

(12) **FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO**

(22) Data de pedido: 2005.07.15	(73) Titular(es): KYORIN PHARMACEUTICAL CO., LTD. 5, KANDASURUGADAI 2-CHOME, CHIYODA-KU TOKYO 101-8311 JP
(30) Prioridade(s): 2004.07.16 JP 2004209591 2005.03.02 JP 2005056875	
(43) Data de publicação do pedido: 2007.04.11	(72) Inventor(es): KAZUHIKO KURIYAMA SHINJI KUDOU TOKUTAROU YASUE JP JP JP
(45) Data e BPI da concessão: 2011.03.23 102/2011	(74) Mandatário: JOSÉ EDUARDO LOPES VIEIRA DE SAMPAIO R DO SALITRE 195 RC DTO 1250-199 LISBOA PT

(54) Epígrafe: **PROCESSO DE UTILIZAÇÃO EFICAZ DE UM MEDICAMENTO E PROCESSO RESPEITANTE À PREVENÇÃO DE EFEITOS SECUNDÁRIOS**

(57) Resumo:

A PRESENTE INVENÇÃO DIZ RESPEITO À OBTENÇÃO DE UM MEDICAMENTO QUE EXPRESSA DE UM MODO EFICAZ UM AGENTE IMUNOSSUPRESSOR OU UM AGENTE ANTI-INFLAMATÓRIO E REDUZ A EXPRESSÃO DE EFEITOS SECUNDÁRIOS. UM MEDICAMENTO INCLUI UM COMPOSTO DE UM SULFURETO DE DIARILO OU DE UM ÉTER DIARÍLICO QUE APRESENTA UMA ESTRUTURA DE 2-AMINO-1,3-PROPANODIOL QUE EXERCE UMA ACÇÃO DE REDUÇÃO DA CIRCULAÇÃO DE LINFÓCITOS A NÍVEL PERIFÉRICO, EM ASSOCIAÇÃO COM UM AGENTE IMUNOSSUPRESSOR E/OU UM AGENTE ANTI-INFLAMATÓRIO.

DESCRIÇÃO

"PROCESSO DE UTILIZAÇÃO EFICAZ DE UM MEDICAMENTO E PROCESSO RESPEITANTE À PREVENÇÃO DE EFEITOS SECUNDÁRIOS"

[Campo técnico]

A presente invenção refere-se a medicamentos que compreendem um composto de um sulfureto de diarilo ou de um éter diarílico que possui uma estrutura 2-amino-1,3-propanodiol e que exerce uma acção de redução da circulação de linfócitos a nível periférico, em associação com um agente imunossupressor e/ou um agente anti-inflamatório, e também a processos que suscitam que a acção imunossupressora ou a acção anti-inflamatória se expresse de um modo eficaz e reduzam a expressão de efeitos colaterais ou secundários.

[Arte antecedente]

O desenvolvimento de um processo para suprimir a resposta imunitária é muito importante para prevenir uma resposta de rejeição em transplantes de órgãos ou de células, e tratar e prevenir diversas doenças auto-imunitárias. Os compostos que se utilizam tradicionalmente na supressão da resposta imunitária baseiam-se ou em um mecanismo de acção: (1) atacar uma célula imunitária específica para eliminar as células do sistema imunológico, ou em (2) inibir a capacidade de uma célula imunitária para responder a citocinas, reduzindo assim o número de células envolvidas na resposta imunitária. Como o número de células que respondem diminui, o sistema imunitário fica impedido de transmitir uma reacção de resposta normal, de modo que a resposta imunitária é suprimida.

Para maior especificidade, o grupo de compostos baseados no primeiro mecanismo de acção inibirá a síntese de nucleótidos em células imunitárias e suspenderá o metabolismo e a actividade imunitária das células. Esse grupo inclui azatioprina (Documento 1 "não-patente"), mizoribina (Documento 2 "não-patente"), ácido micofenólico (em seguida, também designado pela abreviatura "MPA", Documento 3 "não-patente"), brequinar sódio (Documento 4 "não-patente"), leflunomida, e metotrexato. No entanto, esses compostos enfrentam o problema de provavelmente causarem efeitos colaterais tóxicos.

O grupo de compostos com base no segundo mecanismo de acção inclui ciclosporina A (em seguida também designada pela abreviatura "CsA"), tacrolimus (em seguida também designado pela abreviatura "FK506") e rapamicina (Documento 5 "não-patente") e outros. Esses compostos inibirão a síntese de citocinas como a IL-2, para dessa forma impedir a indução da proliferação e da diferenciação de células efectoras e inibir a resposta imunitária. Por outro lado, a rapamicina impede que um sinal de citocina actue sobre uma célula imunitária.

A fim de mitigar os efeitos colaterais associados aos agentes imunossupressores individuais, conduziram-se importantes terapias utilizando CsA ou FK506, juntamente com outros agentes imunossupressores como a azatioprina ou a mizoribina ou esteróides (Documento 6 "não-patente"), (Documento 7 "não-patente") ou esteróides, porém, nem sempre mostram efeito imunossupressor adequado sem revelar efeitos tóxicos colaterais.

Quanto a um derivado de amino-propanodiol que exerça acção imunossupressora, conhece-se o efeito combinatório de

FTY720 e do inibidor da calcineurina (Documento 1 de Patente). No entanto, é importante desenvolver novos agentes para melhor expressão da acção ou para diminuir os efeitos colaterais.

[Documento 1 "não-patente"] Nature, 183: 1682 (1959).

[Documento 2 "não-patente"] J. Clin. Invest., 87:940 (1991).

[Documento 3 "não-patente"] Pharm. Res, 7:. 161 (1990).

[Documento 4 "não-patente"] Transplantation, 53: 303 (1992).

[Documento 5 "não-patente"] N. Eng. J. Med., 321: 1725 (1989);
Transplant. Proc., 23:. 2977 (1991).

[Documento 6 "não-patente"] Transplant. Proc., 17: 1222 (1985).

[Documento 7 "não-patente"] Clin. Transplant., 4: 191 (1990).

[Documento 1 de Patente] Publicação da Patente de invenção japonesa Laid-Open N° Hei 11-80026

[Descrição da invenção]

[Problema a ser resolvido pela invenção]

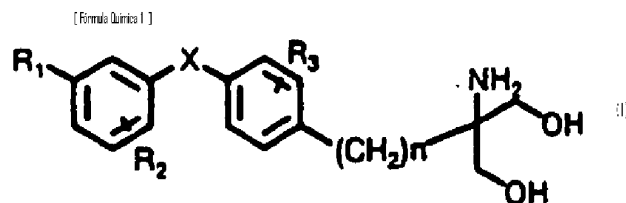
Constitui um objectivo da presente invenção apresentar um processo capaz de fazer surgir de um modo eficaz o efeito de um agente imunossupressor ou de um agente anti-inflamatório, ou seja, uma acção imunossupressora ou uma acção anti-inflamatória no máximo reduzindo ao mesmo tempo os efeitos colaterais do agente imunossupressor ou do agente anti-inflamatório através da utilização de associações de um agente imunossupressor ou de um agente anti-inflamatório conhecido na arte que por si só apresente baixa toxicidade podendo utilizar-se com segurança e sem ocorrência de efeitos colaterais.

[Meios para solucionar o problema]

Os inventores da presente invenção observaram que a utilização de um composto de um sulfureto de diarilo ou de um éter diarílico que compreenda uma estrutura 2-amino-1,3-propanodiol que exerça uma acção de redução da circulação de linfócitos a nível periférico, em associação com outro agente imunossupressor ou agente anti-inflamatório permite a expressão eficaz da acção imunossupressora ou da acção anti-inflamatória do agente em associação e que os efeitos colaterais podem diminuir mediante restrição até uma quantidade que seja suficiente para expressar um efeito do agente em associação, e finalmente realizar com êxito a presente invenção.

