



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 362 489**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/145** (2006.01)

**A61K 31/436** (2006.01)

**A61K 31/519** (2006.01)

**A61K 38/00** (2006.01)

**A61K 45/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA REVISADA

T4

96 Número de solicitud europea: **05766305 .6**

96 Fecha de presentación : **15.07.2005**

97 Número de publicación de la solicitud: **1772145**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **11.04.2007**

54

Título: **Método para usar eficazmente un medicamento y método concerniente a la prevención de efectos secundarios.**

30

Prioridad: **16.07.2004 JP 2004-209591**  
**02.03.2005 JP 2005-56875**

45

Fecha de publicación de la mención y de la traducción de patente europea: **06.07.2011**

45

Fecha de la publicación de la mención de la traducción revisada BOPI: **06.10.2011**

45

Fecha de publicación de la traducción revisada de patente europea: **06.10.2011**

73

Titular/es: **KYORIN PHARMACEUTICAL Co., Ltd.**  
**5, Kandasurugadai 2-chome**  
**Chiyoda-ku, Tokyo 101-8311, JP**

72

Inventor/es: **Kudou, Shinji;**  
**Kuriyama, Kazuhiko y**  
**Yasue, Tokutarou**

74

Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 362 489 T4

## DESCRIPCIÓN

Método para usar eficazmente un medicamento y método concerniente a la prevención de efectos secundarios.

5 **Campo técnico**

La presente invención se refiere a medicamentos que comprenden un compuesto de sulfuro de diarilo o éter de diarilo, con una estructura de 2-amino-1,3-propanodiol, que tiene como actividad la reducción de los linfocitos de la circulación periférica, en combinación con un agente inmunosupresor y/o un agente antiinflamatorio, así como a métodos que determinan la expresión eficaz de la actividad inmunosupresora o la actividad antiinflamatoria, reduciendo también la expresión de efectos secundarios.

El desarrollo de un método para suprimir la respuesta inmunológica es muy importante para evitar la respuesta de rechazo en el trasplante de órganos o células, así como para tratar y prevenir diversas enfermedades autoinmunes. Los compuestos utilizados convencionalmente para suprimir la respuesta inmunológica se basan en alguno de los dos mecanismos de acción siguientes: (1) ataque de una célula inmunológica específica, para retirar esa célula del sistema inmunológico, o (2) inhibición de la capacidad de una célula inmunológica para responder a una citoquina, reduciendo de este modo el número de células que intervienen en la respuesta inmunológica. A medida que disminuye el número de células con capacidad de respuesta, el sistema inmunológico queda incapacitado para generar una reacción normal de respuesta, de manera que se suprime la respuesta inmunológica.

De forma más específica, el grupo de compuestos basados en el primer mecanismo de acción inhibirá la síntesis de nucleótidos en las células inmunológicas, deteniendo el metabolismo y la actividad inmunológica de las células. Este grupo incluye azatioprina (documento 1, no correspondiente a una patente), mizoribina (documento 2, no correspondiente a una patente), ácido micofenólico (abreviado en lo sucesivo también como "MPA", documento 3, no correspondiente a una patente), brequinar sódico (documento 4, no correspondiente a una patente), leflunomida, y metotrexato. Sin embargo, estos compuestos tienen el problema de que pueden provocar efectos secundarios tóxicos.

El grupo de compuestos basados en el segundo mecanismo de acción incluye ciclosporina A (abreviada en lo sucesivo también como "CsA"), tacrolimo (abreviado también en lo sucesivo como "FK506"), y rapamicina (documento 5, no correspondiente a una patente), y similares. Estos compuestos inhibirán la síntesis de citoquinas tales como IL-2 para, de este modo, inactivar la inducción de proliferación y diferenciación de células efectoras, e inhibir la respuesta inmunológica. Por otra parte, rapamicina bloquea la actuación de una señal de citoquina sobre una célula inmunológica.

Con el fin de atenuar los efectos secundarios asociados con los agentes inmunosupresores individuales, se han llevado a cabo terapias que utilizan CsA o FK506, junto con otro agente inmunosupresor tal como azatioprina o mizoribina o esteroides (documento 6, no correspondiente a una patente), (documento 7, no correspondiente a una patente), o esteroides; no obstante, no siempre exhiben un efecto inmunosupresor suficiente sin representar efectos secundarios tóxicos.

En cuanto a un derivado de amino-propanodiol con actividad inmunosupresora, se conoce el efecto de combinación de FTY720 y el inhibidor de calcineurina (documento 1, correspondiente a una patente). Sin embargo, es importante desarrollar nuevos agentes que mejoren la expresión de la acción o reduzcan los efectos secundarios.

[Documento 1, no correspondiente a una patente] *Nature*, 183: 1682 (1959).

[Documento 2, no correspondiente a una patente] *J. Clin. Invest.*, 87:940 (1991).

[Documento 3, no correspondiente a una patente] *Pharm. Res.*, 7: 161 (1990).

[Documento 4, no correspondiente a una patente] *Transplantation*, 53: 303 (1992).

[Documento 5, no correspondiente a una patente] *N. Eng. J. Med.*, 321: 1725 (1989); *Transplant. Proc.*, 23: 2977 (1991).

[Documento 6, no correspondiente a una patente] *Transplant. Proc.*, 17: 1222 (1985).

[Documento 7, no correspondiente a una patente] *Clin. Transplant.*, 4: 191 (1990).

[Documento 1, correspondiente a una patente] Publicación de Patente Japonesa Abierta a Inspección Pública Nº Hei 11-80026.

**Descripción de la invención****Problema que debe resolver la invención**

5 Un objeto de la presente invención es ofrecer un método para evocar eficazmente el efecto de un agente inmunosupresor o un agente antiinflamatorio, es decir, actividad inmunosupresora o actividad antiinflamatoria, a su máximo nivel, reduciendo al mismo tiempo los efectos secundarios del agente inmunosupresor o del agente antiinflamatorio mediante el uso combinado de un agente inmunosupresor o un agente antiinflamatorio conocido en la técnica que, en sí mismo, presenta baja toxicidad y se puede utilizar de forma segura y sin la aparición de efectos secundarios.

