



República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(21) BR 112021001376-8 A2



(22) Data do Depósito: 26/07/2019

(43) Data da Publicação Nacional: 20/04/2021

(54) Título: PREPARAÇÃO FARMACÊUTICA, E USOS DE 2-AMINO-2-[4-(3-BENZILOXIFENILTIO)-2-CLOROFENIL]ETIL-PROPANO-1,3-DIOL, OU UM SAL FARMACEUTICAMENTE ACEITÁVEL DO MESMO

(51) Int. Cl.: A61K 31/137; A61P 35/00; A61P 35/02.

(30) Prioridade Unionista: 27/07/2018 JP 2018-141411; 28/02/2019 JP 2019-036598.

(71) Depositante(es): PRIOTHERA LIMITED.

(72) Inventor(es): CLAUDIA CORRADO; CHRISTOPH BUCHER; JULIE JONES; PETER GERGELY.

(86) Pedido PCT: PCT JP2019029524 de 26/07/2019

(87) Publicação PCT: WO 2020/022507 de 30/01/2020

(85) Data da Fase Nacional: 25/01/2021

(57) Resumo: "PREPARAÇÃO FARMACÊUTICA, E USOS DE 2-AMINO-2-[4-(3-BENZILOXIFENILTIO)-2-CLOROFENIL]ETIL-PROPANO-1,3-DIOL, OU UM SAL FARMACEUTICAMENTE ACEITÁVEL DO MESMO". Uma preparação farmacêutica que inibe recorrência de malignidades hematológicas e/ou melhora as taxas de sobrevivência, em pacientes que foram submetidos a transplante de células estaminais hematopoiéticas para o tratamento de malignidades hematológicas, que contém 2-amino-2-[4-(3-benziloxifeniltio)-2-clorofenil]etil-propano-1,3-diol, ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, como um ingrediente ativo.

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para **"PREPARAÇÃO FARMACÊUTICA, E USOS DE 2-AMINO-2-[4-(3-BENZILOXIFENILTIO)-2-CLOROFENIL]ETIL-PROPANO-1,3-DIOL, OU UM SAL FARMACEUTICAMENTE ACEITÁVEL DO MESMO"**.

Campo Técnico

[001] A presente invenção se relaciona a uma preparação farmacêutica para inibição da recorrência de uma malignidade hematológica e melhora da taxa de sobrevivência em um paciente que foi submetido a transplante de células estaminais hematopoiéticas para o tratamento de uma malignidade hematológica.

Técnica Antecedente

[002] Transplantes de células estaminais hematopoiéticas podem ser realizados em pacientes que sofrem de malignidades hematológicas que são difíceis de serem curadas com quimioterapias normais, para o tratamento de malignidades hematológicas. Contudo, nos pacientes que foram submetidos a transplante de células estaminais hematopoiéticas, a recorrência de malignidades hematológicas pode ocorrer, e as taxas de sobrevivência dos mesmos podem ser adicionalmente melhoradas.

[003] 2-amino-2-[4-(3-benziloxifeniltio)-2-clorofenil]etil-propano-1,3-diol (nome internacional não proprietário: moclavimod) e sais do mesmos correspondem a um agonista do esfingosina-1-fosfatoreceptor, e é sabido que eles têm efeitos imunoinibitivos (Documento de Patente 1). É reportado que os compostos acima mencionados foram usados para o tratamento de hepatite (Documento de Patente 2), para o tratamento de doenças inflamatórias do baço (Documento de Patente 3), e para a prevenção de doenças de enxerto-versus-hospedeiro (GvHD) após transplante de células estaminais hematopoiéticas (Documento de Patente 4), para promover sobrevivência de enxerto após transplante de células estaminais hematopoiéticas (Do-

cumento de Patente 5), e similares.

[004] Contudo, não existe relatório em que 2-amino-2- [4-(3-benziloxifeniltio)-2-clorofenil]etil-propano-1,3-diol e sais do mesmo são usados para inibição da recorrência de malignidades hematológicas e melhorando as taxas de sobrevivência em pacientes que foram submetidos a transplante de células estaminais hematopoiéticas para o tratamento de malignidades hematológicas. Em adição, não é conhecido que agonistas S1P receptor ou outros imunossuppressores têm tais efeitos.

Documentos da Técnica Anterior

Documentos de Patente

- [005] Documento de Patente 1
- [006] Publicação Internacional PCT No. WO 03/029205
- [007] Documento de Patente 2
- [008] Publicação Internacional PCT No. WO 2007/043433
- [009] Documento de Patente 3
- [0010] Publicação Internacional PCT No. WO 2007/091501
- [0011] Documento de Patente 4
- [0012] Publicação Internacional PCT No. WO 2014/128611
- [0013] Documento de Patente 5
- [0014] Publicação Internacional PCT No. WO 2017/153889

Sumário da Invenção

Problemas a serem Solucionados pela Invenção

[0015] É um objetivo da presente invenção fornecer uma preparação farmacêutica que inibe a recorrência de malignidades hematológicas e/ou uma preparação farmacêutica que melhora as taxas de sobrevivência, em pacientes que foram submetidos a transplante de células estaminais hematopoiéticas para o tratamento de malignidades hematológicas.

Meios para Solucionar os Problemas

[0016] Os inventores do presente pedido descobriram que uma preparação farmacêutica contendo 2-amino-2-[4-(3-benziloxifeniltio)-2-clorofenil]etil-propano-1,3-diol, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, pode alcançar o objetivo acima mencionado. Desse modo, a presente invenção foi completada. Isto é, a presente invenção inclui os seguintes aspectos.

[0017] [1] Uma preparação farmacêutica que inibe recorrência de malignidades hematológicas em pacientes que foram submetidos a transplante de células estaminais hematopoiéticas para o tratamento de malignidades hematológicas, que inclui 2-amino-2-[4-(3-benziloxifeniltio)-2-clorofenil]etil-propano-1,3-diol, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, como um ingrediente ativo.

[0018] [2] Uma preparação farmacêutica que melhora as taxas de sobrevivência em pacientes que foram submetidos a transplante de células estaminais hematopoiéticas para o tratamento de malignidades hematológicas, que inclui 2-amino-2-[4-(3-benziloxifeniltio)-2-clorofenil]etil-propano-1,3-diol, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, como um ingrediente ativo.

[0019] [3] A preparação farmacêutica conforme recitada em [1] ou [2], que é usada junto com um ou mais outros imunossuppressores.

[0020] [4] A preparação farmacêutica conforme recitada em qualquer uma de [1] a [3], no qual uma dosagem de 2-amino-2-[4-(3-benziloxifeniltio)-2-clorofenil]etil-propano-1,3-diol, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, é 1 a 3 mg/dia em termos de 2-amino-2-[4-(3-benziloxifeniltio)-2-clorofenil]etil-propano-1,3-diol.

[0021] [5] A preparação farmacêutica conforme recitada em qualquer uma de [1] a [4], no qual a malignidade hematológica é leucemia mieloide aguda ou leucemia linfocítica aguda.

[0022] [6] A preparação farmacêutica conforme recitada em qualquer uma de [1] a [5], que é usada para um paciente por 80 dias ou

mais.