[0009] Especificamente, a presente invenção refere-se:

- 1) A um medicamento que inclui um composto de um sulfureto de diarilo ou de um éter diarílico que compreende uma estrutura 2-amino-1,3-propanodiol que exerce uma actividade de redução da circulação de linfócitos a nível periférico, em associação com um agente imunossupressor e/ou um agente anti-inflamatório,
- 2) Ao medicamento de acordo com a alínea 1) anterior, em que o composto de um sulfureto de diarilo ou de um éter diarílico que compreende uma estrutura 2-amino-1,3-propanodiol com uma actividade de redução da circulação de linfócitos a nível periférico é um composto representado pela fórmula geral (1):



[em que, o símbolo R_1 representa um átomo de halogéneo, um grupo tri-halometilo, um grupo hidroxilo, um grupo alquilo inferior com 1 a 7 átomos de carbono, um grupo fenilo eventualmente substituído, um grupo aralquilo, um grupo alcoxi inferior com 1 a 4 átomos de carbono, um grupo trifluorometiloxi, um grupo fenoxi, um grupo ciclo-hexil-metiloxi, um grupo aralquiloxi eventualmente substituído, um grupo piridilmetiloxi, um grupo cinamiloxi, um grupo naftilmetiloxi, um grupo fenoximetilo, um grupo hidroximetilo, um grupo hidroxi-etilo, um grupo alquil(inferior)-tio com 1 a 4 átomos de carbono, um grupo alquil(inferior)-sulfinilo com 1 a 4 átomos de carbono, um grupo alquil(inferior)-sulfonilo com 1 a 4 átomos de carbono, um grupo benziltio, um grupo acetilo, um grupo nitro ou um grupo ciano, o símbolo R_2 representa um átomo de hidrogénio, um átomo de halogéneo, um grupo tri-halometilo, um grupo alcoxi inferior com 1 a 4 átomos de carbono, um grupo alquilo inferior com 1 a 7 átomos de carbono, um grupo fenetilo ou um grupo benziloxi, o símbolo R_3 representa um átomo de hidrogénio, um átomo de halogéneo, um grupo trifluorometilo, um grupo alcoxi inferior com 1 a 4 átomos de carbono, um grupo hidroxilo, um grupo benziloxi, um grupo alquilo inferior com 1 a 7 átomos de carbono, um grupo fenilo, um grupo alcoxi(inferior)-metilo com 1 a 4 átomos de carbono, ou um grupo alquil(inferior)-tio com 1 a 4 átomos de carbono, o símbolo X representa O, S, SO OU SO₂, e o símbolo n representa um número inteiro de 1 a 4] ou um seu sal ou o seu hidrato aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico,

- 3) Ao medicamento de acordo com a alínea 2) anterior, em que o composto representado pela fórmula geral (1) é o 2-amino-2-[4-(3-benziloxifeniltio)-2-clorofenil]etil-

-1,3-propanodiol,

4) Ao medicamento de acordo com a alínea 2) anterior, em que o composto representado pela fórmula geral (1) é o cloridrato de 2-amino-2-[4-(3-benziloxifeniltio)-2-clorofenil]etil-1,3-propanodiol,

5) Ao medicamento de acordo com a alínea 1) anterior, em que o agente imunossupressor é um inibidor da calcineurina,

6) Ao agente imunossupressor de acordo com a alínea 5) anterior, em que o inibidor da calcineurina é a ciclosporina A ou o tacrolimus,

7) Ao medicamento de acordo com a alínea 1) anterior, em que o agente imunossupressor é o metotrexato ou o ácido micofenólico ou o micofenolato de mofetilo, e

8) Um processo para prevenir a manifestação de efeitos Secundários através da administração de um medicamento que inclui um composto de um sulfureto de diarilo ou de um éter diarílico que compreende uma estrutura 2-amino-1,3-propanodiol que exerce uma actividade de redução da circulação de linfócitos a nível periférico, em associação com um agente imunossupressor e/ou um agente anti-inflamatório, intensificando reciprocamente desse modo as eficácias desses agentes, e reduzindo as quantidades utilizadas.

[Realização da invenção]

Apesar de um composto de um sulfureto de diarilo ou de um éter diarílico compreender uma estrutura 2-amino-1,3-propanodiol que revela capacidade para reduzir a circulação de linfócitos a nível periférico e exerce por si só um excelente efeito imunossupressor, a utilização em associação com CsA ou FK506 que é um inibidor da calcineurina aumenta

reciprocamente os efeitos imunossupressores desses agentes. Em consequência, pode reduzir-se a quantidade de utilização do inibidor da calcineurina, podendo eliminar-se a limitação na aplicação clínica devida à toxicidade renal ou à toxicidade hepática da CsA ou do FK506, de modo a poder-se proporcionar um processo terapêutico seguro e eficaz. Também a utilização de associações com o ácido micofenólico (MPA) que exerce uma actividade de inibição da síntese de nucleósidos para suspender o metabolismo e a actividade imunitária das células imunitárias permite a intensificação recíproca dos efeitos imunossupressores dos dois agentes. Isto por sua vez reduz a quantidade de utilização do MPA e evita a manifestação de sintomas digestivos como diarreia ou náuseas, pancitopenia ou neutropenia, infecção secundária, ou linfoma, e proporciona uma terapia segura e satisfatória. Além disso, o mesmo se aplica à utilização do composto da presente invenção em associação com o metotrexato que é um agente de primeira linha na terapia da artrite reumatóide. Por outras palavras, um composto de um sulfureto de diarilo ou de um éter diarílico que compreende uma estrutura 2-amino-1,3-propanodiol que exerce uma actividade de redução da circulação de linfócitos a nível periférico apresenta por si só excelente efeito de supressão da ocorrência de artrite em um modelo de artrite adjuvante, porém, quando se utiliza o mesmo em associação com o metotrexato, os seus efeitos são mutuamente reforçados, podendo suprimir-se a progressão da artrite pela associação de pequenas quantidades desses agentes. O metotrexato apresenta fortes efeitos colaterais, de modo que se emprega terapia pulsada de baixa intensidade ("low level pulse therapy") na terapia da artrite reumatóide. No entanto, de acordo com o processo do presente Pedido de Patente de invenção, pode reduzir-se a dose de metotrexato, podendo proporcionar-se um processo terapêutico seguro capaz

de evitar os efeitos colaterais. Em resumo, como o metotrexato manifesta o seu efeito com uma pequena quantidade, o agente pode ser utilizado de forma segura durante um período prolongado, sendo expectável a supressão eficaz e constante da progressão e recorrência da situação da artrite reumatóide.

[Explicação resumida dos desenhos]

[Fig. 1] Gráfico que mostra o efeito da utilização individual de KNF-299 na artrite adjuvante de ratos

◆: controlo normal
 ◇: controlo com adjuvante
 ■: KNF-299 0,03 mg/Kg p.o.
 □: KNF-299 0,1 mg/Kg p.o.

