade Unionista: 02/02/2001 IT MI2001 A 000206

(73) Titular(es): DOMPÉ FARMACEUTICI S.P.A

(72) Inventor(es): RICCARDO BERTINI; FRANCESCO COLOTTA; ROBERTO NOVELLINI

(85) Data do Início da Fase Nacional: 29/07/2003

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para **"UTILIZAÇÃO DE (R)-IBUPROFENO METANOSSULFONAMIDA E SAIS DO MESMO NO TRATAMENTO E PREVENÇÃO DE LESÃO FUNCIONAL RESULTANTE DE REAÇÕES DE REJEIÇÃO DE ÓRGÃOS TRANSPLANTADOS".**

A presente invenção refere-se à utilização de (R)-ibuprofeno metanossulfonamida e sais não-tóxicos do mesmo, para a preparação de medicamentos, para o tratamento e prevenção de lesão funcional resultante de reações de rejeição a órgãos transplantados.

Fundamentos da invenção

O transplante de órgãos, especialmente do tipo renal, tem feito progressos substanciais nas poucas décadas passadas, com a introdução de regimes imunossupressivos melhorados, preservação de órgãos, e cuidados pré e pós-operatórios. Não obstante, existe considerável espaço para melhoramentos, particularmente em termos de melhoramentos de resultados a longo prazo. Lesões por isquemia/reperfusão inicial ocorrendo após a recuperação, armazenamento, e transplante de órgãos têm sido associadas com subseqüente deterioração e insucesso do transplante. No transplante renal, a ausência da função imediata do órgão transplantado é conhecida como função retardada de transplante (delayed graft function - DGF), que é comumente e abrangentemente definida como a necessidade de diálise durante a primeira semana após o transplante. A função retardada de transplante é a complicação mais comum do órgão transplantado no período imediato pós-transplante, afetando mais de 50% dos transplantes renais cadavéricos primários (*Ojo AO et al., Delayed graft function: risk factors and implications for renal allograft survival. Transplantation 63, 7: 968 a 974, 1997; Koning OHJ et al., Risk factors for delayed graft funcion in cadaveric kidney transplantation. Transplantation 63, 11: 1620 a 1628, 1997).* Conquanto etiologias diferentes possam causar o DGF do órgão transplantado, existem evidências experimental imediata e clínica cumulativa sugerindo que a lesão por reperfusão pós-isquêmica do órgão transplantado pode representar o maior evento chave responsável pela ocorrência do DGF. Existe acordo unânime de que a combinação de DGF e rejeição prematura é um indicador

sério de baixa sobrevivência do enxerto e que a ocorrência de DGF conduz a um risco aumentado de rejeição aguda (*Carmellini M. et al., Delayed graft function adversely affects one-year graft survival of cadaveric renal transplants. Transplant Proc. 28, 1: 359 a 360, 1996).* A patogênese da lesão por isquemia/reperfusão é agora conhecida como envolvendo citocinas e particularmente moléculas de adesão superficial, cuja expressão inicia a ligação de células inflamatórias. Evidências a partir de cobaias com isquemia renal aguda demonstraram que a molécula-1 de adesão intercelular (ICAM_1) é prontamente supra-regulada após a lesão e que subseqüentemente ocorrem infiltrações de neutrófilos, células T, e macrófagos. A interleucina-8 (IL-8), uma citocina com um potente efeito quimiotático para células polimorfonucleares (PMN), pode ser gerada pela ativação de células endoteliais que se seguem à reperfusão e pode contribuir para os eventos complexos que conduzem ao final a uma função retardada do transplante devido à lesão por isquemia/reperfusão. Recentemente, foram descobertos novos compostos que inibem seletivamente a atividade biológica do IL-8. Entre esses, R (-)-N-[2-(4-isobutilfenil)propionil]-metanossulfonamida, daqui em diante referido como (R)-ibuprofeno metanossulfonamida, e seu sal de L-lisina (daqui em diante referido como DF 1681B), foram descritos no pedido de patente internacional WO 00/24710 como inibidores seletivos *in vitro* da quimiotaxia de neutrófilos induzida por IL-8 e, portanto, desejavelmente adequada para o tratamento de patologias dependentes de neutrófilos.