[0023] [7] A preparação farmacêutica conforme recitada em qualquer uma de [1] a [6], no qual a dosagem de 2-amino-2-[4-(3-benziloxifeniltio)-2-clorofenil]etil-propano-1,3-diol, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, é 3 mg/dia em termos de 2-amino-2-[4-(3-benziloxifeniltio)-2-clorofenil]etil-propano-1,3-diol, e é usada junto com metotrexato e ciclosporina A.

[0024] [8] 2-amino-2-[4-(3-benziloxifeniltio)-2-clorofenil]etil-propano-1,3-diol, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, para uso na inibição da recorrência de malignidades hematológicas em pacientes que foram submetidos a transplante de células estaminais hematopoiéticas para o tratamento de malignidades hematológicas.

[0025] [9] 2-amino-2-[4-(3-benziloxifeniltio)-2-clorofenil]etil-propano-1,3-diol, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, para uso na melhora da taxa de sobrevivência de pacientes que foram submetidos a transplante de células estaminais hematopoiéticas para o tratamento de malignidades hematológicas.

[0026] [10] O composto ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, conforme recitado em [8] ou [9], que é usado junto com um ou mais outros imunossuppressores.

[0027] [11] O composto ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, conforme recitado em qualquer um de [8] a [10], no qual a dosagem de 2-amino-2-[4-(3-benziloxifeniltio)-2-clorofenil]etil-propano-1,3-diol, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, é 1 a 3 mg/dia em termos de 2-amino-2-[4-(3-benziloxifeniltio)-2-clorofenil]etil-propano-1,3-diol.

[0028] [12] O composto ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, conforme recitado em qualquer um de [8] a [11], no qual a malignidade hematológica é leucemia mieloide aguda ou leucemia linfocítica aguda.

[0029] [13] O composto ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, conforme recitado em qualquer um de [8] a [12], que é usado para um paciente por 80 dias ou mais.

[0030] [14] O composto ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, conforme recitado em qualquer um de [8] a [13], no qual a dosagem de 2-amino-2-[4-(3-benziloxifeniltio)-2-clorofenil]etil-propano-1,3-diol, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, é 3 mg/dia em termos de 2-amino-2-[4-(3-benziloxifeniltio)-2-clorofenil]etil-propano-1,3-diol, e é usado junto com metotrexato e ciclosporina A.

[0031] [15] Um método para inibição da recorrência de malignidades hematológicas, compreendendo administrar 2-amino-2-[4-(3-benziloxifeniltio)-2-clorofenil]etil-propano-1,3-diol, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, a pacientes que foram submetidos a transplante de células estaminais hematopoiéticas para o tratamento de malignidades hematológicas.

[0032] [16] Um método para melhorar as taxas de sobrevivência de pacientes que foram submetidos a transplante de células estaminais hematopoiéticas para o tratamento de malignidades hematológicas, o método compreendendo administrar 2-amino-2-[4-(3-benziloxifeniltio)-2-clorofenil]etil-propano-1,3-diol, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, aos pacientes.

[0033] [17] O método conforme recitado em [15] ou [16], no qual 2-amino-2-[4-(3-benziloxifeniltio)-2-clorofenil]etil-propano-1,3-diol, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, é administrado junto com um ou mais outros imunossuppressores.

[0034] [18] O método conforme recitado em qualquer um de [15] a [17], no qual a dosagem de 2-amino-2-[4-(3-benziloxifeniltio)-2-clorofenil]etil-propano-1,3-diol, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, é 1 a 3 mg/dia em termos de 2-amino-2-[4-(3-benziloxifeniltio)-2-clorofenil]etil-propano-1,3-diol.

[0035] [19] O método conforme recitado em qualquer um de [15] a [18], no qual a malignidade hematológica é leucemia mieloide aguda ou leucemia linfocítica aguda.

[0036] [20] O método conforme recitado em qualquer um de [15] a [19], no qual o método é efetuado para um paciente por 80 dias ou mais.

[0037] [21] O método conforme recitado em qualquer um de [15] a [20], no qual a dosagem de 2-amino-2-[4-(3-benziloxifeniltio)-2-clorofenil]etil-propano-1,3-diol, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, é 3 mg/dia em termos de 2-amino-2-[4-(3-benziloxifeniltio)-2-clorofenil]etil-propano-1,3-diol, e é usado junto com metotrexato e ciclosporina A.

Efeitos da Invenção

[0038] De acordo com a presente invenção, uma preparação farmacêutica para inibição da recorrência de malignidades hematológicas em pacientes que foram submetidos a transplante de células estaminais hematopoiéticas para o tratamento de malignidades hematológicas, pode ser fornecida. Em adição, uma preparação farmacêutica para melhorar as taxas de sobrevivência de pacientes que foram submetidos a transplante de células estaminais hematopoiéticas para o tratamento de malignidades hematológicas, pode ser fornecida.

Modos para Efetuar a Invenção

[0039] Nas presentes concretizações, "2-amino-2-[4-(3-benziloxifeniltio)-2-clorofenil]etil-propano-1,3-diol, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo", pode ser produzido pelos métodos revelados em, por exemplo, WO 03/029184 e WO 2006/041019.

[0040] Nas presentes concretizações, como exemplos do "sal farmaceuticamente aceitável do mesmo", menção pode ser feita de, por exemplo, sais de adição ácidos tais como cloridrato, hidrobrometo, sulfato, fosfato, acetato, trifluoroacetato, citrato, tartrato, metanosulfonato,

p-toluenosulfonato, e similares, de 2-amino-2-[4-(3-benziloxifeniltio)-2-clorofenil]etil-propano-1,3-diol. Entre estes, um cloridrato de 2-amino-2-[4-(3-benziloxifeniltio)-2-clorofenil]etil-propano-1,3-diol é particularmente preferível.

[0041] Nas presentes concretizações, a dosagem diária de 2-amino-2-[4-(3-benziloxifeniltio)-2-clorofenil]etil-propano-1,3-diol, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, pode ser apropriadamente selecionada dependendo do peso, idade, condições de saúde, e similares, do paciente. Por exemplo, a dosagem, de preferência, varia de 0,1 a 30 mg / dia, mais de preferência, varia de 0,5 a 30 mg / dia, ainda mais de preferência, varia de 1 a 3 mg / dia, e é, em particular, 3 mg/dia em termos de 2-amino-2-[4-(3-benziloxifeniltio)-2-clorofenil]etil-propano-1,3-diol.

[0042] Nas presentes concretizações, a preparação farmacêutica contendo 2-amino-2-[4-(3-benziloxifeniltio)-2-clorofenil]etil-propano-1,3-diol, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, pode conter um transportador farmacologicamente aceitável, um excipiente, um li-gante, um diluente, e similares.

[0043] Nas presentes concretizações, a preparação farmacêutica contendo 2-amino-2-[4-(3-benziloxifeniltio)-2-clorofenil]etil-propano-1,3-diol, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, pode ser formulada em uma forma de dosagem tal como pós, grânulos, comprimidos, cápsulas, soluções, supositórios, e injeções, baseado no conhecimento ordinário no campo ao qual a presente invenção pertence. Comprimidos, cápsulas, e injeções, em particular, são preferíveis.