[Fig. 2] Gráfico que mostra o efeito da utilização individual de metotrexato (MTX) na artrite adjuvante de ratos

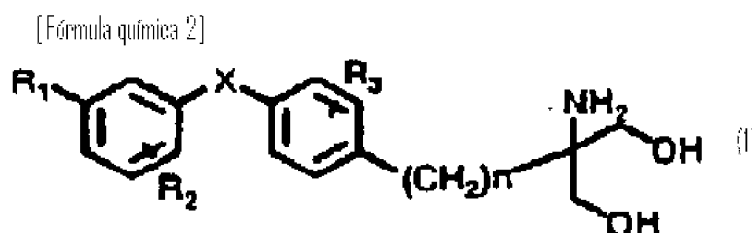
●: controlo com adjuvante
 □: controlo normal
 △: MTX 0,03 mg/Kg
 ◇: MTX 0,1 mg/Kg

[Fig. 3] Gráfico que mostra o efeito da utilização em associação de KNF-299 e de MTX na artrite adjuvante de ratos

○: controlo com adjuvante
 △: KNF-299 0,1 mg/Kg
 □: MTX 0,025 mg/Kg
 ◇: MTX 0,05 mg/Kg
 ■: KNF-299 (0,01 mg/Kg)+MTX (0,025 mg/Kg)
 ◆: KNF-299 (0,01 mg/Kg)+MTX (0,05 mg/Kg)

[Melhor modo para realizar a invenção]

O composto de um sulfureto de diarilo ou de um éter diarílico que compreende uma estrutura 2-amino-1,3-propanodiol que exerce actividade de redução de circulação de linfócitos a nível periférico da presente invenção é um composto representado pela fórmula geral (1):



[em que, o símbolo R_1 representa um átomo de halogéneo, um grupo tri-halometilo, um grupo hidroxilo, um grupo alquilo inferior com 1 a 7 átomos de carbono, um grupo fenilo eventualmente substituído, um grupo aralquilo, um grupo alcoxi inferior com 1 a 4 átomos de carbono, um grupo trifluorometiloxi, um grupo fenoxi, um grupo ciclo-hexil-metiloxi, um grupo aralquiloxi eventualmente substituído, um grupo piridilmetiloxi, um grupo cinamiloxi, um grupo naftilmetiloxi, um grupo fenoximetilo, um grupo hidroximetilo, um grupo hidroxi-etilo, um grupo alquil(inferior)-tio com 1 a 4 átomos de carbono, um grupo alquil(inferior)-sulfinilo com 1 a 4 átomos de carbono, um grupo alquil(inferior)-sulfonilo com 1 a 4 átomos de carbono, um grupo benziltio, um grupo acetilo, um grupo nitro ou um grupo ciano, o símbolo R_2 representa um átomo de hidrogénio, um átomo de halogéneo, um grupo tri-halometilo, um grupo alcoxi inferior com 1 a 4 átomos de carbono, um grupo alquilo inferior com 1 a 7 átomos de carbono, um grupo fenetilo ou um grupo benziloxi, o símbolo R_3 representa um átomo de hidrogénio, um átomo de halogéneo, um grupo trifluorometilo, um grupo alcoxi inferior

com 1 a 4 átomos de carbono, um grupo hidroxilo, um grupo benziloxi, um grupo alquilo inferior com 1 a 7 átomos de carbono, um grupo fenilo, um grupo alcoxi(inferior)-metilo com 1 a 4 átomos de carbono, ou um grupo alquil(inferior)-tio com 1 a 4 átomos de carbono, o símbolo X representa O, S, SO ou SO₂, e o símbolo n representa um número inteiro de 1 a 4] ou um seu sal ou o seu hidrato aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico.

Como um sal aceitável sob o ponto de vista farmacêutico dos compostos representados pela fórmula geral (1) pode considerar-se o sal do ácido clorídrico, o sal do ácido bromídrico, o sal do ácido acético, o sal do ácido trifluoroacético, o sal do ácido metanossulfônico, o sal do ácido cítrico, o sal do ácido tartárico e outros sais de adição de ácido.

Na fórmula geral (1) da presente invenção a frase "átomo de halogéneo" significa um átomo de flúor, um átomo de cloro, um átomo de bromo ou um átomo de iodo, a expressão "grupo tri-halometilo" representa um grupo trifluorometilo ou um grupo triclorometilo, a frase "grupo alquilo inferior com 1 a 7 átomos de carbono" inclui hidrocarbonetos de cadeia linear ou ramificada que comportam 1 a 7 átomos de carbono como grupos metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, t-butilo, pentilo, hexilo, heptilo e outros. A expressão "grupo fenoxi facultativamente substituído" inclui os grupos que têm, em uma determinada posição em um anel de benzeno, um átomo de halogéneo como um átomo de flúor, um átomo de cloro, um átomo de bromo ou um átomo de iodo, um grupo trifluorometilo, um grupo alquilo inferior com 1 a 4 átomos de carbono, e um grupo alcoxi inferior com 1 a 4 átomos de carbono. A expressão "grupo aralquilo" utilizada nas frases "grupo aralquilo" e "grupo aralquiloxi" representa um grupo benzilo,

um grupo difenilmetilo, um grupo fenetilo ou um grupo fenilpropilo. A expressão "grupo alquilo inferior" relativamente a "grupo alcoxi inferior com 1 a 4 átomos de carbono", "grupo alquil(inferior)-tio com 1 a 4 átomos de carbono", "grupo alquil(inferior)-sulfinilo com 1 a 4 átomos de carbono" e "grupo alquil(inferior)-sulfonilo com 1 a 4 átomos de carbono" representa hidrocarbonetos de cadeia linear ou de cadeia ramificada com 1 a 4 átomos de carbono, por exemplo, grupos metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, e outros, incluindo a expressão "grupo aralquilo facultativamente substituído" os grupos que apresentam, em uma determinada posição em um anel de benzeno, um átomo de halogéneo como um átomo de flúor, um átomo de cloro, um átomo de bromo ou um átomo de iodo, um grupo trifluorometilo, um grupo alquilo inferior com 1 a 4 átomos de carbono, e um grupo alcoxi inferior com 1 a 4 átomos de carbono.

Mais especificamente, pode considerar-se o 2-amino-2-[4-(3-benziloxifeniltio)-2-clorofenil]etil-1,3-propanodiol ou o seu sal derivado do ácido clorídrico.

Um composto representado pela fórmula geral (1) da presente invenção é divulgado nas, por exemplo, Patentes de invenção internacionais WO03/029184 e WO03/029205, e pode preparar-se por um processo descrito nessas publicações.

A presente invenção pratica o efeito da utilização em associação com um agente imunossupressor e/ou um agente que exerça acção anti-inflamatória. O agente imunossupressor da presente invenção exclui um composto de um sulfureto de diarilo ou de um éter diarílico que apresenta uma estrutura de 2-amino-1,3-propanodiol que exerce uma actividade de redução da circulação de linfócitos a nível periférico.

Como um agente que se pode utilizar em associação, podem considerar-se agentes imunossupressores que exercem actividade imunossupressora ou imunorreguladora utilizados no tratamento ou na profilaxia da rejeição aguda ou crónica do aloenxerto ou do enxerto heterólogo, doenças inflamatórias, doenças auto-imunitárias e/ou agentes anti-inflamatórios com actividade anti-inflamatória ou actividade supressora da proliferação de células malignas.

Exemplos concretos incluem CsA e FK506 que são inibidores da calcineurina, rapamicina, 40-O-(2-hidroximetil)-rapamicina, CCI779, ABT578 que são inibidores da proteína mTor, ascomicinas que exercem actividade imunossupressora como ABT-281, ASM981 e ácido micofenólico (MPA), micofenolato de mofetilo, azatioprina, mizoribina, e ciclosfosfamida. Além disso, pode considerar-se o metotrexato, que é um antagonista do metabolismo do ácido fólico, corticosteróides que exibem ampla actividade anti-inflamatória, auranofina, actarit, mesalazina, ou sulfassalazina que exercem actividade imunorreguladora, infliximab que é um anticorpo anti-TNF- α , MRA que é um anticorpo anti-receptores IL-6, e natalizumab que é um anticorpo anti-integrina.

No caso de utilização em associação, podem administrar-se a um paciente em separado ou simultaneamente. A administração pode realizar-se em mistura ou isoladamente. A forma de dosagem do composto é variável dependendo da natureza do composto podendo, por exemplo, preparar-se uma preparação oral ou uma preparação parentérica. Em outras palavras, os componentes activos podem misturar-se separadamente ou em simultâneo com um veículo, excipiente, aglutinante, diluente e outros para preparar granulados, pós,

comprimidos, cápsulas, xaropes, supositórios, suspensões, soluções ou outras preparações para administração oral ou parentérica. Quando os componentes activos ocorrem separadamente nas preparações, podem administrar-se após mistura imediatamente antes da administração, ou podem administrar-se simultaneamente ou sucessivamente ao mesmo paciente em um determinado intervalo de tempo. As preparações para essa associação manufacturam-se com uma técnica de rotina.