Foi demonstrado agora que o DF 1681B inibe a quimiotaxia *in vivo* em um padrão de camundongo e que inibe a infiltração de PMN em diferentes padrões de lesão por isquemia/reperfusão em camundongos e ratos.

De fato, de acordo com o estado da técnica mais atual, a inibição seletiva de quimiotaxia induzida por IL-8 não é uma condição suficiente para a proteção de um órgão transplantado contra lesão funcional. De fato, a literatura científica identifica numerosos fatores envolvidos na etiologia do retardamento da recuperação funcional do rim transplantado, fatores entre os quais o IL-8 certamente não aparece como sendo o mais importante: por

exemplo, o IL-8 juntamente com o IL-3 e o CD 23 solúvel (*Kutukculer N. et al., Transplantation, 1995, 59(3), 333 a 340)* são relatados como não sendo de uso diagnóstico para a rejeição de órgãos, dado que, em qualquer caso, elevados níveis desses marcadores também se encontravam presentes em pacientes de transplante que estavam totalmente isentos de fenômenos de rejeição. Além do mais, adicionalmente à IL-3, IL-8 e CD 23, a literatura científica identifica diversas outras possíveis moléculas pró-inflamatórias como possíveis fatores patogênicos do retardamento na recuperação funcional do órgão transplantado, tal como, por exemplo, IL-1 beta, IL-2, IL-10, IL-17, MIP-1 beta, MCP-1, etc. Segue-se que, a partir dos dados da literatura, parece ser necessário um inibidor específico da resposta inflamatória ou, pelo menos, do recrutamento de leucócitos para a inibição da lesão por reperfusão em transplante de órgãos, especialmente daquele de rins.

Descrição da invenção

Foi surpreendentemente descoberto agora que, ao contrário de quaisquer suposições do estudo da técnica anterior acima discutida, o (R)-ibuprofeno metanossulfonamida e seu sal de lisina (L-lisina ou DL-lisina) são efetivos na proteção contra lesão funcional em transplante de órgãos, particularmente o de rins. Além do mais, foi demonstrado que os mesmos compostos mostraram-se ser ativos na prevenção de lesão por isquemia/reperfusão.

Uma tal atividade foi demonstrada em um padrão experimental de transplante de rim em ratos, aqui revelado em detalhe mais adiante, em que o DF 1681B demonstrou ser ativo na preservação da função renal imediatamente após a lesão por isquemia/reperfusão que se segue ao transplante singênico de rim, também evitando a infiltração de leucócitos no transplante, o qual ocorre em seguida à reperfusão pós-isquêmica.

Foram utilizados ratos machos adultos Lewis (RT11) (Charles River, Calco Italia S.p.A, Itália). A todos os animais foi permitido o livre acesso a alimento e água. O estudo foi realizado em um padrão de transplante singênico de rim utilizando tais ratos como doadores e receptores de transplante. Os animais doadores foram anestesiados com leptofeno. O rim es-