[0044] Nas presentes concretizações, como exemplos de "malignidades hematológicas", menção pode ser feita de, por exemplo, leucemia mieloide aguda (AML), leucemia mieloide crônica (CML), leucemia linfocítica aguda (ALL), leucemia linfocítica crônica (CLL), síndrome de mielodisplasia (MDS), mieloma múltiplo (MM), linfoma de células B (B-

lym), Mielofibrose (MF), e similares. A preparação farmacêutica contendo 2-amino-2-[4-(3-benziloxifeniltio) -2-clorofenil]etil-propano-1,3-diol, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, particularmente exibe os efeitos notáveis de melhorar as taxas de sobrevivência em pacientes que foram submetidos a transplante de células estaminais hematopoiéticas para o tratamento de malignidades hematológicas, no caso de leucemia mieloide aguda ou leucemia linfocítica aguda.

[0045] Nas presentes concretizações, a idade do paciente não é particularmente limitada considerando-se que a idade alvo para transplante de células estaminais hematopoiéticas normal. A idade do paciente é, de preferência, 18 ou mais anos de idade quando o paciente é submetido a transplante de células estaminais hematopoiéticas.

[0046] Nas presentes concretizações, a "inibição da recorrência de malignidades hematológicas" significa que a taxa de recorrência de malignidades hematológicas é reduzida no grupo de pacientes a quem a preparação farmacêutica contendo 2-amino-2-[4-(3-benziloxifeniltio)-2-clorofenil]etil-propano-1,3-diol, ou um sal do mesmo, é administrada, conforme comparada com a taxa de recorrência de malignidades hematológicas em todos os grupos de pacientes que foram submetidos a transplante de células estaminais hematopoiéticas para o tratamento de malignidades hematológicas, ou conforme comparada com a taxa de recorrência de malignidades hematológicas no grupo de pacientes a quem a preparação farmacêutica contendo 2-amino-2-[4-(3-benziloxifeniltio)-2-clorofenil]etil-propano-1,3-diol, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, não é administrada entre todos os grupos dos pacientes acima mencionados. A taxa de recorrência de malignidades hematológicas pode ser calculada, por exemplo, a partir do número de pacientes com a recorrência de tumores malignos relativo ao número total de pacientes que foram submetidos a transplante de células estaminais hematopoiéticas, no momento da passagem dos

dias determinados após o paciente submetido a transplante de células estaminais hematopoiéticas (por exemplo, metade de um ano, um ano, 1,5 anos, ou dois anos). Em adição, a taxa de recorrência pode também ser calculada pelo método de Kaplan-Meier.

[0047] Nas presentes concretizações, o "melhoramento na taxa de sobrevivência" significa que a taxa de sobrevivência é aumentada no grupo de pacientes a quem a preparação farmacêutica contendo 2-amino-2-[4-(3-benziloxifeniltio)-2-clorofenil]etil-propano-1,3-diol, ou um sal do mesmo, é administrada, conforme comparada com a taxa de sobrevivência em todos os grupos de pacientes que foram submetidos a transplante de células estaminais hematopoiéticas para o tratamento de malignidades hematológicas, ou conforme comparada com a taxa de sobrevivência no grupo de pacientes a quem a preparação farmacêutica contendo 2-amino-2-[4-(3-benziloxifeniltio)-2-clorofenil]etil-propano-1,3-diol, ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, não é administrado entre todos os grupos dos pacientes acima mencionados. A taxa de sobrevivência pode ser calculada, por exemplo, a partir do número de pacientes de sobrevivência relativo ao número total de pacientes que foram submetidos a transplante de células estaminais hematopoiéticas, no tempo de passagem dos dias determinados após o paciente ter suportado transplante de células estaminais hematopoiéticas (por exemplo, metade de um ano, um ano, 1,5 anos, ou dois anos). Em adição, a taxa de recorrência pode também ser calculada pelo método de Kaplan-Meier.

[0048] Nas presentes concretizações, a preparação farmacêutica contendo 2-amino-2-[4-(3-benziloxifeniltio)-2-clorofenil]etil-propano-1,3-diol, ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, pode ser administrada a pacientes em combinação com outros imunossuppressores comumente usados no transplante de células estaminais hematopoiéticas. Como exemplos de tal um imunossupressor, menção pode ser

feita de metotrexato (MTX), ciclosporina A (CyA), tacrolimus (Tac), micofenolato, e similares. As preparações farmacêuticas contendo 2-amino-2-[4-(3-benziloxifeniltio)-2-clorofenil]etil-propano-1,3-diol, ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, é, de preferência, usada junto com metotrexato e ciclosporina A ou tacrolimus. Em particular, no caso de usar a mesma junto com metotrexato e ciclosporina A, o efeito de inibição da recorrência de malignidades hematológicas e o efeito de melhorar a taxa de sobrevivência, em pacientes que foram submetidos a transplante de células estaminais hematopoiéticas para o tratamento de malignidades hematológicas, são notáveis. Em particular, no caso onde as preparações farmacêuticas contendo 2-amino-2-[4-(3-benziloxifeniltio)-2-clorofenil]etil-propano-1,3-diol, ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, são usadas junto com metotrexato e ciclosporina A, e a dosagem de 2-amino-2-[4-(3-benziloxifeniltio)-2-clorofenil]etil-propano-1,3-diol, ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, é 3 mg/dia em termos de 2-amino-2-[4-(3-benziloxifeniltio)-2-clorofenil]etil-propano-1,3-diol, o efeito de inibição da recorrência de malignidades hematológicas e o efeito de melhorar a taxa de sobrevivência, em pacientes que foram submetidos a transplante de células estaminais hematopoiéticas para o tratamento de malignidades hematológicas, são ainda mais notáveis. A dosagem diária do mesmos imunossuppressores pode ser apropriadamente selecionada dependendo do peso corpóreo do paciente, idade, condições de saúde, e similares. A ciclosporina A pode ser administrada intravenosamente ou oralmente na dosagem inicial de 2,5 mg / kg, por exemplo, acima de 2 horas de 12 em 12 horas. O metotrexato pode ser administrado, por exemplo, intravenosamente ou oralmente a uma dosagem inicial de 10 mg / kg.

[0049] A administração da preparação farmacêutica contendo 2-amino-2-[4-(3-benziloxifeniltio)-2-clorofenil]etil-propano-1,3-diol, ou um

sal farmacologicamente aceitável do mesmo, é iniciada antes do transplante de células estaminais hematopoiéticas, e é realizada por um período de tempo determinado após o transplante de células estaminais hematopoiéticas. Por exemplo, a administração é iniciada 11 dias antes do transplante de células estaminais hematopoiéticas, e é efetuada até 100 dias após o transplante de células estaminais hematopoiéticas. Em particular, no caso onde o período de administração é ajustado para 80 dias ou mais, o efeito de inibir a recorrência de malignidades hematológicas e o efeito de melhorar a taxa de sobrevivência em pacientes que foram submetidos a transplante de células estaminais hematopoiéticas para o tratamento de malignidades hematológicas, são notavelmente exibidos.