A dose de cada componente activo utilizado em associação é variável dependendo desses diversos componentes activos a incluir, do modo de administração ou da situação a tratar. Normalmente, quando se utiliza um composto representado pela fórmula geral (1) em associação com, por exemplo, CsA e FK506 que são inibidores da calcineurina, rapamicina, 40-O-(2-hidroxi-metil)-rapamicina, CCI-779, ABT578 que são inibidores da proteína mTOR, ascomicinas que exercem actividade imunossupressora como ABT-281, ASM981 e ácido micofenólico (MPA) ou outros, pode administrar-se, de uma só vez ou em várias vezes uma dose entre 0,01 mg e 100 mg (dia/adulto). Além disso, quando se utiliza em associação com metotrexato que é antagonista do metabolismo do ácido fólico, pode administrar-se, de uma só vez ou em várias vezes, uma dose de 0,01 mg a 100 mg (dia/adulto).

O agente imunossupressor da presente invenção obtido desse modo é útil na profilaxia ou no tratamento da resistência ou contra a rejeição de transplantes de órgãos ou de tecidos (por exemplo, coração, rins, fígado, pulmões, medula óssea, córneas, pâncreas, intestino delgado, membros, músculos, nervos, medula amarela ("fatty marrow"), duodeno, células dérmicas ou dos ilhéus pancreáticos, incluindo

heteroenxertos), na reacção do enxerto contra o hospedeiro [(GVHD) Graft-Versus-Host Disease], causada por transplante de medula óssea, doenças auto-imunitárias como artrite reumatóide, lúpus eritematoso sistémico, síndrome nefrótica, tireoidite de Hashimoto, esclerose múltipla, miastenia grave, diabetes tipo I, diabetes tipo II que se manifesta na fase adulta ("adult-onset"), uveíte, nefrose dependente de e resistente aos esteróides, pustulose palmoplantar, encefalomielite alérgica, glomerulonefrite e outras, assim como na inflamação causada por microrganismos patogénicos.

Eles são úteis na profilaxia e no tratamento de doenças inflamatórias da pele, proliferativas e hiperproliferativas e de doenças dérmicas mediadas pelo sistema imunitário que aparecem na pele, como psoríase, artrite psoriática, eczema atópico (dermatite atópica), dermatite de contacto, e ainda, dermatite eczematososa, dermatite seborreica, líquen plano, pênfigo, pênfigo bolhoso, epidermólise bolhosa, urticária, edema vascular, angeíte e granulomatose alérgica na pele, eritema, eosinofilia dérmica, acne, alopecia areata, fasciíte eosinofílica e aterosclerose.

A presente invenção é também útil no tratamento de doenças respiratórias, como a sarcoidose, fibrose pulmonar, pneumonia intersticial idiopática e doenças obstrutivas reversíveis das vias aéreas, representadas por asma brônquica, bronquite e outras.

Além disso, a presente invenção também pode ser útil no tratamento de doenças oculares, como conjuntivite, ceratoconjuntivite, ceratite, conjuntivite vernal, uveíte associada à doença de Behcet, ceratite herpética, ceratocone, distrofia epitelial da córnea, leucoma da córnea, pênfigo

ocular, úlcera de Mooren, esclerite, oftalmoplegia associada à doença de Basedow, inflamação intra-ocular grave e outras.

A presente invenção também é útil na profilaxia e no tratamento de inflamações das mucosas ou vasculares (por exemplo, úlcera gástrica, lesão vascular causada por doença isquêmica e trombos, doença isquêmica intestinal, doenças inflamatórias intestinais (por exemplo, doença de Crohn e colite ulcerosa, colite necrosante) ou lesões intestinais relacionadas com queimaduras térmicas.

Além disso, a presente invenção também é útil na profilaxia e no tratamento de doenças renais (por exemplo, intersticial nefrite, síndrome de Goodpasture, síndrome hemolítica urêmica e nefropatia diabética), doenças do sistema nervoso (tais como polimiosite, síndrome de Guillain-Barre, doença de Meniere e radiculopatia), doenças endócrinas (como hipertireoidismo e doença de Basedow), hemopatia [como anemia aplástica, anemia hipoplástica, púrpura trombocitopênica essencial, anemia hemolítica auto-imunitária, produção deficiente de leucócitos granulares (granulocitopénia) e de eritrócitos], doenças ósseas (como osteoporose), doenças respiratórias (como sarcoidose, fibrose pulmonar e pneumonia intersticial idiopática), doenças da pele (como dermatomiosite, vitiligo vulgaris, ictiose vulgar, da sensibilidade fotoalérgica e linfoma cutâneo das células T), doenças circulatórias (tais como arteriosclerose, aortite, poliarterite nodosa e miopatia cardíaca), doenças do colagénio (como esclerodermia, granulomatose de Wegener e síndrome de Sjogren), adipose, fasciíte eosinofílica, doenças gengivais, síndrome nefrótica, síndrome hemolítica urêmica, e distrofia muscular.

A presente invenção também pode ser útil no tratamento da inflamação intestinal ou alergia (doença celíaca, proctite, gastrenterite eosinofílica, mastocitose, doença de Crohn e colite ulcerativa), e alergoses, que estão relacionadas com os alimentos mas mostram sintomas não relacionados directamente com o tracto gastrintestinal (por exemplo, enxaqueca ("migraine"), rinite e eczema).

A presente invenção indica uma actividade de promoção de regeneração hepática e/ou de espessamento e de supercrescimento de hepatócitos. Portanto, a presente invenção também é útil na profilaxia e no tratamento de doenças imunogénicas (por exemplo, doenças hepáticas autoimunitárias crónicas incluindo hepatite auto-imunitária, cirrose biliar primária e colangite esclerosante), ressecção parcial do fígado, necrose hepática aguda (por exemplo, necrose devido a toxinas, hepatite viral, choque ou depleção de oxigénio), e doenças do fígado como hepatite tipo B, hepatite tipo C e cirrose hepática.

Além disso, a presente invenção pode também utilizar-se na profilaxia e no tratamento de artrite reumatóide maligna, amiloidose, hepatite fulminante, síndrome de Shy-Drager, psoríase pustular ou pustulosa, doença de Behcet, lúpus sistémico eritematoso, oftalmopatia endócrina, esclerose sistémica progressiva, doença mista do tecido conjuntivo, síndrome de aortite, granuloma de Wegener, hepatite crónica activa, síndrome de Evans, febre-dos-fenos, hipoparatiroidismo idiopático, doença de Addison (adrenalite auto-imunitária), orquite auto-imunitária, ovarite auto-imunitária, doença por hemaglutininas a frio, hemoglobínúria paroxística ao frio, anemia perniciosa, leucemia de células T do adulto, gastrite atrófica autoimunitária, hepatite lúpica,

nefrite tubulo intersticial, nefropatia membranosa, esclerose lateral amiotrófica, febre reumática, síndrome pós-infarto do miocárdio e oftalmia simpática.

Exemplos

A seguir, analisar-se-á a presente invenção especificamente através de exemplos. Nesses exemplos, entre os compostos representados pela fórmula geral, descrever-se-ão especialmente associações de 2-amino-2-[4-(3-benziloxifeniltio)-2-clorofenil]etil]-1,3-propanodiol (em seguida, designado pela abreviatura "KNF-299") e ciclosporina A (CsA), tacrolimus (FK506), metotrexato (MTX) e ácido micofenólico (MPA), sendo no entanto necessário saber que a presente invenção nunca será limitada por esses exemplos.