querdo foi preparado livrando-se o ureter das ligações. A artéria renal foi separada da veia renal por dissecação. O rim e o ureter doador foram removidos "em bloco" e lavados com solução Belzer (UW) contendo 1000 U/mL de heparina. Então, o rim foi colocado em uma solução gelada Belzer (UW) por 4 a 6 horas (isquemia fria) até o transplante. Os receptores foram preparados pela remoção do rim esquerdo. O tratamento do animal com DF 1681B é resumido abaixo. Os rins transplantados foram lavados com solução salina antes do transplante. Foi criada uma anastomose entre a artéria renal do receptor e do doador, assim como com a veia renal, com anastomose extremidade com extremidade. As pinças vasculares foram soltas após 30 minutos (isquemia quente). Os ureteres do doador e do receptor foram unidos extremidade à extremidade. O rim correto nativo foi então removido. Os animais foram colocados em gaiolas metabólicas individuais para medições diárias de urina excretada como um índice de recuperação da função renal. Após 16 e 24 horas, a função renal foi avaliada pela determinação da concentração de creatinina plasmática. Vinte e quatro horas após o transplante de rim, os animais foram sacrificados. O rim transplantado foi removido, cortado em fatias e colocado em uma solução Dubosq-Brazil para a análise da histologia convencional por microscopia ótica. Além do mais, fragmentos adicionais de rim foram congelados em nitrogênio líquido e utilizados para análise imunohistoquímica de infiltrações de células inflamatórias (células polimorfonucleares, células MHC classe II positivas).

Foram considerados os seguintes grupos experimentais de animais:

Gupo 1 (n. = 3) ratos receptores de um rim transplantado expostos a 4 horas de isquemia fria e tratados com o inibidor IL-8 DF 1681B.

Grupo 2 (n. = 3) ratos receptores de um rim transplantado expostos a 4 horas de isquemia fria e tratados com o veículo.

Grupo 3 (n. = 3) ratos receptores de um rim transplantado expostos a 6 horas de isquemia fria e tratados com o inibidor IL-8 DF 1681B.

Grupo 4 (n. = 3) ratos receptores de um rim transplantado expostos a 6 horas de isquemia fria e tratados com o veículo.

Os receptores foram pré-tratados no dia anterior ao experimento (15 mg/kg s.c.). Os animais receberam uma injeção intravenosa de DF 1681B (15 mg/kg) imediatamente antes da reperfusão do rim transplantado. A administração adicional do composto (15 mg/kg s.c.) foi realizada duas horas após o transplante. Aos animais de controle foi dado veículo nos mesmos instantes de tempo e utilizando o mesmo método de administração que para os animais tratados com DF 1681B.

Adicionalmente, o DF 1681B provou ser ativo na preservação da função renal imediatamente após a lesão por isquemia/reperfusão que se segue ao transplante de rim. Foram considerados os seguintes grupos de animais experimentais:

Grupo 1 (n = 9) Ratos Brown Norway receptores de um transplante de rim de ratos Lewis expostos a 6 horas de isquemia fria e tratados com veículo.

Grupo 2 (n = 5) Ratos Brown Norway receptores de um transplante de rim de ratos Lewis expostos a 6 horas de isquemia fria e tratados com inibidor IL-8 DF 1681B.

Os receptores foram pré-tratados no dia anterior ao experimento (20 mg/kg s.c.). O animal recebeu uma injeção intravenosa de DF 1681B (20 mg/kg) imediatamente antes da reperfusão do rim transplantado. Foi realizada a administração adicional do composto (20 mg/kg s.c.) duas horas após o transplante. Aos animais de controle foi dado veículo nos mesmos instantes de tempo e utilizando o mesmo método de administração que para os animais tratados com DF 1681B.

Os dados foram analisados utilizando o teste não-paramétrico Kruskal-Wallis para comparações múltiplas ou o teste Tukey-Cicchetti.

Resultados

A Figura 1 e a Tabela 1 mostram concentrações de creatinina plasmática em ratos Lewis a 16 e 24 horas após receberem um transplante singênico de rim, pré-expostos a 4 e 6 horas de isquemia fria. Em animais recebendo os rins isquêmicos de 4 horas, a creatinina plasmática aumentou após a cirurgia atingindo valores que a 16 e 24 horas eram significativa-