10

**Medios para resolver el problema**

15 Los inventores de la presente invención han encontrado que el uso de un compuesto de sulfuro de diarilo o éter de diarilo, dotado de una estructura de 2-amino-1,3-propanodiol, cuya actividad conduce a reducir los linfocitos presentes en la circulación periférica, en combinación con otro agente inmunosupresor o agente antiinflamatorio, permite la expresión efectiva de la actividad inmunosupresora o de la actividad antiinflamatoria del agente combinado, y que es posible disminuir los efectos secundarios gracias a la reducción hasta una cantidad que es suficiente para expresar el efecto del agente combinado y, por último, desarrollaron la presente invención.

20

De forma específica, la presente invención se refiere a:

1) Un medicamento que comprende un compuesto de sulfuro de diarilo o éter de diarilo, dotado de una estructura de 1-amino-1,3-propanodiol, que tiene la actividad de reducir los linfocitos presentes en la circulación periférica, en combinación con un agente inmunosupresor y/o un agente antiinflamatorio,

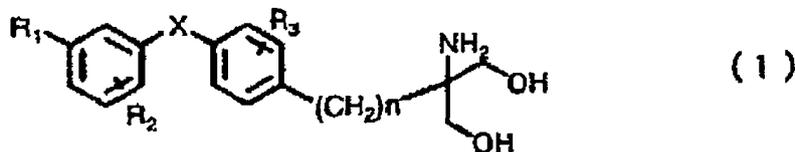
25

2) El medicamento según el anterior punto 1), en donde el compuesto de sulfuro de diarilo o éter de diarilo dotado de una estructura de 2-amino-1,3-propanodiol, que tiene la actividad de reducir los linfocitos presentes en la circulación periférica, es un compuesto representado por la fórmula general (1):

30

[Fórmula química 1]

35



40

45 en donde, R<sub>1</sub> significa un átomo de halógeno, un grupo trihalo-metilo, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo inferior que tiene 1 a 7 átomos de carbono, un grupo fenilo opcionalmente sustituido, un grupo aralquilo, un grupo alcoxi inferior con 1 a 4 átomos de carbono, un grupo trifluorometiloxi, un grupo fenoxi, un grupo ciclohexilmetiloxi, un grupo aralquilo opcionalmente sustituido, un grupo piridilmetiloxi, un grupo cinamiloxi, un grupo naftilmetiloxi, un grupo fenoxtimeto, un grupo hidroximetilo, un grupo hidroxietilo, un grupo alquiltio inferior con 1 a 4 átomos de carbono, un grupo alquilsulfinito inferior con 1 a 4 átomos de carbono, un grupo bencilio, un grupo acetilo, un grupo nitro, o un grupo ciano; R<sub>2</sub> significa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo trihalo-metilo, un grupo alcoxi inferior con 1 a 4 átomos de carbono, un grupo alquilo inferior con 1 a 7 átomos de carbono, un grupo fenilo o un grupo benciloxi; R<sub>3</sub> significa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo trifluorometilo, un grupo alcoxi inferior con 1 a 4 átomos de carbono, un grupo hidroxilo, un grupo benciloxi, un grupo alquilo inferior con 1 a 7 átomos de carbono, un grupo fenilo, un grupo alcoxi-metilo inferior con 1 a 4 átomos de carbono, o un grupo alquiltio inferior con 1 a 4 átomos de carbono; X significa O, S, SO o SO<sub>2</sub>, y n significa un número entero de 1 a 4, o sus sales e hidratos farmacéuticamente aceptables;

55

3) El medicamento según el anterior punto 2), en donde el compuesto representado por la fórmula general (1) es 2-amino-2-[4-(3-benciloxi-feniltio)-2-clorofenil]-etil-1,3-propanodiol;

60

4) El medicamento según el anterior punto 2), en donde el compuesto representado por la fórmula general (1) es hidrocloreto de 2-amino-2-[4-(3-benciloxi-feniltio)-2-clorofenil]-etil-1,3-propanodiol;

5) El medicamento según el anterior punto 1), en donde el agente inmunosupresor es un inhibidor de calcineurina;

65

6) El agente inmunosupresor según el anterior punto 5), en donde el inhibidor de calcineurina es ciclosporina A o tacrolimo;

7) El medicamento según el anterior punto 1), en donde el agente inmunosupresor de metotrexato o ácido micofenólico, o micofenolato de mofetilo, y

8) Un método para prevenir la expresión de efectos secundarios mediante la aplicación de un medicamento que comprende un compuesto de sulfuro de diarilo o éter de diarilo, dotado de una estructura de 2-amino-1,3-propanodiol, que tiene la actividad de reducir los linfocitos presentes en la circulación periférica, en combinación con un agente inmunosupresor y/o un agente antiinflamatorio, potenciando de esta forma mutuamente la eficacia de estos agentes y reduciendo las cantidades de uso.