[0050] No caso onde a ciclosporina A é usada junto com esta, no 8º dia (3 dias antes do transplante de células estaminais hematopoiéticas) a partir do início de administração da preparação farmacêutica contendo 2-amino-2-[4-(3-benziloxifeniltio)-2-clorofenil]etil-propano-1,3-diol, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, a administração de ciclosporina A é iniciada. Por exemplo, administração intravenosa de ciclosporina A é efetuada a uma dosagem inicial de 2,5 mg / kg por mais de 2 horas de 12 em 12 horas. Ajustes de dosagem são efetuados, baseada na toxicidade ou na concentração de ciclosporina A relativa ao alvo através da concentração (150 a 400 mg / L). A administração de ciclosporina A pode ser mudada para administração oral se o paciente pode tolerar a administração oral. A dosagem inicial para administração oral pode ser ajustada à dosagem atual para administração intravenosa. A dosagem de ciclosporina A é monitorada pelo menos semanalmente e mudada para uma dosagem clinicamente apropriada.

[0051] No caso onde tacrolimus é usado junto, por exemplo, no 8º dia (3 dias antes do transplante de células estaminais hematopoiéti-

cas) a partir do início de administração da preparação farmacêutica contendo 2-amino-2-[4-(3-benziloxifeniltio)-2-clorofenil]etil-propano-1,3-diol, ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, a administração de tacrolimus é iniciada. Por exemplo, a administração intravenosa de tacrolimus é iniciada a uma dosagem inicial de 0,03 mg / kg. As dosagens subsequentes são determinadas por padrões hospitalares e baseadas no monitoramento da concentração do sangue. A dosagem é ajustada para manter uma concentração recomendada variando de 5 a 15 ng / mL.

[0052] No caso onde o metotrexato é usado junto, a tabela de dosagem e a dosagem de metotrexato será adaptada aos padrões hospitalares. Por exemplo, no 11º dia a partir do início de administração da preparação farmacêutica contendo 2-amino-2-[4-(3-benziloxifeniltio)-2-clorofenil]etil-propano-1,3-diol, ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, 10 mg / kg de metotrexato é administrado, e no 13º dia e no 16º dia, 6 mg / kg de metotrexato é administrado, respectivamente.

[0053] No caso onde micofenolato é usado junto, o micofenolato é administrado de acordo com as práticas hospitalares. Por exemplo, 2 × 100 mg de micofenolato por dia é administrado após o pré-tratamento tipo mini Seattle. A dosagem é ajustada, baseado nos efeitos colaterais clínicos.

[0054] Em geral, regime de condicionamento é realizado antes do transplante de células estaminais hematopoiéticas. O regime de condicionamento é realizado para inibir as células imunes do paciente, reduzir as células de tumor do paciente, e destrói a função hematopoiética do paciente. Os regimes de condicionamento são classificados no condicionamento mieloablativo (MAC), condicionamento de intensidade reduzida (RIC), condicionamento não mieloablativo (NMA), de acordo com Reduced-Intensity Conditioning Regimen Workshop by the Center for International Blood and Marlow Transplant Research (CIB-

MTR). O regime de condicionamento é apropriadamente selecionado em consideração do tipo de malignidade hematológica, a condição geral do paciente, a idade do paciente, e similares. Por exemplo, as seguintes condições podem ser mencionadas.

[0055] (1) Condicionamento mieloablativo

[0056] Quimioterapia de alta dose, irradiação de corpo total de alta dose (TBI), ou uma combinação dos mesmos é efetuada. Como exemplos de agentes quimioterápicos, menção pode ser feita de ciclofosfamida (CY), citarabina (CA), etoposide (ETP), busulfan (BU), fludarabina (FLU), melfalan (MEL), metotrexato (MTX), ciclosporina A (CyA), e similares. Por exemplo, um tratamento consistindo de administração de ciclofosfamida, seguido por irradiação de corpo total, um tratamento consistindo de administração de busulfan e ciclofosfamida e similares, pode ser mencionado. Como exemplos de regimes de quimioterapia e de irradiação de corpo total, menção pode ser feita de, por exemplo:

[0057] 1) Fludarabina (25 mg / m² / dia × 3 dias)

[0058] 2) Busulfan (0,8 mg / kg / 6 horas × 2 a 4 dias)

[0059] 3) Ciclofosfamida (60 mg / kg / dia × 2 dias)

[0060] 4) Irradiação de corpo total (200 cGy x 2 vezes / dia × 3 dias)

[0061] (2) Condicionamento de intensidade reduzida

[0062] Condicionamento de intensidade reduzida é realizado por quimioterapia com uma combinação de fludarabina e um agente de alquilatação. Opcionalmente, irradiação de corpo total com uma baixa dosagem é combinada. Como exemplos de agentes de alquilatação combinados com fludarabina, menção pode ser feita de busulfan, melfalan, ciclofosfamida, e similares. Por exemplo, um tratamento consistindo de administração de fludarabina e busulfan, e similares, pode ser mencionado.

[0063] (3) Condicionamento Não mieloablativo

[0064] Condicionamento não mieloablativo é realizado por quimioterapia, irradiação do corpo total com uma baixa dosagem, ou uma combinação dos mesmos. Por exemplo, um pré-tratamento mini tipo Seattle consistindo de administração de fludarabina ou outro agente quimioterapêutico (30 mg / m² / dia × 3 dias), seguido por irradiação de corpo total (1 × 200 cGy / dia × 1 dia) e similares, pode ser mencionado.

[0065] Nas presentes concretizações, "transplante de células estaminais hematopoiéticas" pode incluir ambos transplante autólogo e transplante alogênico, mas é, de preferência, transplante de células estaminais hematopoiéticas alogênicas.

[0066] A presente invenção é descrita com Exemplos. Deve ser compreendido que o escopo da presente invenção não é limitado pelos Exemplos.

EXEMPLOS

[0067] Os testes clínicos foram realizados conforme descrito abaixo

1. Imunossupressores

[0068] Os seguintes quatro tipos de imunossupressores foram usados nos testes clínicos.

[0069] • Cloridrato de 2-amino-2-[4-(3-benziloxifeniltio)-2-clorofenil]etil-propano-1,3-diol (preparado como cápsulas contendo 0,5, 1, 2, 3, 4, ou 5 mg em termos de 2-amino-2-[4-(3-benziloxifeniltio)-2-clorofenil]etil-propano-1,3-diol))

[0070] • Metotrexato

[0071] • Ciclosporina A

[0072] • Tacrolimus

2. Pacientes

[0073] 23 pacientes participaram nos testes clínicos. Os perfis do

paciente são mostrados na Tabela 1.