mente mais elevados do que os valores observados nos animais do grupo de controle recebendo transplante não-isquêmico singênico de rim. O tratamento com DF 1681B protegeu os animais contra deterioração da função renal, os valores de creatinina plasmática a 24 horas sendo razoavelmente comparáveis àquelas dos animais recebendo um transplante não-isquêmico singênico de rim (Tabela 2). Conforme esperado, 6 horas de isquemia induziram uma deterioração mais severa da função renal, conforme documentado por níveis significativamente mais elevados de creatinina plasmática do que em animais recebendo um transplante singênico de rim após 4 horas de isquemia (figura e tabela 1). O DF 1681B reduziu significativamente as concentrações de creatinina plasmática a níveis que, entretanto, eram ainda significativamente mais elevados do que aqueles determinados em animais recebendo um transplante não-isquêmico singênico de rim.

A avaliação imunohistológica detalhada da infiltração de leucócitos em rim transplantado, estudada a 24 horas pós-transplante, está resumida na Tabela 2. Em rins submetidos a 4 horas de isquemia fria, foi encontrado um grande número de granulócitos no interstício e, em menor grau, em áreas intra e periglomerulares. O composto diminui o infiltrado de PMN e atenua as variações tubulares induzidas por isquemia/reperfusão. A contagem de granulócitos na área intraglomerular foi baixada numericamente, mas não significativamente, pelo inibidor IL-8. Os infiltrados celulares não aumentaram consistentemente após 6 horas de isquemia em comparação com valores após 4 horas de isquemia. Novamente, as células inflamatórias intersticiais foram significativamente reduzidas ($p < 0,01$) por DF 1681B. Em relação a neutrófilos, o número de células MHC classe II foi inferior em rins transplantados em seguida a isquemia de 4 e 6 horas. Foram detetadas células principalmente no interstício (Tabela 3) e seu número não foi afetado pelo inibidor IL-8.

Contagens histológicas de lesões glomerulares, intesticiais e tubulares observadas em seções de rins transplantados após 4 e 6 horas de isquemia fria e estudadas 24 horas após o transplante são mostradas na Tabela 4. Por meio de microscopia ótica, rins transplantados foram caracte-

rizados por alterações degenerativas de células tubulares epiteliais, predominantemente em túbulos proximais, manifestados por tumefação, vacuolização e necrose celular (tabela 4). O DF 1681B atenuou mas não normalizou as alterações tubulares após 4 horas de isquemia. Adicionalmente, foram encontrados arranjos tubulares em todos os rins. Foram detectadas alterações isquêmicas focais nos glomérulos somente em rins expostos a 6 horas de isquemia e os mesmos foram evitados por DF 1681B.

O DF 1681B é, assim, capaz de evitar a deterioração da função renal em seguida à isquemia fria. O composto reduz o número de infiltrados celulares e atenua as alterações tubulares induzidas por isquemia. Os dados foram confirmados em outros animais. 6 horas de isquemia induz uma deterioração muito severa da função renal.

O efeito do DF 1681B sobre as concentrações do soro de creatinina em ratos Brown Norway a 16 e 24 horas após receber o transplante alogênico de rim de ratos Lewis está mostrado na Tabela 5. Foi consistentemente observada uma significativa prevenção do incremento de níveis do soro de creatinina em todos os ratos recebendo 20 mg/kg de tratamento.

Os dados acima mostram claramente como o (R)-ibuprofeno metanossulfonamida ou seu sal de lisina (L-lisina ou DL_lisina) pode ser, vantajosamente, utilizado na prática médica.

Para essa finalidade, o (R)-ibuprofeno metanossulfonamida ou seu sal de lisina é adequadamente formulado em composições farmacêuticas que podem ser administradas por via oral, parenteral, retal ou tópica, antes e depois da cirurgia de transplante. Exemplos de formulações adequadas incluem cápsulas, comprimidos, supositórios, xaropes, drops, suspensões, emulsões, soluções estéreis injetáveis, frascos de pós liofilizados estéreis para injeção, formulações de liberação controlada, formulações intradérmicas, ungüentos e similares. As técnicas e veículos utilizados para a preparação de tais formulações são totalmente convencionais, conforme descrito, por exemplo, em Remington's Pharmaceutical Sciences Handbook, Mack Pub. Co., New York, U.S.A., XVII Ed.