10

### Efecto de la invención

Aunque el compuesto de sulfuro de diarilo o de éter de diarilo, dotado de una estructura de 2-amino-1,3-propanodiol, con capacidad para reducir los linfocitos presentes en la circulación periférica, ejerce por sí mismo un excelente efecto inmunosupresor, el uso combinado con CsA o FK506, que es un inhibidor de calcineurina, refuerza mutuamente los efectos inmunosupresores de estos agentes. Como consecuencia, se puede reducir la cantidad utilizada del inhibidor de calcineurina y es posible renunciar a la limitación de la aplicación clínica debida a toxicidad renal o toxicidad hepática de CsA o FK506, de manera que se ofrece un método terapéutico seguro y eficaz. Así mismo, el uso combinado con ácido micofenólico (MPA), que tiene como actividad la inhibición de la síntesis de nucleósidos para detener el metabolismo y la actividad inmunológica de las células inmunitarias, permite reforzar mutuamente los efectos inmunosupresores de ambos agentes. Esto, a su vez, reduce la cantidad utilizada de MPA y evita la expresión de síntomas digestivos tales como diarrea o náuseas, pancitopenia o neutropenia, infección secundaria, o linfoma, y proporciona una terapia segura y satisfactoria. Adicionalmente, lo mismo es aplicable también al uso del compuesto de la presente invención en combinación con metotrexato, que es un agente de primera línea en la terapia de la artritis reumatoide. En otras palabras, el compuesto de sulfuro de diarilo o éter de diarilo, dotado de una estructura de 2-amino-1,3-propanodiol, y cuya actividad consiste en reducir los linfocitos presentes en la circulación periférica, muestra por sí mismo un efecto excelente sobre la supresión de la incidencia de la artritis en un modelo de artritis causada por un adyuvante; sin embargo, cuando se utiliza en combinación con metotrexato, se potencian mutuamente sus efectos y es posible suprimir la progresión de la artritis con cantidades menores de estos agentes. Metotrexato provoca potentes efectos secundarios, de manera que en el tratamiento de la artritis reumatoide se utiliza una terapia de pulsos de bajo nivel. Sin embargo, según el método de la presente solicitud, es posible reducir la dosis de metotrexato, ofreciendo de este modo un método terapéutico seguro capaz de evitar los efectos secundarios. En resumen, dado que metotrexato expresa su efecto con una cantidad reducida, el agente se puede utilizar de forma segura durante un periodo de tiempo prolongado, con lo que cabe esperar una supresión sostenida y eficaz de la progresión y recurrencia de la artritis reumatoide.

### Breve explicación de los dibujos

Figura 1. Gráfico que muestra el efecto del uso único de KNF-299 en la artritis inducida por adyuvante en la rata:

◆: Control normal;

◇: Control del adyuvante;

■: KNF-299, 0,03 mg/kg, vía oral;

□: KNF-299, 0,1 mg/kg, vía oral.

50

Figura 2. Gráfico que muestra el efecto del uso único de metotrexato (MTX) en la artritis inducida por adyuvante en la rata.

●: control de adyuvante;

□: control normal;

△: MTX, 0,03 mg/kg;

◇: MTX, 0,1 mg/kg.

60

Figura 3. Gráfico que muestra el efecto del uso combinado de KNF-299 y MTX sobre la artritis inducida por adyuvante en la rata.

○: control de adyuvante;

△: KNF-299, 0,01 mg/kg;

65

□: MTX, 0,025 mg/kg;

◇: MTX, 0,05 mg/kg

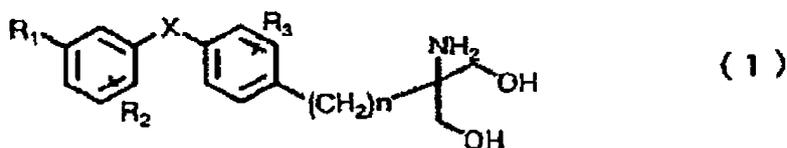
5 ■: KNF-299 (0,01 mg/kg) + MTX (0,025 mg/kg);

◆: KNF-299 (0,01 mg/kg) + MTX (0,05 mg/kg).

## 10 Forma óptima de llevar a cabo la invención

El compuesto de sulfuro de diarilo o éter de diarilo con una estructura de 2-amino-1,3-propanodiol, con la actividad de reducir los linfocitos presentes en la circulación periférica de la presente invención, es un compuesto representado por la fórmula general (1):

[Fórmula química 2]



25 en donde  $R_1$  significa un átomo de halógeno, un grupo de trihalo-metilo, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo inferior con 1 a 7 átomos de carbono, un grupo fenilo opcionalmente sustituido, un grupo aralquilo, un grupo alcoxi inferior con 1 a 4 átomos de carbono, un grupo trifluorometiloxi, un grupo fenoxi, un grupo ciclohexilmetiloxi, un grupo aralquilo opcionalmente sustituido, un grupo piridilmetiloxi, un grupo cinamiloxi, un grupo naftilmetiloxi, un grupo fenoximetilo, un grupo hidroximetilo, un grupo hidroxietilo, un grupo alquiltio inferior con 1 a 4 átomos de carbono, un grupo alquilsulfinilo inferior con 1 a 4 átomos de carbono, un grupo alquilsulfonilo inferior con 1 a 4 átomos de carbono, un grupo benciltio, un grupo acetilo, un grupo nitro o un grupo ciano;  $R_2$  significa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo trihalo-metilo, un grupo alcoxi inferior con 1 a 4 átomos de carbono, un grupo alquilo inferior con 1 a 7 átomos de carbono, un grupo fenetilo o un grupo benciloxi;  $R_3$  significa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo trihalo-metilo, un grupo alcoxi inferior con 1 a 4 átomos de carbono, un grupo hidroxilo, un grupo benciloxi, un grupo alquilo inferior con 1 a 7 átomos de carbono, un grupo fenilo, un grupo alcoxi-metilo inferior con 1 a 4 átomos de carbono, o un grupo alquiltio inferior con 1 a 4 átomos de carbono; X significa O, S, SO o  $SO_2$ , y n significa un número entero de 1 a 4, o sus sales e hidratos farmacéuticamente aceptables.

40 Como ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables del compuesto representado por la fórmula general (1) se pueden citar la sal del ácido clorhídrico, la sal de ácido bromhídrico, la sal de ácido acético, la sal de ácido trifluoroacético, la sal del ácido metano-sulfónico, la sal del ácido cítrico, la sal del ácido tartárico y sales por adición de ácido similares.