Tabela 1

Paciente No.	Anos de idade	Sexo	Malignidade hematológica
1	50	Masculino	Mieloma múltiplo
2	39	Feminino	Leucemia linfocítica aguda
3	57	Feminino	Leucemia linfocítica aguda
4	60	Masculino	Síndrome de mielodisplasia
5	49	Feminino	Linfoma de células B
6	26	Masculino	Leucemia mieloide aguda
7	50	Feminino	Leucemia linfocítica aguda
8	55	Masculino	Síndrome de mielodisplasia
9	38	Feminino	Leucemia mieloide aguda
10	47	Masculino	Leucemia mieloide aguda
11	62	Masculino	Leucemia mielóide crônica
12	57	Feminino	Síndrome de mielodisplasia
13	35	Feminino	Leucemia linfocítica aguda
14	51	Masculino	Leucemia mieloide aguda
15	23	Masculino	Leucemia mielóide crônica
16	63	Masculino	Leucemia mieloide aguda
17	55	Feminino	Leucemia mieloide aguda
18	56	Feminino	Mielofibrose
19	51	Masculino	Leucemia mieloide aguda
20	55	Masculino	Leucemia mielóide crônica
21	60	Masculino	Linfoma não HodgkinHodgkin /doença de Hodgkin
22	35	Masculino	Linfoma não HodgkinHodgkin /doença de Hodgkin
23	50	Masculino	Leucemia mieloide crônica

3. Cronograma

[0074] Os testes clínicos foram efetuados de acordo com a seguinte tabela. Contudo, mudanças foram feitas apropriadamente dependendo da condição do paciente e similares.

[0075] A: Classificação (a partir do 50º dia ao -2º dia), Linha de base (o 1º dia)

[0076] B: Tratamento com cloridrato de 2-amino-2-[4- (3-benziloxifeniltio)-2-clorofenil]etil-propano-1,3-diol (a partir do 1º dia ao 111º dia)

[0077] B': Tratamento com outros imunossupressores (de acordo com padrões hospitalares, e similares)

[0078] C: Regime de condicionamento (a partir do 2º dia ao 10º dia)

[0079] D: Transplante de células estaminais hematopoiéticas alogênicas (o 11º dia)

[0080] E: Acompanhamento (a partir do 12º dia ao 376º dia), acompanhamento adicional (a partir do 377º dia)

4. Tratamento com um imunossupressor

[0081] Uma quantidade predeterminada de cloridrato de 2-amino-2-[4-(3-benziloxifeniltio)-2-clorofenil]etil-propano-1,3-diol foi administrada aos pacientes uma vez ao dia, bem como, outros imunossupressores foram administrados aos pacientes em uma tabela de dosagem e dosagem de acordo com os padrões hospitalares, e similares. A dosagem diária de cloridrato de 2-amino-2- [4- (3-benziloxifeniltio)-2-clorofenil]etil-propano-1,3-diol administrada a cada paciente (valor em termos de 2-amino-2-[4-(3-benziloxifeniltio)-2-clorofenil]etil-propano-1,3-diol, o mesmo é aplicado às descrições daqui por diante), o período de tempo de administração, e os tipos dos outros imunossupressores são mostrados na Tabela 2 (KRP: cloridrato de 2-amino-2-[4-(3-benziloxifeniltio) -2-clorofenil] etil-propano- 1,3-diol, MTX: metotrexato, CyA: ciclosporina A, e Tac: tacrolimus).

Tabela 2

Paciente No.	Imunossupressor	Período de tempo de administração de KRP
1	KRP 3 mg + MTX + CyA	34 dias
2	KRP 3 mg + MTX + CyA	108 dias
3	KRP 3 mg + MTX + CyA	107 dias
4	KRP 3 mg + MTX + CyA	35 dias
5	KRP 3 mg + MTX + CyA	111 dias
6	KRP 3 mg + MTX + CyA	107 dias
7	KRP 3 mg + MTX + CyA	98 dias
8	KRP 3 mg + MTX + CyA	111 dias
9	KRP 3 mg + MTX + CyA	86 dias
10	KRP 3 mg + MTX + CyA	111 dias
11	KRP 1 mg + MTX + CyA	111 dias
12	KRP 3 mg + MTX + Tac	79 dias
13	KRP 1 mg + MTX + CyA	43 dias
14	KRP 1 mg + MTX + CyA	111 dias
15	KRP 3 mg + MTX + Tac	111 dias
16	KRP 3 mg + MTX + Tac	117 dias
17	KRP 3 mg + MTX + Tac	111 dias
18	KRP 3 mg + MTX + Tac	111 dias
19	KRP 1 mg + MTX + CyA	24 dias
20	KRP 1 mg + MTX + CyA	111 dias
21	KRP 3 mg + MTX + Tac	62 dias
22	KRP 3 mg + MTX + Tac	107 dias
23	KRP 1 mg + MTX + CyA	111 dias

5. Resultados

[0082] As condições dos pacientes que suportam transplante de células estaminais hematopoiéticas alogênicas foram submetidos a um acompanhamento por um certo período de tempo. Os resultados são mostrados na Tabela 3. Na tabela, o período de acompanhamento, o número de dias de recorrência de malignidades hematológicas, e o

número de dias de morte representa o número de dias que passam do dia quando transplante de células estaminais hematopoiéticas alogênicas foi realizado. A taxa de sobrevivência e a taxa de recorrência foram calculadas de acordo com o método de Kaplan-Meier.

Tabela 3

Paciente No.	Malignidade hematológica	Imunossupressor	Período de administração de KRP	Período de acompanhamento	Sim / Não de recorrência de malignidade hematológica	Vivo / morto
1	Mieloma múltiplo	KRP 3 mg + MTX + CyA	34 dias	749 dias	Sim (749° dia)	Vivo
2	Leucemia linfocítica aguda	KRP 3 mg + MTX + CyA	108 dias	731 dias	Não	Vivo
3	Leucemia linfocítica aguda	KRP 3 mg + MTX + CyA	107 dias	734 dias	Não	Vivo
4	Síndrome de mielodisplasia	KRP 3 mg + MTX + CyA	35 dias	532 dias	Sim (287° dia)	Morto (532° dia)
5	Linfoma de células B	KRP 3 mg + MTX + CyA	111 dias	819 dias	Não	Vivo
6	Leucemia mieloide aguda	KRP 3 mg + MTX + CyA	107 dias	347 dias	Não	Vivo
7	Leucemia linfocítica aguda	KRP 3 mg + MTX + CyA	98 dias	727 dias	Não	Vivo
8	Síndrome de mielodisplasia	KRP 3 mg + MTX + CyA	111 dias	704 dias	Não	Vivo
9	Leucemia mieloide aguda	KRP 3 mg + MTX + CyA	86 dias	728 dias	Sim (102° dia)	Vivo
10	Leucemia mieloide aguda	KRP 3 mg + MTX + CyA	111 dias	876 dias	Sim (757° dia)	Morto (876° dia)

Pacien- te No.	Malignidade hematolôgi- ca	Imunossu- pressor	Período de ad- ministra- ção de KRP	Período de acompa- nhamento	Sim / Não de recorrência de maligni- dade hemato- lógica	Vivo / morto
11	Leucemia mielóide crô- nica	KRP 1 mg + MTX + CyA	111 dias	617 dias	Não	Vivo
12	Síndrome de mielodispla- sia	KRP 3 mg + MTX + Tac	79 dias	110 dias	Sim (110° dia)	Morto (110° dia)
13	Leucemia linfocítica aguda	KRP 1 mg + MTX + CyA	43 dias	326 dias	Sim (252° dia)	Morto (326° dia)
14	Leucemia mieloide aguda	KRP 1 mg + MTX + CyA	111 dias	669 dias	Não	Vivo
15	Leucemia mielóide crô- nica	KRP 3 mg + MTX + Tac	111 dias	554 dias	Não	Vivo
16	Leucemia mieloide aguda	KRP 3 mg + MTX + Tac	117 dias	375 dias	Não	Vivo
17	Leucemia mieloide aguda	KRP 3 mg + MTX + Tac	111 dias	246 dias	Sim (98° dia)	Vivo
18	Mielofibrose	KRP 3 mg + MTX + Tac	111 dias	310 dias	Sim (105° dia)	Morto (310° dia)
19	Leucemia mieloide aguda	KRP 1 mg + MTX + CyA	24 dias	99 dias	Sim (77° dia)	Vivo
20	Leucemia mielóide crô- nica	KRP 1 mg + MTX + CyA	111 dias	193 dias	Não	Vivo
21	Linfoma não Hodgkin /doença de Hodgkin	KRP 3 mg + MTX + Tac	62 dias	79 dias	Sim (49° dia)	Morto (79° dia)