As formulações farmacêuticas são administradas preferivelmente

em formas de dosagem unitária contendo de 1 a 500 mg, mais preferivelmente de 10 a 100 mg, de (R)-ibuprofeno metanossulfonamida ou o equivalente de seu sal de lisina. Também podem ser consideradas doses mais elevadas, dependendo das circunstâncias. A administração pode ser única ou pode ser dividida em mais administrações estendidas ao longo de um período de tempo adequado, normalmente de um dia antes da cirurgia até algumas semanas após. O (R)-ibuprofeno metanossulfonamida ou um sal aceitável do mesmo, tal como um sal de lisina, se necessário, pode ser administrado em combinação com outras drogas complementares ou, em qualquer caso, de ação conveniente, por exemplo, agentes antiinflamatórios, imunossupressores, analgésicos, agentes antitrombóticos.

Exemplo 1

Preparação de (R)-ibuprofeno metanossulfonamida.

Uma suspensão de ácido R(-)-2-(4-isobutilfenil)-propiônico (R-ibuprofeno, 4 g, 0,019 mol) em cloreto de tionila (7,4 ml) foi refluxada por 4 horas então deixada resfriar espontaneamente à temperatura ambiente. O cloreto de tionila em excesso foi removido por evaporação sob vácuo.

Os últimos traços de cloreto de tionila foram removidos lavando-se a massa residual duas vezes com umas poucas gotas de dioxano seco e evaporando o solvente sob vácuo. Foram obtidos 4,66 g (0,019 mol) de cloreto de R(-)-2-(4-isobutilfenil)-propionila como um óleo amarelo, que foi dissolvido em uns poucos ml de tetrahidrofurano anidro (THF).

Separadamente, foi adicionada metanossulfonamida (2,3 g, 0,0243 mol) a uma suspensão de terc-butóxido de potássio (2,73 g, 0,0244 mol) em THF anidro (28 ml) e a mistura foi agitada por 30 min à temperatura ambiente. Após isso, a solução de cloreto de R(-)-2-(4-isobutilfenil)-propionila (4,66 g, 0,019 g), conforme acima obtida, foi adicionada sob agitação, mantendo-se a mistura de reação agitada durante a noite, à temperatura ambiente.

Os sais inorgânicos que se separaram foram removidos por filtração, o solvente foi removido por evaporação sob vácuo e o resíduo oleoso foi fracionado entre CH_2Cl_2 (30 ml) e uma solução saturada de fosfato mo-

nossódico. A fase orgânica foi lavada com água (2 x 10 ml) e as fases aquosas foram extraídas com CH_2Cl_2 (2 x 10 ml). Os extratos orgânicos combinados foram secados sobre Na_2SO_4 e o solvente foi removido por evaporação, então foi adicionada a solução do resíduo oleoso em MeOH anidro (10 ml) com duas microgotas de ácido sulfúrico concentrado, para esterificar a éster metílico quaisquer traços de ácido R(-)-2-(4-isobutilfenil)-propiônico não-transformado. A mistura foi mantida durante a noite à temperatura ambiente, o solvente foi cuidadosamente evaporado sob vácuo, o resíduo foi fracionado entre água (10 ml) e cloreto de metileno (25 ml). As fases aquosas foram descartadas e a fase orgânica foi extraída com solução saturada de $NaHCO_3$ (2 x 20 ml). As fases básicas foram combinadas, acidificadas com HCl concentrado e extraídas com CH_2Cl_2 (3 x 15 ml). Após as lavagens usuais até atingir neutralidade, os extratos orgânicos combinados foram secos sobre Na_2SO_4 e o solvente foi removido por evaporação sob vácuo para obter 1,86 g (0,0066 mol) de R(-)-N-[2-(4-isobutilfenil)propionil]-metanossulfonamida: p.f. 103 a 105°C (dec.); $[\alpha]_D$ = -68 (c = 1; CH_3OH); ^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δ 7,3 (d, 2H J=8 Hz); 7,09 (d, 2H J=7 Hz); 3,42 (q, 1H, J=8 Hz); 2,8 (s, 3H); 2,45 (d, 2H, J=7 Hz); 1,55 (m, 1H); 1,3 (d, 3H, J=8 Hz), 0,95 (d, 6H, J=7 Hz).