45 En la fórmula general (1) de la presente invención, “átomo de halógeno” significa átomo de flúor, átomo de cloro, átomo de bromo o átomo de yodo; “grupo trihalo-metilo” significa un grupo trifluorometilo o grupo triclorometilo; “grupo alquilo inferior con 1 a 7 átomos de carbono” incluye hidrocarburos de cadena lineal o ramificada, con 1 a 7 átomos de carbono, tales como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, terc.-butilo, pentilo, hexilo, heptilo y similares. “Grupo fenoxi opcionalmente sustituido” incluye aquellos grupos que tienen en una posición determinada de un anillo de benceno un átomo de halógeno tal como un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo o un átomo de yodo, un grupo trifluorometilo, un grupo alquilo inferior con 1 a 4 átomos de carbono, y un grupo alcoxi inferior con 1 a 4 átomos de carbono. La expresión “grupo aralquilo” usada en “grupo aralquilo” y “grupo aralquilo” significa un grupo bencilo, un grupo difenil-metilo, un grupo fenetilo o un grupo fenil-propilo. La expresión “grupo alquilo inferior” por “grupo alcoxi inferior con 1 a 4 átomos de carbono”, “grupo alquiltio inferior con 1 a 4 átomos de carbono”, “grupo alquilsulfinilo inferior con 1 a 4 átomos de carbono”, y “grupo alquilsulfonilo inferior con 1 a 4 átomos de carbono” significa un hidrocarburo de cadena lineal o ramificada, que tiene 1 a 4 átomos de carbono, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo y similares, y “grupo aralquilo opcionalmente sustituido” incluye los grupos que tienen, en una posición determinada de un anillo de benceno, un átomo de halógeno tal como un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo o un átomo de yodo, un grupo trifluorometilo, un grupo alquilo inferior con 1 a 4 átomos de carbono, y un grupo alcoxi inferior con 1 a 4 átomos de carbono.

60 De manera más específica, se pueden citar como ejemplo el 2-amino-2-[4-(3-benciloxi-feniltio)-2-clorofenil]-etil-1,3-propanodiol, o su sal de ácido clorhídrico.

65 El compuesto representado por la fórmula general (1) de la presente invención se describe, por ejemplo, en los documentos WO 03/029184 y WO 03/029205, y se puede producir por un método descrito en estas publicaciones.

La presente invención ejerce su efecto en el uso combinado con un agente inmunosupresor y/o un agente con actividad antiinflamatoria. El agente inmunosupresor de la presente invención excluye un compuesto de sulfuro de diarilo o éter de diarilo, con una estructura de 2-amino-1,3-propanodiol, con la actividad de reducir los linfocitos presentes en la circulación periférica.

Como agente que se puede utilizar en combinación, se pueden citar como ejemplos los agentes inmunosupresores con actividad inmunosupresora o inmuno-reguladora que se usan para el tratamiento o la profilaxis del rechazo agudo o crónico de aloinjertos o heteroinjertos, enfermedades inflamatorias, enfermedades autoinmunes, y/o agentes antiinflamatorios con actividad antiinflamatoria o supresora de la proliferación de células malignas.

Ejemplos concretos incluyen CsA y FK506, que son inhibidores de calcineurina, rapamicina, 40-O-(2-hidroximetil)-rapamicina, CCI779, ABT578, que son inhibidores de mTOR, ascomicinas con actividad inmunosupresora tales como ABT-281, ASM981 y ácido micofenólico (MPA), micofenolato de mofetilo, azatioprina, mizoribina, y ciclofosfamida. También se pueden mencionar como ejemplos metotrexato, que es un antagonista del metabolismo del ácido fólico, corticosteroides que exhiben una extensa actividad antiinflamatoria, auranofina, actarit, mesalazina o sulfasalazina, que poseen actividad inmuno-reguladora, infliximab que es un anticuerpo anti-TNF- $\alpha$ , MRA que es un anticuerpo anti-receptor de IL-6, y natalizumab, que es un anticuerpo anti-integrina.

En el caso de uso combinado, estos medicamentos pueden ser administrados a un paciente por separado o conjuntamente. La administración se puede llevar a cabo como mezcla o de forma individual. La forma de dosis del compuesto es variable, dependiendo de la naturaleza del compuesto y, por ejemplo, se pueden fabricar preparaciones orales o parenterales. En otras palabras, los ingredientes activos se pueden mezclar por separado o conjuntamente con un vehículo, excipiente, aglutinante, diluyente o similares, fisiológicamente aceptables, para fabricar preparaciones granuladas, en polvo, comprimido, cápsula, jarabe, supositorio, suspensión, solución o similares, para la administración oral o parenteral. Cuando los ingredientes activos se presentan en preparaciones separadas, se les puede administrar después de mezclarlos inmediatamente antes de la administración, o se pueden administrar de forma simultánea o secuencial en un intervalo de tiempo determinado a un mismo paciente. Las preparaciones para tales combinaciones se producen por una técnica convencional.

La dosis de cada uno de los ingredientes activos usados en combinación es variable, dependiendo de los diversos ingredientes activos que están presentes, de la vía de administración o de la enfermedad que se debe tratar. Típicamente, cuando se utiliza un compuesto representado por la fórmula general (1) en combinación con, por ejemplo, CsA y FK506, que son inhibidores de calcineurina, rapamicina, 40-O-(2-hidroximetil)-rapamicina, CCI779, ABT578, que son inhibidores de mTOR, ascomicinas con actividad inmunosupresora tales como ABT-281, ASM981 y ácido micofenólico (MPA), o similares, se puede administrar una dosis de 0,01 mg a 100 mg (día/adulto) en una o múltiples veces. Así mismo, cuando se utiliza en combinación con metotrexato, que es un antagonista del metabolismo del ácido fólico, se puede administrar una dosis de 0,01 mg a 100 mg (día/adulto) en una o múltiples veces.

El agente inmunosupresor de la presente invención, obtenido de esta manera, es útil para la profilaxis o el tratamiento de la resistencia o rechazo del trasplante en trasplantes de órganos o tejidos (por ejemplo, corazón, riñón, hígado, pulmón, médula ósea, córnea, páncreas, intestino delgado, extremidades, músculo, nervios, médula ósea adiposa, duodeno, piel o células de islotes pancreáticos, incluidos los heteroinjertos), de la reacción de injerto contra hospedador (GVHD, por sus siglas en inglés) causada por el trasplante de médula ósea, de enfermedades autoinmunes tales como artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, síndrome nefrótico, tiroiditis de Hashimoto, esclerosis múltiple, miastenia grave, diabetes tipo I, diabetes tipo II de inicio en la edad adulta, uveítis, nefrosis dependiente de esteroides y resistente a esteroides, pustulosis palmoplantar, encefalomiелitis alérgica, glomerulonefritis, y similares, así como de la inflamación causada por microorganismos patógenos.