[Exemplo 1]

O efeito de prolongamento da sobrevivência de aloenxertos de pele entre linhagens de ratos compatíveis com o complexo principal (major) de histocompatibilidade (MHC)

O transplante alogénico de pele entre os ratos compatíveis com o MHC realizou-se do modo como se descreve seguidamente com referência a, por exemplo, bibliografia (Am. J. Med. Technol.; 36, 149-157, 1970, Transplant. Proc.; 28, 1056-1059, 1996). Por grupo incluíram-se cinco animais, tendo-se alimentado todos os ratos com pão em gaiolas separadas. Seleccionou-se LEW (RT1¹) como doador, e F394 (RT1^{1v1}) seleccionou-se como receptor. Excisou-se uma parte da derme (1,8x1,8 cm) do dorso do receptor, e depois de administrar algumas gotas de uma solução de penicilina (40 000 U/ml, em soro fisiológico) sobre o mesmo, estendeu-se

também sobre o mesmo um enxerto de pele da espessura total (1,8x1,8 cm) obtido a partir da parte abdominal do dador. Utilizou-se uma fita adesiva de primeiros socorros (30x72 mm) de modo que a sua camada central assente sobre o enxerto, e fixou-se com uma ligadura com ventilação (ligadura adesiva, 3,8x15 cm) ao redor do mesmo. Em cinco dias, retiraram-se a fita adesiva dos primeiros socorros e a ligadura de fixação com ventilação por corte com tesoura.

Procedeu-se à administração do fármaco por via oral dispensando 0,5 ml/100g de peso corporal do fármaco uma vez por dia todos os dias desde o dia do transplante de pele. Ao grupo de controlo administrou-se água destilada. Administrou-se uma injeção de Sandimmun (50 mg/ml) diluída em água destilada como a CsA. Administrou-se o conteúdo da cápsula Prograf (Fujisawa Pharmaceutical Co., Ltd.) suspenso em água destilada como o FK506. O KNF-299 administrou-se depois de se ter dissolvido em água destilada. Um grupo de administração em associação incorporou uma mistura preparada por homogeneização dos líquidos a administrar mesmo antes da administração.

Os enxertos observaram-se todos os dias a partir do quinto dia do transplante até ao dia em que se retirou a fita adesiva dos primeiros socorros tendo-se definido como ocorrência de rejeição a condição de 90% ou mais do epitélio do enxerto necrosado mudar para castanho. O número de dias do transplante para determinação da rejeição definiu-se como um tempo de sobrevivência.

O valor médio dos tempos de sobrevivência para cada grupo calculou-se como um tempo médio de sobrevivência (MST).

Em cada grupo (n=5), o terceiro mais longo tempo de sobrevivência foi definido como um valor mediano.

O KNF-299 mostrou um efeito de prolongamento do tempo médio de sobrevida de 27 dias ou mais mediante administração única de 3 mg/kg. O efeito de prolongamento da sobrevivência por 30 dias ou mais observou-se mediante administrações únicas de CsA e de FK506 em doses de 30 mg/kg e de 10 mg/kg, respectivamente.

O Quadro 1 apresenta resultados do teste destinado a demonstrar o efeito da utilização em associações aplicando uma dose que é mais pequena do que a dose em que se observou o efeito de prolongamento da sobrevida no decurso da administração única. O KNF-299 mostrou um nítido efeito de prolongamento na sobrevivência do enxerto no decurso da administração única de 3 mg/kg. A CsA apresentou também um evidente efeito de prolongamento da sobrevivência no decurso da administração única de 30 mg/kg. As dosagens de 10 mg/kg de CsA e de 0,03 mg/kg de KNF-299 deram origem a apenas cerca de 1 a 4 dias de prolongamento da sobrevida em comparação com o controlo, no entanto, quando se utilizaram esses fármacos em associação, observou-se um prolongamento de sobrevivência de 30 dias ou mais em todos os casos, tendo-se induzido um excelente efeito de supressão da rejeição. A associação com FK506 forneceu resultados similares, tendo-se observado um efeito mínimo no decurso da administração única de uma dose baixa, no entanto, o grupo de utilização em associação de 3 mg/kg de FK506 e de 0,1 mg/kg de NF-299 apresentou um nítido efeito de associação como é evidente de acordo com um tempo de sobrevida médio de 26 dias ou mais.

[Quadro 1]

Quadro 1: Efeito de prolongamento da sobrevivência de aloenxertos entre ratos compatíveis com o MHC

Composto (mg/Kg, administração oral)	Tempo de sobrevivência (dia) do enxerto de pele			
	N	Dias sobrevida individual	MST	Média
Teste 1				
Controlo	5	8, 9, 9, 9, 10	9,0	9,0
KNF-299(3)	5	17, >30, >30, >30, >30	>27,4	>30
CsA(30)	4	>30, >30, >30, >30	>30	>30
Teste 2				
Controlo	5	7, 8, 8, 8, 9, 9	8,0	8,0
CsA(10)	5	9, 11, 12, 13, 14	11,8	12,0
KNF-299(0,03)	5	8, 9, 9, 9, 10	9,0	9,0
CsA(10)+KNF-299(0,03)	4	>30, >30, >30, >30	>30	>30
Teste 2				
Controlo	5	7, 7, 8, 9, 9	8,0	8,0
FK506(3)	5	9, 9, 9, 9, 10	9,2	9,0
KNF-299(0,1)	5	8, 8, 9, 9, 10	8,8	9,0
FK506(3)+ KNF-299(0,1)	5	13, >30, >30, >30, >30	>26,6	>30

Como descrito antes, demonstrou-se que a utilização em associação de KNF-299 aumenta o efeito de um inibidor da calcineurina como a CsA ou o FK506. Uma vez que se pode reduzir a quantidade de utilização do inibidor da calcineurina, proporciona-se a possibilidade de eliminar a limitação de aplicação clínica devida à expressão de toxicidade renal ou de toxicidade hepática, e um processo terapêutico eficaz.

[Exemplo 2]

Efeito de utilização em associação do metotrexato (MTX) em modelo de artrite adjuvante em ratos (AA)

Em uma pata do membro posterior direito de um rato fêmea LEW/Crj com 6 ou 7 semanas de idade (Charles River Japão, Inc.), injectou-se por via intradérmica 0,05 ml (0,6 mg/animal) de M. butiricum mortos (12 mg/ml) suspensos em parafina líquida para induzir artrite (Dia 0). Dissolveu-se

ou suspendeu-se em água pura o composto em ensaio e administrou-se por via oral em um volume de 0,5 ml por 100 g de peso corporal do rato. Ao Controlo adjuvante administrou-se apenas água pura. Como para o grupo de administração em associação, administraram-se uma solução aquosa de KNF-299 e uma solução aquosa de MTX (Sigma) após ter-se realizado a mistura antes da administração. A administração teve lugar uma vez por dia todos os dias a partir do dia 0 até ao fim da experiência.

Procedeu-se à avaliação da artrite medindo os volumes dos membros traseiros esquerdo e direito utilizando um medidor de volume (MK-550, Muromachi Kikai) nos dias 0, 3, 8, 14, 17 e 21, e determinando o aumento em relação ao membro posterior no Dia 0.

A capacidade do KNF-299 para impedir o aparecimento da artrite adjuvante depende da dose e atinge quase o máximo a 0,1 mg/kg (Fig. 1). A capacidade do MTX para impedir o mesmo aparecimento não se observou a 0,03 mg/kg, e atingiu o máximo a 0,1 mg/kg (Fig. 2).

Estudou-se o efeito de associação para um agrupamento de doses com as quais pouco efeito era esperado em administrações únicas. A dose de KNF-299 foi de 0,01 mg/kg e a dose de MTX foi de 0,025 mg/kg e de 0,05 mg/kg. Os resultados apresentam-se na figura. 3.