Exemplo 2

Preparação do sal de L (+)-lisina de R-ibuprofeno metanossulfonamida (DF 1681B).

Uma solução de L(+)-lisina (129 mg; 0,88 mmol) em água (1,3 ml) foi adicionada a uma solução de R(-)-N.[2-(4-isobutilfenil)propionil]-metanossulfona mida (250 mg; 0,88 mmol) em 1 ml de metanol. O solvente foi removido por evaporação e a massa residual foi retomada com éter etílico (5 ml) e submetida à agitação durante a noite à temperatura ambiente. O material cristalino, altamente higroscópico que se separou, foi rapidamente filtrado sob atmosfera de nitrogênio, lavado sobre o filtro com éter etílico anidro e seco sob vácuo a 50°C, por duas horas, para obter 360 mg do sal de L(+)-lisina da R(-)-N-[2-(4-isobutilfenil)-propionil]-metanossulfonamida como um pó amarelo-claro. $[\alpha]_D$ = -17,3° (c = 1,15; CH_3OH); ^{1}H-RMN (D_2O): δ 7,30 (dd, 4H J=8 Hz), 3,77 (t, 1H, J=7 Hz), 3,65 (q, 1H, J=7 Hz), 3,05 (m, 5H), 2,52 (d, 2H, J=7 Hz), 1,92 (m, 2H), 1,75 (m, 2H), 1,50 (m, 3H), 1,40 (d, 3H, J=7 Hz), 0,90 (6H, d, J=7Hz).

PI0206804

Tabela 1

"Efeitos do DF 1681B sobre soro de creatinina em ratos recebendo transplante singênico de rim"

Rato	Grupo	Creatinina plasmática (mg/dl)	
		16 h	24 h
10 gr I	Veículo (4 h)	2,27	2,58
11		1,82	1,14
12		2,24	2,49
13		2,30	2,09
		2,16±0,23*	2,08±0,66*
1A	DF 1681B (4h)	1,09	0,99
2A		0,74	0,64
3A		0,89	0,71
		0,91±0,18°	0,78±0,19°
2D	Veículo (6h)	2,76	2,91
3D		2,39	3,64
4D		3,58	3,27
		2,91±0,61**	3,27±0,37**
1E	DF 1681B (6h)	2,32	1,89
2E		2,54	1,87
3E		1,84	1,72
		2,23±0,36*Δ	1,83±0,09#
	Faixa de Controle	0,5-	0,6
	(rim singênico não-isquêmico)		

Os dados estão expressos como média ± SD

* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$ versus Controle

°$p < 0,05$ versus Veículo 4 h

# $p < 0,05$ versus veículo 6 h

Δ$p < 0,05$ versus DF 1681 4 h

PI0206814

Tabela 2

"Efeito de DF 1681B sobre o número de granulócitos contados em pelo menos 10 campos aleatoriamente selecionados de campos de microscópio de alto poder (X 400), para cada animal".