Son útiles para la profilaxis y el tratamiento de enfermedades inflamatorias, proliferativas e híper-proliferativas de la piel y de enfermedades cutáneas de mediación inmunitaria que aparecen en la piel tales como psoriasis, artritis psoriásica, eccema atópico (dermatitis atópica), dermatitis de contacto y, adicionalmente, dermatitis eczematosa, dermatitis seborreica, liquen plano, pénfigo, penfigoide bulloso, epidermólisis bullosa, urticaria, edema vascular, *antiitis* alérgica de la piel, eritema, eosinofilia de la piel, alopecia areata, fascitis eosinofílica y aterosclerosis.

La presente invención es útil también para el tratamiento de enfermedades respiratorias tales como sarcoidosis, fibrosis pulmonar, neumonía intersticial idiopática y enfermedades obstructivas reversibles de las vías respiratorias, representadas por asma bronquial, bronquitis y similares.

Adicionalmente, la presente invención puede ser útil también para el tratamiento de enfermedades oculares tales como conjuntivitis, queratoconjuntivitis, queratitis, conjuntivitis vernal, uveítis asociada con la enfermedad de Behçet, queratitis herpética, queratocono, distrofia epitelial de la córnea, leucoma corneal, pénfigo ocular, úlcera de Mooren, escleritis, oftalmoplejía asociada a la enfermedad de Basedow, inflamación intraocular intensa, y similares.

La presente invención también es útil en la profilaxis y el tratamiento de inflamaciones de las mucosas o vasculares (por ejemplo, úlcera gástrica, lesiones vasculares causadas por enfermedades isquémicas y trombos, enfermedad intestinal isquémica, enfermedades intestinales inflamatorias (por ejemplo, enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa), colitis necrotizante o lesiones intestinales relacionadas con quemaduras térmicas).

Adicionalmente, la presente invención también es útil en la profilaxis y el tratamiento de enfermedades renales (por ejemplo, nefritis intersticial, síndrome de Goodpasture, síndrome urémico hemolítico y nefropatía diabética), enfermedades nerviosas (tales como polimiositis, síndrome de Guillian-Barré, enfermedad de Menière y radiculopatía), enfermedades endocrinológicas (tales como hipertiroidismo y enfermedad de Basedow), hemopatías (tales como anemia aplásica, anemia hipoplásica, púrpura trombocitopénica esencial, anemia hemolítica autoinmune, producción deficitaria de granulocitos y eritrocitos), enfermedades óseas (tales como osteoporosis), enfermedades respiratorias (tales como sarcoidosis, fibrosis pulmonar y neumonía intersticial idiopática), enfermedades de la piel (tales como dermatomiositis, vitíligo vulgar, ictiosis vulgar, sensibilidad fotoalérgica y linfoma cutáneo de células T), enfermedades circulatorias (tales como arterioesclerosis, aortitis, poliarteritis nodosa y miopatía cardíaca), enfermedades del colágeno (tales como escleroderma, granulomatosis de Wegener y síndrome de Sjögren), adiposis, fascitis eosinofílica, enfermedades de las encías, síndrome nefrótico, síndrome urémico hemolítico y distrofia muscular.

La presente invención también puede ser útil en el tratamiento de la inflamación o alergia intestinales (enfermedad celiaca, proctitis, gastroenteritis eosinofílica, mastocitosis, enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa), y alergias relacionadas con alimentos, pero cuyos síntomas no están relacionados directamente con el tracto gastrointestinal (por ejemplo, migraña, rinitis y eccema).

La presente invención promueve la actividad de regeneración hepática y/o el engrosamiento y crecimiento excesivo de los hepatocitos. Por lo tanto, la presente invención también es útil en la profilaxis y el tratamiento de enfermedades inmunogénicas (por ejemplo, enfermedades autoinmunes crónicas del hígado, incluidas la hepatitis autoinmune, cirrosis biliar primaria y colangitis esclerosante), resección parcial del hígado, necrosis hepática aguda (por ejemplo, necrosis causada por toxinas, hepatitis vírica, shock o depleción de oxígeno), y enfermedades hepáticas tales como hepatitis tipo B, hepatitis tipo C y cirrosis hepática.

Adicionalmente, la presente invención puede ser útil también en la profilaxis y el tratamiento de la artritis reumatoide maligna, amiloidosis, hepatitis fulminante, síndrome de Shy-Drager, psoriasis pustular, enfermedad de Behçet, lupus eritematoso sistémico, oftalmopatía endocrina, esclerosis sistémica progresiva, enfermedad mixta del tejido conectivo, síndrome de aortitis, granuloma de Wegener, hepatitis crónica activa, síndrome de Evans, fiebre del heno, hipoparatiroidismo idiopático, enfermedad de Addison (adrenalitis autoinmune), orquitis autoinmune, ovaritis autoinmune, enfermedad hemolítica por crioglobulinas, hemoglobinuria paroxística por frío, anemia perniciosa, leucemia de células T del adulto, gastritis atrófica autoinmune, hepatitis lupoides, nefritis túbulo-intersticial, nefropatía membranosa, esclerosis lateral amiotrófica, fiebre reumática, síndrome post-infarto de miocardio y oftalmia simpática.

### Ejemplos

A continuación, se explicará la presente invención de manera concreta por medio de ejemplos. En estos ejemplos, se describirán de forma particular entre otros compuestos los representados por la fórmula general, combinaciones de 2-amino-2-[4-(3-benciloxi-feniltio)-2-clorofenil]-etil-1,3-propanodiol (abreviado en lo sucesivo "KNF-299"), y ciclosporina A (CsA), tacrolimo (FK506), metotrexato (MTX) y ácido micofenólico (MPA); no obstante, se debe entender que la presente invención no se limitará en ningún caso a estos ejemplos.