O MTX apresentou inibições de 20% e de 35% em administrações unitárias de 0,025 mg/kg e de 0,05 mg/kg, respectivamente, porém, o efeito não foi significativo (Dia 21). O KNF-299 apresentou uma inibição de 36% (Dia 21) por administração unitária de 0,01 mg/kg. A utilização em

associação de 0,01 mg/kg de KNF-299, e de MTX apresentou um efeito de utilização em associação, e a utilização em associação com 0,05 mg/kg de MTX mostrou uma inibição de 84%.

O MTX é um antagonista do metabolismo do ácido fólico, e é conhecido por causar mielossupressão, pneumonia intersticial e outros efeitos colaterais. Demonstrou-se que o KNF-299 exibe excelente efeito de associação relativamente ao modelo de AA (Artrite Adjuvante) mediante utilização em associação com o MTX que apresenta a melhor eficácia clínica e portanto representa uma terapia de primeira linha. Portanto, a utilização do KNF-299 em associação seria eficaz em um paciente que sofra de artrite reumatóide não tratável para a qual é difícil de aparecer o efeito do MTX. O MTX apresenta efeitos colaterais fortes, de modo que na terapia da artrite reumatóide se utiliza terapia pulsada de baixa intensidade ("low-level pulse therapy"). Também nesse caso, pode ocorrer um efeito colateral e, portanto, utiliza-se ácido fólico em associação para atenuar esses efeitos secundários. A utilização em associação do KNF-299 com o MTX permite a redução das quantidades das doses de MTX e de KNF-299, e evita os efeitos secundários e permite a dispensa de um processo terapêutico seguro.

[Exemplo 3]

O efeito de prolongamento da utilização em associação do ácido micofenólico (MPA) sobre a sobrevivência do enxerto de coração entre estirpes de ratos incompatíveis com o complexo principal (major) de histocompatibilidade (MHC)

Entre ratos incompatíveis com o MHC observou-se o efeito de KNF-299 em transplante de coração alogénico. Utilizando a

associação de rato DA(RT1^a) como um dador, e de rato LEW(RT1¹) como um receptor, realizou-se o transplante heterotópico cardíaco em que se junta o coração do dador ao vaso do pescoço do receptor com um medidor de pressão arterial com referência a bibliografia (Microsurgery; 21,16-21, 2001) ou outra.

O fármaco administrou-se por via oral uma vez por dia todos os dias a partir do dia do transplante de coração. O MPA preparou-se a partir do produto adquirido a Wako Pure Chemical Industries, Ltd. de modo que a concentração fosse de 20 mg/ml em uma solução de soro fisiológico contendo 0,5% de carboximetilcelulose, 0,4% de Tween 80 e 0,9% de álcool benzílico e administrou-se em 0,1 ml/100 g de peso corporal.

O KNF-299 dissolveu-se em água destilada em uma concentração de 0,06 mg/ml, e administrou-se a 0,5 ml/100 g de peso corporal. A um grupo de controlo administrou-se um veículo usado tendo por destino o líquido de administração de MPA.

Por inspecção ou palpação verificou-se a pulsação cardíaca do coração transplantado, tendo-se procedido à determinação da rejeição quando a pulsação cardíaca parou. O número de dias de transplante para determinação da rejeição foi definido como o tempo de sobrevivência. O valor médio do tempo de sobrevida de cada grupo foi calculado como o tempo médio de sobrevida (MST). O Quadro 2 mostra os resultados do teste para demonstrar o efeito de prevenção da rejeição do coração transplantado utilizando uma associação de estirpes que mostraram forte rejeição.

[Quadro 2]

Quadro 2: Efeito de prolongamento da sobrevivência de enxertos de coração entre estirpes de ratos incompatíveis com o MHC			
Composto (mg/Kg, administração oral)	Tempo de sobrevivência (dia) do coração transplantado		
	N	Dias sobrevida individual	MST
Controlo	5	5, 6, 6, 6, 6	5,8
MPA(20)	7	18, 26, 34, 50, 53, >100, >100	>54,4
KNF-299(0,3)	5	6, 7, 7, 7, 8	7,0
MPA(20)+ KNF-299(0,3)	6	>100, >100, >100, >100, >100, >100	>100

Por administração única de 0,3 mg/kg de KNF-299, o tempo médio de sobrevivência foi 7,0 dias, tendo-se observado apenas um pequeno efeito de prolongamento de 1,2 dias em comparação com o grupo de controlo. Mediante administração única de 20 mg/kg de MPA, a variabilidade individual no tempo de sobrevivência foi grande e o efeito de prevenção da rejeição foi insuficiente apesar da dose elevada. Quando os fármacos se utilizam em associação, o tempo de sobrevivência prolongou-se por 100 dias ou mais em cada caso, o que revelou um nítido efeito de utilização em associação.

[Aplicabilidade industrial]

Em transplantes de órgãos, um composto de um sulfureto de diarilo ou de um éter diarílico que apresenta uma estrutura de 2-amino-1,3-propanodiol exhibe uma actividade redutora da circulação de linfócitos a nível periférico exercendo excelente efeito imunossupressor por si só, contudo, a utilização em associação com um agente imunossupressor como a CsA ou o FK506 que é um inibidor da calcineurina, ou o ácido micofenólico (MPA) que é um inibidor da síntese de nucleósidos ou a utilização em associação com um agente anti-inflamatório aumenta o efeito. Portanto, podem reduzir-se as doses clínicas de CsA, FK506, micofenolato de mofetilo, e consequentemente evitar-se a limitação da utilização de inibidores da calcineurina devido à toxicidade

renal ou à toxicidade hepática, ou a limitação da utilização de inibidores da síntese de nucleósidos devido à depleção de neutrófilos, de modo que se pode proporcionar um processo terapêutico seguro e eficaz. Também na terapia da artrite reumatóide, se pode reduzir a dose de metotrexato de acordo com o processo do presente pedido de patente de invenção, de modo a obter-se um processo terapêutico seguro que evite os efeitos secundários. Em resumo, uma vez que os agentes utilizados em associação expressam um efeito anti-inflamatório adequado com pequenas quantidades, esses agentes podem utilizar-se com segurança durante um período prolongado, sendo consequentemente expectável a supressão eficiente e constante da progressão e recorrência da situação da artrite reumatóide.

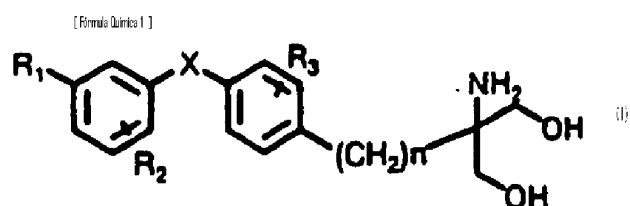
Portanto, o medicamento da presente invenção compreende um composto de um sulfureto de diarilo ou de um éter diarílico que apresenta uma estrutura de 2-amino-1,3-propanodiol que exerce uma actividade redutora da circulação de linfócitos a nível periférico, em associação com um agente imunossupressor e/ou um agente anti-inflamatório é útil como um sistema para expressar de um modo eficaz actividade imunossupressora ou actividade anti-inflamatória e reduzir a expressão dos efeitos secundários. Tal medicamento é útil na profilaxia e no tratamento de doenças auto-imunitárias e inflamações causadas por microrganismos patogénicos, antigénios estranhos ou substâncias estranhas, bem como para a profilaxia e o tratamento de doenças inflamatória, proliferativas e hiperproliferativas da pele e doenças mediadas por imunogénios que aparecem na pele.

Lisboa, 20 de Maio de 2011.