Rato		Granulócitos				
		Intraglom.	Periglom.	Intravasc.	Perivasc.	Intersticial
10grl	Veículo (4h)	6,2±6	4±4	0,3±1	10±6	21,6±11
11		4,7±4,4	5,3±3,4	1,7±2,9	9,7±9,9	25,8±11,6
12		18,1±20,2	7,6±8,1	15±14,8	12±7	39,8±29,9
13		33±11,3	74,3±43,9	9,4±7,2	48±29	135,7±31,5
		15,5±13,1	22,8±34,4	6,6±6,9	19,9±18,7	55,7±53,9
1A	DF1681B (4h)	7,4±4,7	5,3±4,5	1,5±2,4	3±0,8	9,1±6,4
2A		14±15,4	4	0	8±2,6	11±4,8
3A		7±2,9	7±8	8±5,3	5,3±4,6	16,2±8,3
		9,5±3,9	5,4±1,5	3,2±4,3	5,4±2,5*	12,1±3,7*
2D	Veículo (6)	10,4±5,8	7,3±4,3	3,3±2,0	5,8±3,3	25,4±22
3D		12,3±9,5	2,9±1,1	1,4±2,1	5,6±2,7	23,6±18
4D		10,5±7,6	2,8±2,1	0	1,3±2,3	23,1±6,0
		11,1±1,1	4,3±2,6	1,6±1,7	4,2±2,5	24±1,2
1E	DF1681B (6h)	5,0±6,0	1,0±1,8	0,2±0,4	1,0±1,3	2,5±4,6
2E		3,7±3,0	3,2±1,9	0	6,8±8,9	4,8±5,6
3E		7,7±6,5	2,2±1,2	3,0±4,0	4,5±4,4	1,6±1,2
		5,5±2,0°	2,1±1,1	1,1±1,7	4,1±2,9	3±1,7°

Os dados estão expressos como média ± SD.

* $p < 0,05$ versus veículo 4 h

°$p < 0,05$ versus veículo 6 h

PI0206804

Tabela 3

"Efeito de DF 1681B sobre o número de células intersticiais MHC II positivas contadas em pelo menos 10 campos aleatoriamente selecionados de campos de microscópio de alta potência (X 400), para cada animal".

Rato			MHC II +
10grl	Veículo (4h)		11,5±7
11			16,6±5
12			7,7±2,8
13			12,8±7,2
			12,2±3,7
1A	DF1681B (4h)		5,1±6,2
2A			9,1±2
3A			11,9±6,3
			8,7±3,4
2D	Veículo (6h)		6,9±2
3D			17,3±8,9
4D			21,3±3,6
			15,2±7,4
1E	DF1681 (6h)		10,5±4,7
2E			13,1±7
3E			19,7±3,3
			14,4±4,7

Os dados estão expressos como ± SD.

PI0206804

Tabela 4

"Contagem semiquantitativa para dano renal"

Rato		Dano histológico		
		Glomerular (contagem)	Intersticial (contagem)	Tubular (contagem)
10	Veículo (4h)	0	2	1,3
11		0	2	1
12		-	-	-
13		0	3	0,7
		0	2,3±0,6	1±0,3
1A	DF1681B (4h)	0	2,5	1,5
2A		0	2	0,7
3A		0	2	0,5
		0	2±0,3	0,7±0,6
2D	Veículo (6h)	1	2	1,33
3D		1	2,5	1,33
4D		1	2,5	1,2
		1	2,3±0,3	1,3±0,1
1E	DF1681B (6h)	0	3	1,7
2E		0	3	1,7
3E		0	3	1,2
		0	3	1,5±0,3

Dados estão expressos como média ± SD

PI0206804

Tabela 5

"Efeito de DF 1681B sobre soro de creatinina em ratos recebendo transplante alogênico de rim.

Rato Brown Norway	Grupo	Creatinina Plasmática (mg/dl)	
		16 h	24 h
1T	Veículo	1,4	1,74
2T		1,27	1,20
3T		0,82	0,96
4T		2,23	2,28
5T		2,67	2,67
6T		2,23	2,29
7T		1,66	2,37
8T		1,67	1,6
9T		1,86	1,9
Média±		1,76	1,86
Sd		0,56	0,59
1Z	DF1681B	1,05	1,3
2Z		1,2	1,39
3Z		1	0,87
4Z		0,84	0,69
5Z		1,01	0,85
Média±		1,02	1,02
Sd		0,12	0,3

REIVINDICAÇÕES

1. Utilização de (R)-ibuprofeno metanossulfonamida ou de um sal não-tóxico do mesmo, caracterizada pelo fato de ser para a preparação de medicamentos para a prevenção ou tratamento de lesão funcional resultante de reações de rejeição de órgãos transplantados.