#### Ejemplo 1

*Efecto prolongador sobre la supervivencia del aloinjerto cutáneo entre razas de ratas compatibles para el complejo mayor de histocompatibilidad (MHC)*

Se llevó a cabo un trasplante alogénico de piel entre ratas MHC-compatibles, de acuerdo con lo descrito con referencia, por ejemplo, a la bibliografía (*Am. J. Med. Technol.*; 36, 149-157, 1970; *Transplant. Proc.*; 28, 1056-1059, 1996). Cada grupo incluyó cinco animales y todas las ratas fueron criadas en jaulas separadas. La rata LEW (RT1<sup>1</sup>) se seleccionó como donante, y como receptor se eligió la rata F344 (TR1<sup>1v1</sup>). Se escindió una parte de la dermis (1,8 x 1,8 cm) de la región dorsal del receptor y tras administrar varias gotas de solución de penicilina (40.000 U/ml, en solución salina), se preparó un injerto de piel de grosor completo (1,8 x 1,8 cm) de la región abdominal del donante, que se colocó en la zona correspondiente del receptor. Se aplicó un parche adhesivo (30 x 72 mm) sobre el injerto, de manera que el centro de la almohadilla estuviera situado sobre el injerto, que se fijó seguidamente con cinta adhesiva permeable al aire (vendaje adhesivo, 3,8 x 15 cm). Al cabo de 5 días, se retiraron el vendaje y el parche, cortándolos con tijeras.

La administración del medicamento se realizó dando por vía oral 0,5 ml/100 g de peso corporal del medicamento, una vez al día, diariamente a partir del trasplante de piel. El grupo de control recibió agua destilada. Como CsA, se administró una inyección de Sandimmun (50 mg/ml), diluida en agua destilada. Como FK506, se administró el contenido de una cápsula de Prograf (Fujisawa Pharmaceutical Co., Ltd.) suspendido en agua destilada. Se administró KNF-299 después de disolverlo en agua destilada. Se utilizó un grupo de administración combinada, que recibió una mezcla preparada combinando los líquidos inmediatamente antes de la administración.

Los injertos se vigilaron a diario, a partir del quinto día de trasplante, es decir, cuando se retiró el parche adhesivo, y se consideró que existía rechazo cuando 90% o más del epitelio del injerto desarrolló necrosis, con cambio de coloración a marrón. El número de días transcurrido entre el trasplante y la verificación del rechazo se definió como tiempo de supervivencia.

## ES 2 362 489 T4

El valor medio de los tiempos de supervivencia para cada grupo se calculó como tiempo medio de supervivencia (MST). En cada grupo (n=5), se definió el tercer tiempo más largo de supervivencia como el valor mediano.

KNF-299 exhibió su efecto sobre la prolongación del tiempo medio de supervivencia durante 27 días o más, con la administración única de 3 mg/kg. Con la administración única de CsA y FK506, a dosis de 30 mg/kg y 10 mg/kg, respectivamente, se observó una prolongación de la supervivencia durante 30 días o más.

La Tabla 1 muestra los resultados del ensayo para demostrar el efecto del uso combinado, usando una dosis menor que la dosis con la que se observó un efecto sobre la prolongación de la supervivencia con administración única.

KNF-299 mostró un efecto evidente de prolongación de la supervivencia del injerto tras la administración única de 3 mg/kg. También CsA exhibió un efecto claro de prolongación de la supervivencia tras la administración única de 30 mg/kg. Las dosificaciones de 10 mg/kg de CsA y 0,03 mg/kg de KNF-299 solamente produjeron una prolongación de 1 a 4 días de la supervivencia en comparación con el control; sin embargo, al utilizarlos en combinación, se observó en cada caso una prolongación de 30 días o más de prolongación de la supervivencia, con inducción de un excelente efecto de supresión del rechazo. La combinación con FK506 dio resultados similares, en tanto que la administración única de una dosis baja tuvo escaso efecto; sin embargo, el grupo de uso combinado de 3 mg/kg de FK506 y 0,1 mg/kg de KNF-299 puso de manifiesto un efecto evidente, como se deduce del tiempo medio de supervivencia de 26 días o más.

TABLA 1

*Efecto de prolongación de la supervivencia de un injerto de piel entre ratas MHC-compatibles*

Compuesto (mg/kg, administración oral)	N	Tiempo de supervivencia (días) del injerto de piel		
		Días de supervivencia individual	MST	Mediana
<b>Ensayo 1</b>				
Control	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
<b>Ensayo 2</b>				
Control	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
<b>Ensayo 2</b>				
Control	5	7, 7, 8, 9, 9	8,0	8,0
FK506 (3)	5	9, 9, 9, 9, 10	9,	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

Tal como se ha descrito anteriormente, se demostró que el uso combinado de KNF-299 refuerza el efecto de inhibidores de calcineurina tales como CsA o FK506. Dado que es posible reducir la cantidad utilizada del inhibidor de calcineurina, se ofrece la posibilidad de eliminar la limitación en la administración clínica debida a la expresión de toxicidad renal o hepática, y se proporciona al mismo tiempo un método terapéutico eficaz.

### *Efecto del uso combinado con metotrexato (MTX) en el modelo de artritis inducida por adyuvantes (AA) en la rata*

En la almohadilla plantar de la pata trasera derecha de una rata hembra LEW/Crj (Charles River Japan, Inc.) de 6 o 7 semanas de edad, se inyectaron por vía intradérmica 0,05 ml (0,06 mg/animal) de *M. butyricum* muertos (12 mg/ml) suspendidos en parafina líquida, con el fin de provocar artritis (Día 0). El compuesto de ensayo se disolvió o suspendió en agua pura y se administró por vía oral en un volumen de 0,5 ml por 100 g de peso corporal de la rata. El control de adyuvante recibió solamente agua pura. En cuanto al grupo de administración combinada, se administraron una solución acuosa de KNF-299 y una solución acuosa de MTX (Sigma), tras mezclarlos antes de la administración. La administración se llevó a cabo una vez al día, a diario, desde el Día 0 hasta el final del experimento.

La artritis se evaluó midiendo el volumen de las patas traseras izquierda y derecha empleando un voluménmetro (MK-550, Muromachi Kikai) los días 0, 3, 8, 14, 17 y 21 y determinando un incremento con respecto a la pata trasera el Día 0.