REIVINDICAÇÕES

1. Medicamento que consiste em um composto de um sulfureto de diarilo ou de um éter diarílico que compreende uma estrutura 2-amino-1,3-propanodiol que exerce uma acção que consiste em reduzir a circulação de linfócitos ao nível periférico, em associação com um agente imunossupressor e/ou um agente anti-inflamatório.

2. Medicamento de acordo com a reivindicação 1., em que o composto de um sulfureto de diarilo ou de um éter diarílico que compreende uma estrutura 2-amino-1,3-propanodiol que exerce uma acção que consiste em reduzir a circulação de linfócitos ao nível periférico, é um composto representado pela fórmula geral (1):



[em que, o símbolo R_1 representa um átomo de halogéneo, um grupo tri-halometilo, um grupo hidroxilo, um grupo alquilo inferior com 1 a 7 átomos de carbono, um grupo fenilo eventualmente substituído, um grupo aralquilo, um grupo alcoxi inferior com 1 a 4 átomos de carbono, um grupo trifluorometiloxi, um grupo fenoxi, um grupo ciclo-hexil-metiloxi, um grupo aralquiloxi eventualmente substituído, um grupo piridilmetiloxi, um grupo cinamiloxi, um grupo naftilmetiloxi, um grupo fenoximetilo, um grupo hidroximetilo, um grupo hidroxi-etilo, um grupo alquil(inferior)-tio com 1 a 4 átomos de carbono, um grupo alquil(inferior)-sulfinilo com 1 a 4 átomos de carbono, um

grupo alquil(inferior)-sulfonilo com 1 a 4 átomos de carbono, um grupo benziltio, um grupo acetilo, um grupo nitro ou um grupo ciano, o símbolo R_2 representa um átomo de hidrogénio, um átomo de halogéneo, um grupo tri-halometilo, um grupo alcoxi inferior com 1 a 4 átomos de carbono, um grupo alquilo inferior com 1 a 7 átomos de carbono, um grupo fenetilo ou um grupo benziloxi, o símbolo R_3 representa um átomo de hidrogénio, um átomo de halogéneo, um grupo trifluorometilo, um grupo alcoxi inferior com 1 a 4 átomos de carbono, um grupo hidroxilo, um grupo benziloxi, um grupo alquilo inferior com 1 a 7 átomos de carbono, um grupo fenilo, um grupo alcoxi(inferior)-metilo com 1 a 4 átomos de carbono, ou um grupo alquil(inferior)-tio com 1 a 4 átomos de carbono, o símbolo X representa O, S, SO ou SO₂, e o símbolo n representa um número inteiro de 1 a 4] ou um seu sal ou o seu hidrato aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico.

3. Medicamento de acordo com a reivindicação 2., em que o composto representado pela fórmula geral (1) é o 2-amino-2-[4-(3-benziloxifeniltio)-2-clorofenil]etil-1,3-propanodiol.

4. Medicamento de acordo com a reivindicação 2., em que o composto representado pela fórmula geral (1) é o cloridrato do 2-amino-2-[4-(3-benziloxifeniltio)-2-clorofenil]etil-1,3-propanodiol.

5. Medicamento de acordo com uma qualquer das reivindicações 1. a 4., em que o agente imunossupressor é um inibidor da calcineurina.

6. Medicamento de acordo com a reivindicação 5., em que o inibidor da calcineurina é a ciclosporina A ou o tacrolimus.

7. Medicamento de acordo com uma qualquer das reivindicações 1. a 4., em que o agente imunossupressor é o metotrexato ou o ácido micofenólico ou o micofenolato de mofetilo.

8. Medicamento de acordo com uma qualquer das reivindicações 1. a 7., em que o composto de um sulfureto de diarilo ou de um éter diarílico e o agente imunossupressor e/ou o agente anti-inflamatório estão presentes sob a forma de uma mistura.

9. Medicamento de acordo com uma qualquer das reivindicações 1. a 7., em que o composto de um sulfureto de diarilo ou de um éter diarílico e o agente imunossupressor e/ou o agente anti-inflamatório estão presentes separadamente.

10. Medicamento de acordo com uma qualquer das reivindicações 1. a 7., para utilização de modo a proporcionar uma acção imunossupressora e/ou uma acção anti-inflamatória.

11. Medicamento de acordo com uma qualquer das reivindicações 1. a 7., para utilização no tratamento ou na prevenção de rejeição aguda ou crónica de aloenxertos, rejeição aguda ou crónica de heteroenxertos, doenças inflamatórias, doenças auto-imunitárias, distúrbios de proliferação de células malignas, doenças proliferativas da pele, doenças hiperproliferativas da pele ou doenças mediadas por imunogénios que aparecem sobre a pele.

12. Medicamento de acordo com a reivindicação 7., em que o agente imunossupressor é o metotrexato e o medicamento se destina a utilização no tratamento da artrite reumatóide.

13. Utilização de um composto de um sulfureto de diarilo ou de um éter diarílico de acordo com uma qualquer das reivindicações 1. a 7., na preparação de um medicamento com acção imunossupressora e/ou acção anti-inflamatória, consistindo o medicamento em um composto de sulfureto de diarilo ou de um éter diarílico e um agente imunossupressor e/ou um agente anti-inflamatório.

14. Utilização de acordo com a reivindicação 13., em que o composto de sulfureto de diarilo ou de éter diarílico e o agente imunossupressor e/ou o agente anti-inflamatório se destinam a administrar simultaneamente ou sucessivamente.

15. Utilização de acordo com a reivindicação 13. ou 14., em que o medicamento se destina a tratar ou a prevenir uma rejeição aguda ou crónica de aloenxertos, uma rejeição aguda ou crónica de heteroenxertos, doenças inflamatórias, doenças auto-imunitárias, distúrbios de proliferação de células malignas, doenças proliferativas da pele, doenças hiperproliferativas da pele ou doenças mediadas por imunogénios que aparecem sobre a pele.

16. Utilização de acordo com a reivindicação 13., em que o agente imunossupressor é a ciclosporina A ou o tacrolimus.

17. Utilização de acordo com a reivindicação 13., em que o agente imunossupressor é o metotrexato ou o ácido micofenólico ou o micofenolato de mofetilo.

18. Utilização de acordo com a reivindicação 13., em que o agente imunossupressor é o metotrexato e o medicamento se destina ao tratamento da artrite reumatóide.

Lisboa, 20 de Maio de 2011.

RESUMO

"PROCESSO DE UTILIZAÇÃO EFICAZ DE UM MEDICAMENTO E PROCESSO RESPEITANTE À PREVENÇÃO DE EFEITOS SECUNDÁRIOS"

A presente invenção diz respeito à obtenção de um medicamento que expressa de um modo eficaz um agente imunossupressor ou um agente anti-inflamatório e reduz a expressão de efeitos secundários.

Um medicamento inclui um composto de um sulfureto de diarilo ou de um éter diarílico que apresenta uma estrutura de 2-amino-1,3-propanodiol que exerce uma acção de redução da circulação de linfócitos a nível periférico, em associação com um agente imunossupressor e/ou um agente anti-inflamatório.