Pacien- te No.	Malignidade hematológi- ca	Imunossu- pressor	Período de ad- ministra- ção de KRP	Período de acompa- nhamento	Sim / Não de recorrência de maligni- dade hemato- lógica	Vivo / morto
22	Linfoma não Hodgkin /doença de Hodgkin	KRP 3 mg + MTX + Tac	107 dias	264 dias	Sim (121º dia)	Morto (264º dia)
23	Leucemia mieloide crônica	KRP 1 mg + MTX + CyA	111 dias	264 dias	Não	Vivo

[0083] De acordo com "Transplante de célula hematopoiética no Japão, o ano fiscal de 2017, National Survey Report (the Japan Data Center for Hematopoietic Cell Transplantation / the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation)", a taxa de sobrevivência de pacientes um ano após transplante de células estaminais hematopoiéticas é 70,7%. Em adição, de acordo com "o ano fiscal de 2017, os Resultados de Transplante de células estaminais hematopoiéticas no Japão (the Japan Data Center for Hematopoietic Cell Transplantation)", a taxa de sobrevivência de pacientes um ano após transplante autólogo de células estaminais hematopoiéticas é 82,7%, e a taxa de sobrevivência de pacientes um ano após transplante de células estaminais hematopoiéticas alogênicas é 54,9 a 73,2%. Por outro lado, da Tabela 3, tem se tornado claro que no caso onde a preparação farmacêutica contendo 2-amino-2-[4-(3-benziloxifeniltio)-2-clorofenil]etil-propano-1,3-diol, ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, é administrada, a taxa de sobrevivência dos pacientes um ano após transplante de células estaminais hematopoiéticas alogênicas é 75%, e, por esta razão, a preparação farmacêutica contendo 2-amino-2-[4-(3-benziloxifeniltio)-2-clorofenil] etil-propano-1,3-diol, ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, pode melhorar a taxa de sobrevivência de pacientes submetidos a transplante de células estaminais hematopoiéticas.

[0084] É reportado que a taxa de recorrência de malignidades he-

matológicas após Transplante mieloblatoivo combinado com HLA varia de cerca de 25% a mais do que 60% (Curr Hematol Malig Rep. 2013 June; 8(2): 132 – 140). Por outro lado, a Tabela 3 mostra que no caso onde uma preparação farmacêutica contendo 2-amino-2-[4-(3-benziloxifeniltio)-2-clorofenil]etil-propano-1,3-diol, ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, é administrada, a taxa de recorrência de malignidade hematológica um ano após transplante de células estaminais hematopoiéticas alogênicas foi 40%.

[0085] A Tabela 4 mostra a taxa de recorrência de malignidades hematológicas e a taxa de sobrevivência de pacientes um ano após transplante de células estaminais hematopoiéticas alogênicas para cada das malignidades hematológicas.

Tabela 4

Malignidade hematológica	Número de pacientes	Taxa de recorrência	Taxa de sobrevivência
Leucemia mieloide aguda	7 pacientes	43%	100%
Leucemia linfocítica aguda	4 pacientes	25%	75%
Síndrome de mielodisplasia	3 pacientes	67%	67%
Leucemia mieloide crônica	4 pacientes	0%	100%
Mieloma múltiplo	1 paciente	0%	100%
Linfoma de células B	1 paciente	0%	100%
Mielofibrose	1 paciente	100%	0%
Linfoma não Hodgkin /doença de Hodgkin	2 pacientes	100%	0%

[0086] De acordo com "o ano fiscal de 2017, Os Resultados de Transplante de células estaminais hematopoiéticas no Japão" acima mencionados, a taxa de sobrevivência dos pacientes um ano após transplante de células estaminais hematopoiéticas alogênicas é 54,9 a 73,2%. Por outro lado, a Tabela 4 mostra que no caso onde uma preparação farmacêutica contendo 2-amino-2-[4-(3-benziloxifeniltio)-2-clorofenil]etil-propano-1,3-diol, ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, é administrada, em pacientes com leucemia mieloide agu-

da e leucemia linfocítica aguda, as taxas de sobrevivência dos pacientes um ano após transplante de células estaminais hematopoiéticas alogênicas são 100% e 75%, respectivamente, e, por esta razão, tem se tornado claro que as preparações farmacêuticas contendo 2-amino-2-[4-(3-benziloxifeniltio)-2-clorofenil]etil-propano-1,3-diol, ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, melhoram a taxa de sobrevivência de pacientes com leucemia mieloide aguda e leucemia linfocítica aguda.

[0087] A Tabela 5 mostra a taxa de recorrência de malignidades hematológicas e a taxa de sobrevivência dos pacientes a um ano após transplante de células estaminais hematopoiéticas alogênicas de acordo com cada dos períodos de administração da preparação farmacêutica contendo 2-amino-2-[4-(3-benziloxifeniltio)-2-clorofenil]etil-propano-1,3-diol, ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo.

Tabela 5

Período de administração	Número de pacientes	Taxa de recorrência	Taxa de sobrevivência
100 dias ou mais	15 pacientes	20%	84%
80 dias ou mais	17 pacientes	24%	86%
60 dias ou mais	19 pacientes	32%	77%

[0088] De acordo com o "ano fiscal de 2017, os Resultados de Transplante de células estaminais hematopoiéticas no Japão "acima mencionados, a taxa de sobrevivência dos pacientes um ano após transplante de células estaminais hematopoiéticas alogênicas é 54,9 a 73,2%. Por outro lado, a Tabela 5 mostra que no caso onde uma preparação farmacêutica contendo 2-amino-2-[4-(3-benziloxifeniltio)-2-clorofenil]etil-propano-1,3-diol, ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, é administrada por 100 dias ou mais, por 80 dias ou mais, ou por 60 dias ou mais, as taxas de sobrevivência dos pacientes um ano após transplante de células estaminais hematopoiéticas alogênicas são 84%, 86%, e 77%, respectivamente, e, por esta razão, tem se

tornado claro que as preparações farmacêuticas contendo 2-amino-2-[4-(3-benziloxifeniltio)-2-clorofenil]etil-propano-1,3-diol, ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, melhoram a taxa de sobrevivência de pacientes submetidos a transplante de células estaminais hematopoiéticas.