2. Utilização de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que o sal não-tóxico é o sal de L-lisina ou de DL-lisina.

3. Utilização de acordo com a reivindicação 2, caracterizada pelo fato de que o sal não-tóxico é o sal de L-lisina.

4. Utilização de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 3, caracterizada pelo fato de que os ditos órgãos transplantados são rins transplantados.

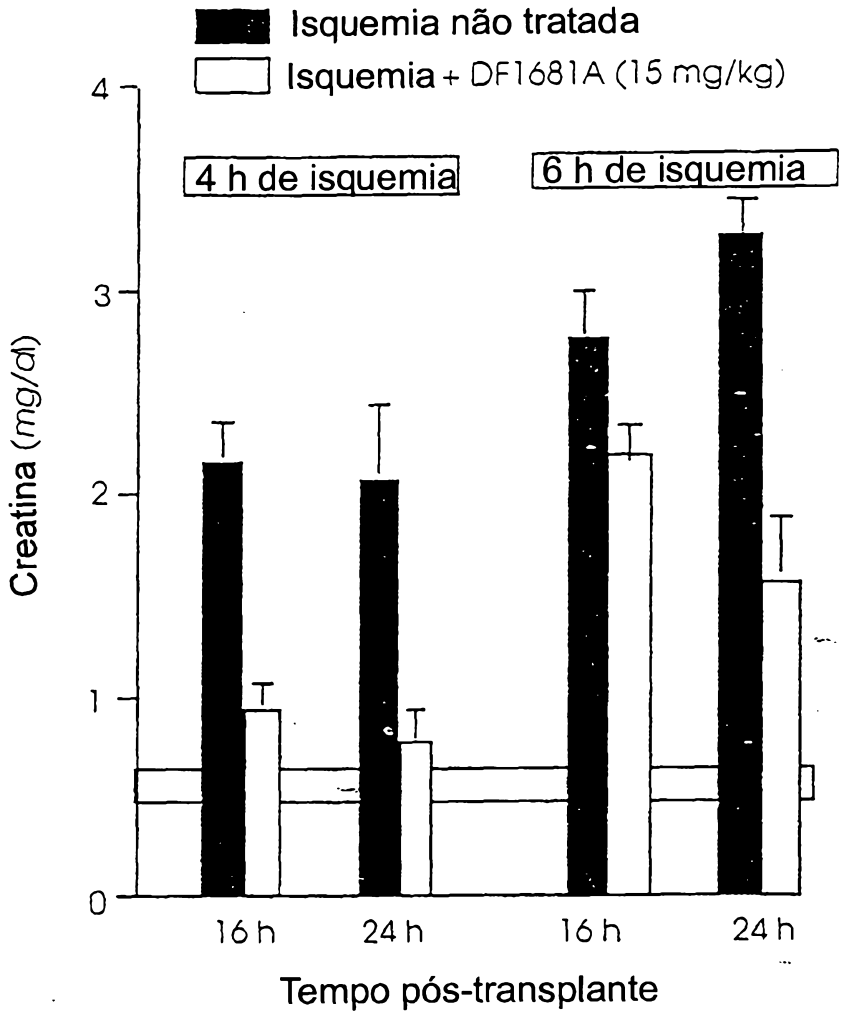


FIG 1

Os dados são valores de faixa +_ SD.□ de creatina de soro em animais de controle recebendo um enxerto singênico não exposto a isquemia fria (controle não isquêmico)