La capacidad de KNF-299 para prevenir el inicio de la artritis por adyuvante depende de la dosis y alcanza su valor casi máximo con una dosis de 0,1 mg/kg (Fig. 1). Con la dosis de 0,03 mg/kg de MTX no se registró ninguna capacidad de MTX para prevenir el inicio, y el efecto máximo se alcanzó con 0,1 mg/kg (Fig. 2).

## ES 2 362 489 T4

El efecto combinado se analizó para una combinación de dosis con las que cabía esperar escaso efecto en la administración aislada. La dosis de KNF-299 fue de 0,01 mg/kg y la dosis de MTX fue de 0,025 mg/kg y 0,05 mg/kg. Los resultados se muestran en la Fig. 3.

5 MTX mostró una inhibición de 20% y 35% con las administraciones aisladas de 0,025 mg/kg y 0,05 mg/kg, respectivamente; sin embargo, el efecto no fue significativo (Día 21). KNF-299 exhibió una inhibición de 36% (Día 21) con la administración aislada de 0,01 mg/kg. El uso combinado de 0,01 mg/kg de KNF-299 y MTX mostró un efecto del uso combinado, y el uso combinado con 0,05 mg/kg de MTX produjo una inhibición de 84%.

10 MTX es un antagonista del metabolismo del ácido fólico y se sabe que provoca mielosupresión, neumonía intersticial y efectos secundarios semejantes. KNF-299 demostró un excelente efecto de combinación en el modelo de AA en uso combinado con MTX, que posee la mayor eficacia clínica y, por lo tanto, es terapia de primera línea.

15 Por lo tanto, el uso combinado de KNF-299 sería efectivo en un paciente afecto de una artritis reumatoide intratable y en la que resulta difícil que se manifieste el efecto de MTX. MTX exhibe potentes efectos secundarios, por lo que en la terapia de la artritis reumatoide se emplean ciclos de bajo nivel. También en estos casos pueden aparecer efectos secundarios, por lo que se utiliza ácido fólico asociado para aliviar dichos efectos secundarios. El uso combinado de KNF-299 con MTX permite reducir las cantidades de dosis de MTX y KNF-299 y evita los efectos secundarios, ofreciendo la posibilidad de realizar un método terapéutico seguro.

20

*Efecto del uso combinado con ácido micofenólico (MPA) sobre la prolongación de la supervivencia del trasplante de corazón entre razas de ratas incompatibles para el complejo mayor de histocompatibilidad (MHC)*

25 Se examinó el efecto de KNF-299 sobre el trasplante alogénico de corazón entre ratas MHC-incompatibles. Usando la combinación de una rata DA (RTI<sup>a</sup>) como donante, y una rata LEW (RTI<sup>b</sup>) como receptor, se llevó a cabo un trasplante heterotópico de corazón, en el que el corazón del donante se une a los vasos del cuello del receptor a través de un manguito, de acuerdo con datos bibliográficos (*Microsurgery*; 21, 16-21 o similares).

30 El medicamento se administró por vía oral, una vez al día, diariamente desde el día de realización del trasplante. MPA se preparó a partir del producto adquirido en Wako Pure Chemical Industries, Ltd., de manera que concentración fue de 20 mg/ml en solución salina que contuvo carboximetilcelulosa al 0,5%, Tween 80 al 0,4% y alcohol bencílico al 0,9%, que se administró a una dosis de 0,1 ml/100 g de peso corporal.

35 KNF-299 se disolvió en agua destilada, en una concentración de 0,06 mg/ml, y se administró a una dosis de 0,5 ml/100 g de peso corporal. Un grupo de control recibió el vehículo usado para la administración líquida de MPA.

40 El latido cardiaco del corazón trasplantado se comprobó por inspección o palpación y se estableció el rechazo en el momento que el corazón cesó de latir. El número de días transcurrido desde el trasplante hasta la comprobación del rechazo se definió como tiempo de supervivencia. Se calculó el valor medio del tiempo de supervivencia en cada grupo como tiempo medio de supervivencia (MST). La Tabla 2 muestra los resultados de los ensayos para poner de manifiesto el efecto de prevención del rechazo del corazón trasplantado, utilizando una combinación de razas que exhiben un fuerte rechazo.

45

TABLA 2

*Efecto sobre la prolongación de la supervivencia del trasplante cardiaco entre razas de rata MHC-incompatibles*

50

Compuesto (mg/kg, administración oral)	Tiempo de supervivencia (días) del corazón trasplantado		
	N	Días de supervivencia individual	MST
Control	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

55

60 Con la administración aislada de 0,3 mg/kg de KNF-299, el tiempo medio de supervivencia fue de 7,0 días y se observó únicamente un escaso efecto de prolongación 1,2 días en comparación con el grupo de control. Con la administración aislada de 20 mg/kg de MPA, la variabilidad individual del tiempo de supervivencia fue amplia, al mismo tiempo que el efecto de prevención del rechazo fue insuficiente a pesar de la dosis elevada. Cuando los medicamentos se utilizan combinados, el tiempo de supervivencia se prolongó en 100 días o más en todos los casos, lo que puso de manifiesto un evidente uso combinado.

65

**Aplicabilidad industrial**

5 En el trasplante de órganos, los compuestos de sulfuro de diarilo o éter de diarilo, dotados de una estructura de 2-amino-1,3-propanodiol, y con la actividad de reducir los linfocitos presentes en la circulación periférica ejercen por sí mismo un excelente efecto inmunosupresor; sin embargo, el uso combinado de un agente inmunosupresor tal como CsA o FK506, que son inhibidores de calcineurina, o del ácido micofenólico (MPA), que es un inhibidor de la síntesis de nucleósidos, o el uso combinado de un antiinflamatorio, potencia este efecto. Por lo tanto, es posible reducir las dosis clínicas de CsA, FK506 o de micofenolato de mofetilo, evitando de este modo la limitación aplicable al uso de inhibidores de calcineurina debida a la toxicidad renal o hepática, o la limitación aplicable al uso de inhibidores de la síntesis de nucleósidos debida a la depleción de neutrófilos, de manera que se puede ofrecer un método de tratamiento seguro y eficaz. También en el tratamiento de la artritis reumatoide, es posible reducir la dosis de metotrexato según el método de la presente solicitud, de modo que se puede ofrecer un método terapéutico seguro, que evita la aparición de efectos secundarios. En resumen, dado que los agentes utilizados en combinación expresan un efecto antiinflamatorio suficiente con dosis pequeñas, estos productos se pueden utilizar de forma segura durante un periodo prolongado de tiempo, por lo que se puede esperar una supresión eficaz y sostenida de la evolución y recurrencia de la artritis reumatoide.