[0089] Em adição, conforme descrito acima, é reportado que a taxa de recorrência de malignidades hematológicas após transplante mieloblástico combinado com HLA é cerca de 25% a mais de 60%. Por outro lado, a Tabela 5 mostra que no caso onde uma preparação farmacêutica contendo 2-amino-2-[4-(3-benziloxifeniltio)-2-clorofenil]etil-propano-1,3-diol, ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, é administrada por 100 dias ou mais, ou por 80 dias ou mais, as taxas de recorrência de malignidades hematológicas dos pacientes um ano após transplante de células estaminais hematopoiéticas alogênicas são 20% e 24%, respectivamente, e, por esta razão, tem também se tornado claro que as preparações farmacêuticas acima mencionadas suprimem a recorrência de malignidades hematológicas nos pacientes submetidos a transplante de células estaminais hematopoiéticas.

[0090] A Tabela 6 mostra as taxas de recorrência de malignidades hematológicas e taxas de sobrevivência de pacientes um ano após transplante de células estaminais hematopoiéticas alogênicas por cada dos imunossuppressores.

Tabela 6

Imunossupressor	Número de pacientes	Taxa de recorrência	Taxa de sobrevivência
KRP 3 mg + MTX + CyA	10 pacientes	20%	100%
KRP 1 mg + MTX + CyA	6 pacientes	38%	67%
KRP 3 mg + MTX + Tac	7 pacientes	71%	36%

[0091] De acordo com o "ano fiscal de 2017, os Resultados de Transplantes de células estaminais hematopoiéticas no Japão" acima mencionados, a taxa de sobrevivência dos pacientes um ano após

transplantes de células estaminais hematopoiéticas alogênicas é 54,9 a 73,2%. Por outro lado, a Tabela 6 mostra que no caso onde uma preparação farmacêutica contendo 3 mg de 2-amino-2-[4-(3-benziloxifeniltio)-2-clorofenil]etil-propano-1,3-diol, ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, metotrexato e ciclosporina A são administrados em combinação com os imunossuppressores, a taxa de sobrevivência dos pacientes um ano após transplante de células estaminais hematopoiéticas alogênicas é 100%, e, por esta razão, tem se tornado claro que os imunossuppressores melhoram a taxa de sobrevivência de pacientes submetidos a transplante de células estaminais hematopoiéticas.

[0092] Em adição, conforme descrito acima, é reportado que a taxa de recorrência de malignidades hematológicas após transplante mieloblástico combinado com HLA é cerca de 25% a mais de 60%. Por outro lado, a Tabela 6 mostra que no caso onde uma preparação farmacêutica contendo 3 mg de 2-amino-2-[4-(3-benziloxifeniltio)-2-clorofenil]etil-propano-1,3-diol, ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, metotrexato e ciclosporina A são administrados em combinação com os imunossuppressores, a taxa de recorrência de malignidades hematológicas dos pacientes uma ano após transplante de células estaminais hematopoiéticas alogênicas é 20%, e por esta razão, tem também se tornado claro que os imunossuppressores acima mencionados suprimem a recorrência de malignidades hematológicas nos pacientes submetidos a transplante de células estaminais hematopoiéticas.

Aplicabilidade Industrial

[0093] De acordo com a presente invenção, em pacientes que foram submetidos a transplante de células estaminais hematopoiéticas para o tratamento de malignidades hematológicas, é possível inibir a recorrência de malignidades hematológicas, e também para melhorar

a taxa de sobrevivência. Por esta razão, novas opções de tratamento para o tratamento de malignidades hematológicas podem ser fornecidas.

REIVINDICAÇÕES

1. Preparação farmacêutica, que inibe recorrência de malignidades hematológicas em pacientes, que foram submetidos a transplante de células estaminais hematopoiéticas para o tratamento de malignidades hematológicas, caracterizada pelo fato de que compreende 2-amino-2-[4-(3-benziloxifeniltio)-2-clorofenil] etil-propano-1,3-diol, ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, como um ingrediente ativo.

2. Preparação farmacêutica, que melhora as taxas de sobrevivência em pacientes, que foram submetidos a transplante de células estaminais hematopoiéticas para tratamento de malignidades hematológicas, caracterizada pelo fato de que compreende 2-amino-2-[4-(3-benziloxifeniltio)-2-clorofenil] etil-propano-1,3-diol, ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, como um ingrediente ativo.

3. Preparação farmacêutica, de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizada pelo fato de que é usada junto com um ou mais outros imunossuppressores.

4. Preparação farmacêutica, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, caracterizada pelo fato de que uma dosagem de 2-amino-2-[4-(3-benziloxifeniltio)-2-clorofenil] etil-propano-1,3-diol, ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, é 1 a 3 mg/dia em termos de 2-amino-2-[4-(3-benziloxifeniltio)-2-clorofenil]etil-propano-1,3-diol.

5. Preparação farmacêutica, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, caracterizada pelo fato de que a malignidade hematológica é leucemia mielóide aguda ou leucemia linfocítica aguda.

6. Preparação farmacêutica, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, caracterizada pelo fato de que é usada para um paciente por 80 dias ou mais.

7. Preparação farmacêutica, de acordo com qualquer uma

das reivindicações 1 a 6, caracterizada pelo fato de que a dosagem de 2-amino-2-[4-(3-benziloxifeniltio)-2-clorofenil]etil-propano-1,3-diol, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, é 3 mg/dia em termos de 2-amino-2-[4-(3-benziloxifeniltio)-2-clorofenil]etil-propano-1,3-diol, e é usada junto com metotrexato e ciclosporina A.

8. Uso de 2-amino-2-[4-(3-benziloxifeniltio)-2-clorofenil]etil-propano-1,3-diol, ou de um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que é para fabricação de uma preparação farmacêutica para inibir a recorrência de malignidades hematológicas em pacientes que foram submetidos a transplante de células estaminais hematopoiéticas para o tratamento de malignidades hematológicas.

9. Uso de 2-amino-2-[4-(3-benziloxifeniltio)-2-clorofenil]etil-propano-1,3-diol, ou de um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que é para fabricação de uma preparação farmacêutica para melhorar a taxa de sobrevivência de pacientes, que foram submetidos a transplante de células estaminais hematopoiéticas para tratamento de malignidades hematológicas.

10. Uso, de acordo com a reivindicação 8 ou 9, caracterizado pelo fato de que a referida preparação farmacêutica é usada junto com um ou mais outros imunossuppressores.

11. Uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações 8 a 10, caracterizado pelo fato de que a dosagem de 2-amino-2-[4-(3-benziloxifeniltio)-2-clorofenil]etil-propano-1,3-diol, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, é 1 a 3 mg/dia em termos de 2-amino-2-[4-(3-benziloxifeniltio)-2-clorofenil]etil-propano-1,3-diol.

12. Uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações 8 a 11, caracterizado pelo fato de que a malignidade hematológica é leucemia mieloide aguda ou leucemia linfocítica aguda.

13. Uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações 8

a 12, caracterizado pelo fato de que a referida preparação farmacêutica é usada para um paciente por 80 dias ou mais.

14. Uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações 8 a 13, caracterizado pelo fato de que a dosagem de 2-amino-2-[4-(3-benziloxifeniltio)-2-clorofenil]etil-propano-1,3-diol, ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, é 3 mg/dia em termos de 2-amino-2-[4-(3-benziloxifeniltio)-2-clorofenil]etil-propano-1,3-diol, e é usado junto com metotrexato e ciclosporina A.