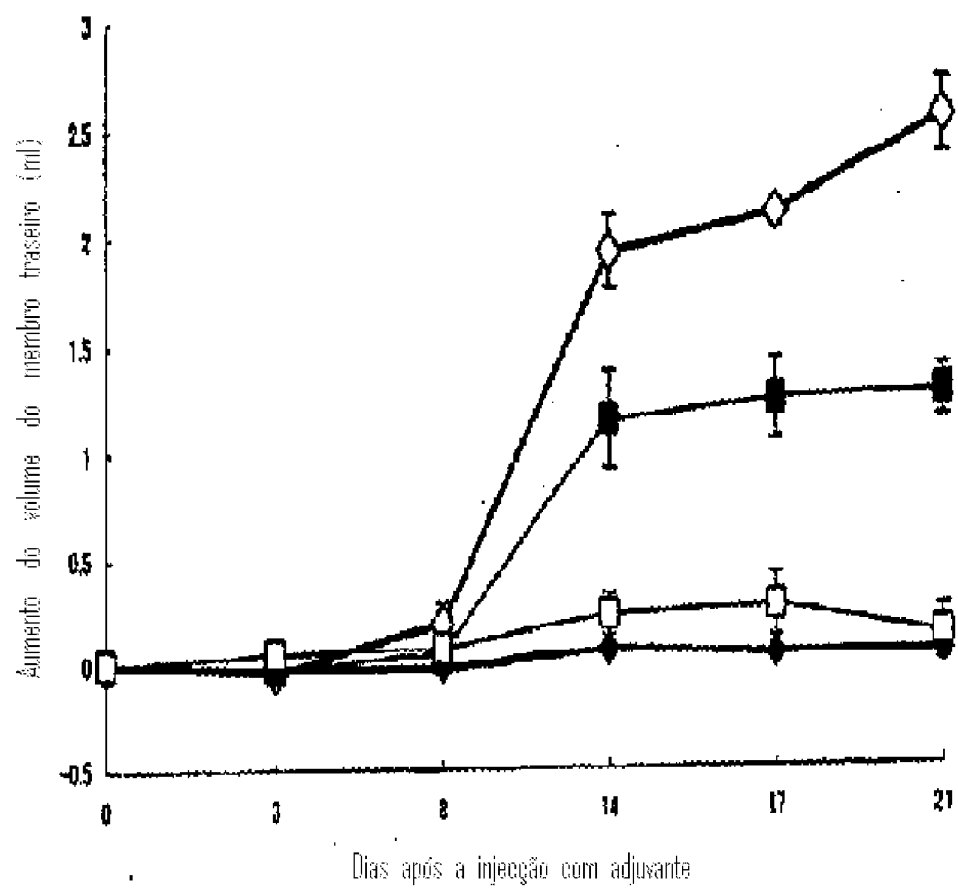


FIG. 1

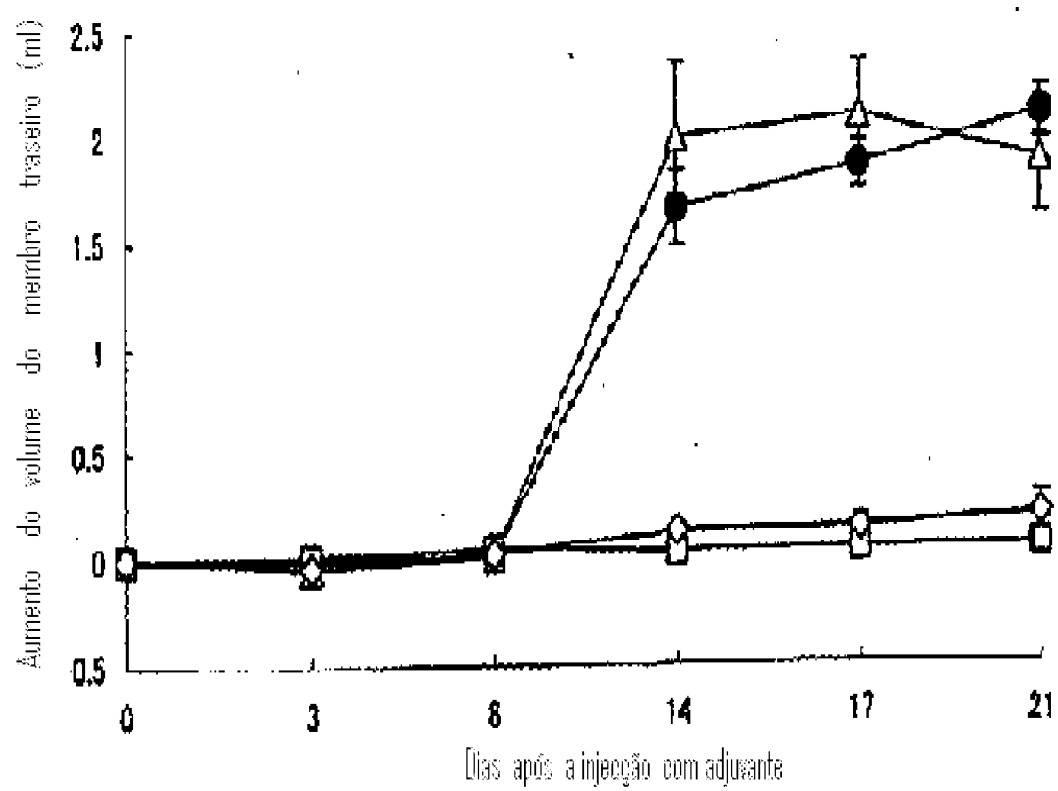


FIG. 2

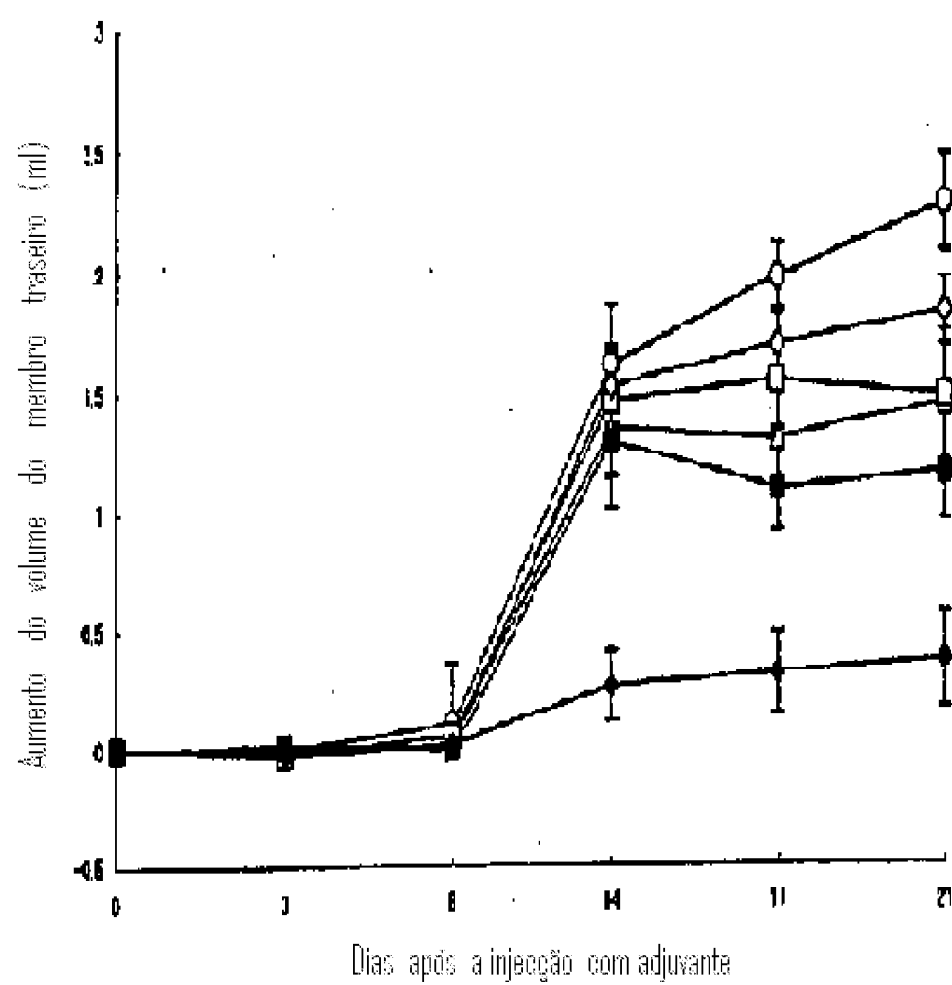


FIG. 3