15. Uso de 2-amino-2-[4-(3-benziloxifeniltio)-2-clorofenil]etil-propano-1,3-diol, ou de um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que é para fabricação de uma preparação farmacêutica para inibir a recorrência de malignidades hematológicas em pacientes que foram submetidos a transplante de células estaminais hematopoiéticas para o tratamento de malignidades hematológicas.

16. Uso de 2-amino-2-[4-(3-benziloxifeniltio)-2-clorofenil]etil-propano-1,3-diol, ou de um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que é para fabricação de uma preparação farmacêutica para melhorar as taxas de sobrevivência de pacientes que foram submetidos a transplante de células estaminais hematopoiéticas para o tratamento de malignidades hematológicas.

17. Uso, de acordo com a reivindicação 15 ou 16, caracterizado pelo fato de que a preparação farmacêutica compreendendo 2-amino-2-[4-(3-benziloxifeniltio)-2-clorofenil]etil-propano-1,3-diol, ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, é administrada com um ou mais outros imunossuppressores.

18. Uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações 15 a 17, caracterizado pelo fato de que a dosagem de 2-amino-2-[4-(3-benziloxifeniltio)-2-clorofenil]etil-propano-1,3-diol, ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, é 1 a 3 mg/dia em termos de 2-amino-

2-[4-(3-benziloxifeniltio)-2-clorofenil]etil-propano-1,3-diol.

19. Uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações 15 a 18, caracterizado pelo fato de que a malignidade hematológica é leucemia mieloide aguda ou leucemia linfocítica aguda.

20. Uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações 15 a 19, caracterizado pelo fato de que o tratamento é efetuado para um paciente por 80 dias ou mais.

21. Uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações 15 a 20, caracterizado pelo fato de que a dosagem de 2-amino-2-[4-(3-benziloxifeniltio)-2-clorofenil]etil-propano-1,3-diol, ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, é 3 mg/dia em termos de 2-amino-2-[4-(3-benziloxifeniltio)-2-clorofenil]etil-propano-1,3-diol, e é usado junto com metotrexato e ciclosporina A.

22. Uso de 2-amino-2-[4-(3-benziloxifeniltio)-2-clorofenil]etil-propano-1,3-diol, ou de um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de que é para fabricação de uma preparação farmacêutica para tratamento de neoplasias hematológicas em pacientes submetidos a transplante de células-tronco hematopoiéticas.

23. Uso, de acordo com a reivindicação 22, caracterizado pelo fato de que a referida preparação farmacêutica melhora as taxas de sobrevivência dos pacientes, que foram submetidos a transplante de células-tronco hematopoiéticas para o tratamento de doenças hematológicas malignas.

24. Uso, de acordo com a reivindicação 22 ou 23, caracterizado pelo fato de que uma dosagem de 2-amino-2-[4-(3-benziloxifeniltio)-2-clorofenil]etil-propano-1,3-diol, ou um sal farmacêuticamente aceitável deste, é de 0,1 a 30 mg/dia, de preferência 0,5 a 30 mg/dia em termos de 2-amino-2-[4-(3-benziloxifeniltio)-2-clorofenil]etil-propano-1,3-diol.

25. Uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações 22 a 24, caracterizado pelo fato de que uma dosagem de 2-amino-2-[4- (3-benziloxifeniltio)-2-clorofenil] etil-propano-1,3-diol, ou um seu sal farmaceuticamente aceitável é 1 a 3 mg/dia em termos de 2-amino-2-[4- (3-benziloxifeniltio)-2-clorofenil] etil-propano-1,3-diol.

26. Uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações 22 a 25, caracterizado pelo fato de que uma dosagem de 2-amino-2-[4- (3-benziloxifeniltio) -2-clorofenil] etil-propano-1,3-diol, ou um seu sal farmaceuticamente aceitável é de 3 mg/dia em termos de 2-amino-2-[4- (3-benziloxifeniltio) -2-clorofenil] etil-propano-1,3-diol.

27. Uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações 22 a 26, caracterizado pelo fato de que a malignidade hematológica é leucemia mieloide aguda ou leucemia linfocítica aguda.

28. Uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações 22 a 27, caracterizado pelo fato de que é usado para um paciente por 80 dias ou mais.

29. Uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações 22 a 28, caracterizado pelo fato de que a referida preparação farmacêutica é usada em conjunto com metotrexato e ciclosporina A.

30. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 22 a 29, caracterizado pelo fato de que a dosagem de 2 -amino-2- [4- (3-benziloxifeniltio) -2-clorofenil] etil-propano-1,3-diol, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, é 3 mg/dia em termos de 2-amino-2- [4- (3-benziloxifeniltio) -2-clorofenil] etil-propano-1,3-diol, e é utilizado em conjunto com metotrexato e ciclosporina A.

31. Uso, de acordo com a reivindicação 30, caracterizado pelo fato de que a ciclosporina A é administrada por via intravenosa ou oral em uma dosagem inicial de 2,5 mg/kg, por exemplo, ao longo de 2 horas a cada 12 horas e o metotrexato é administrado por via intravenosa ou oral em uma dosagem inicial de 10 mg/kg.

32. Uso, de acordo com de acordo com a reivindicação 30 ou 31, caracterizado pelo fato de que a administração de ciclosporina A é iniciada no 8º dia a partir do início da administração da preparação farmacêutica contendo ácido 2-amino-2- [4- (3- benziloxifeniltio) -2-clorofenil] etil-propano-1,3-diol ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, e 3 dias antes do transplante de células-tronco hematopoiéticas.

33. Uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações 22-32, caracterizado pelo fato de que a referida preparação farmacêutica inibe a recorrência de doenças hematológicas malignas em pacientes que foram submetidos a transplante de células-tronco hematopoiéticas para o tratamento de doenças hematológicas.

34. Uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações 22 a 33, caracterizado pelo fato de que o regime de condicionamento é realizado antes do transplante de células-tronco hematopoiética.

35. Uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações 22 a 34, caracterizado pelo fato de que o referido transplante de células-tronco hematopoiéticas é o transplante alogênico de células-tronco hematopoiéticas.

36. Invenção, caracterizada por qualquer uma de suas modalidades ou categorias de reivindicação englobadas pela matéria inicialmente revelada no pedido de patente ou em seus exemplos aqui apresentados.

RESUMO

Patente de Invenção: **"PREPARAÇÃO FARMACÊUTICA, E USOS DE 2-AMINO-2-[4-(3-BENZILOXIFENILTIO)-2-CLOROFENIL]ETIL-PROPANO-1,3-DIOL, OU UM SAL FARMACEUTICAMENTE ACEITÁVEL DO MESMO"**.

A presente invenção se refere a uma preparação farmacêutica que inibe recorrência de malignidades hematológicas e/ou melhora as taxas de sobrevivência, em pacientes que foram submetidos a transplante de células estaminais hematopoiéticas para o tratamento de malignidades hematológicas, que contém 2-amino-2-[4-(3-benziloxifeniltio)-2-clorofenil]etil-propano-1,3-diol, ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, como um ingrediente ativo.