20 Por lo tanto, el medicamento de la presente invención, que comprende un compuesto de sulfuro de diarilo o éter de diarilo, con una estructura de 2-amino-1,3-propanodiol y con la capacidad para reducir los linfocitos presentes en la circulación periférica, en combinación con un agente inmunosupresor y/o un agente antiinflamatorio, es útil para expresar eficazmente la actividad inmunosupresora o antiinflamatoria, reduciendo la expresión de efectos secundarios. Los medicamentos de este tipo son útiles en la profilaxis y el tratamiento de enfermedades autoinmunes y de la inflamación causada por microorganismos patógenos, antígenos ajenos o sustancias extrañas, así como en la profilaxis y el tratamiento de enfermedades inflamatorias, proliferativas e hiper-proliferativas de la piel y de enfermedades mediadas por inmunógenos que se manifiestan en la piel.

30

35

40

45

50

55

60

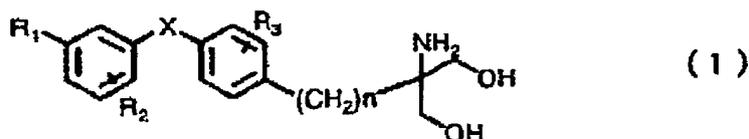
65

## REIVINDICACIONES

1. Un medicamento que comprende un compuesto de sulfuro de diarilo o éter de diarilo, dotado de una estructura de 2-amino-1,3-propanodiol y que tiene la capacidad para reducir los linfocitos presentes en la circulación periférica, en combinación con un agente inmunosupresor y/o un agente antiinflamatorio.

2. El medicamento según la reivindicación 1, en el que el compuesto de sulfuro de diarilo o éter de diarilo, dotado de una estructura de 2-amino-1,3-propanodiol y que tiene la capacidad para reducir los linfocitos presentes en la circulación periférica, es un compuesto representado por la fórmula general (1):

[Fórmula química 1]



en donde  $R_1$  significa un átomo de halógeno, un grupo trihalo-metilo, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo inferior con 1 a 7 átomos de carbono, un grupo fenilo opcionalmente sustituido, un grupo aralquilo, un grupo alcoxi inferior con 1 a 4 átomos de carbono, un grupo trifluorometiloxi, un grupo fenoxi, un grupo ciclohexilmetiloxi, un grupo aralquilo opcionalmente sustituido, un grupo piridilmetiloxi, un grupo cinamiloxi, un grupo naftilmetiloxi, un grupo fenoximetilo, un grupo hidroximetilo, un grupo hidroxietilo, un grupo alquiltio inferior con 1 a 4 átomos de carbono, un grupo alquilsulfonilo inferior con 1 a 4 átomos de carbono, un grupo benciltio, un grupo acetilo, un grupo nitro o un grupo ciano;  $R_2$  significa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo trihalo-metilo, un grupo alcoxi inferior con 1 a 4 átomos de carbono, un grupo alquilo inferior con 1 a 7 átomos de carbono, un grupo fenitilo o un grupo benciloxi;  $R_3$  significa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo trifluorometilo, un grupo alcoxi inferior con 1 a 4 átomos de carbono, un grupo hidroxilo, un grupo benciloxi, un grupo alquilo inferior con 1 a 7 átomos de carbono, un grupo fenilo, un grupo alcoxi-metilo inferior con 1 a 4 átomos de carbono, o un grupo alquiltio inferior con 1 a 4 átomos de carbono; X significa O, S, SO o  $SO_2$ , y n significa un número entero de 1 a 4, o sus sales o hidratos farmacéuticamente aceptables.

3. El medicamento según la reivindicación 2, en el que el compuesto representado por la fórmula general (1) es 2-amino-2-[4-(3-benciloxi-feniltio)-2-clorofenil]-etil-1,3-propanodiol.

4. El medicamento según la reivindicación 2, en el que el compuesto representado por la fórmula general (1) es hidrocloreto de 2-amino-2-[4-(3-benciloxi-feniltio)-2-clorofenil]-etil-1,3-propanodiol.

5. El medicamento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que el agente inmunosupresor es un inhibidor de calcineurina.

6. El medicamento según la reivindicación 5, en el que el inhibidor de calcineurina es ciclosporina A o tacrolimo.

7. El medicamento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que el agente inmunosupresor es metotrexato o ácido micofenólico, o micofenolato de mofetilo.

8. El medicamento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que el compuesto de sulfuro de diarilo o éter de diarilo y el agente inmunosupresor y/o el agente antiinflamatorio se encuentran presentes en forma de mezcla.

9. El medicamento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que el compuesto de sulfuro de diarilo o éter de diarilo y el agente inmunosupresor y/o el agente antiinflamatorio se presentan de manera separada entre sí.

10. El medicamento, según se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, usado para proporcionar actividad inmunosupresora y/o actividad antiinflamatoria.

11. El medicamento, según se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, usado en el tratamiento o la prevención del rechazo agudo o crónico de aloinjertos, el rechazo agudo o crónico de heteroinjertos, enfermedades inflamatorias, enfermedades autoinmunes, trastornos de proliferación de células malignas, enfermedades proliferativas de la piel, enfermedades hiper-proliferativas de la piel o enfermedades mediadas por inmunógenos que se manifiestan en la piel.

12. El medicamento, según se define en la reivindicación 7, en el que el agente inmunosupresor es metotrexato, y el medicamento se utiliza para tratar la artritis reumatoide.

## ES 2 362 489 T4

13. Uso de un compuesto de sulfuro de diarilo o éter de diarilo, según se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, para la preparación de un medicamento con actividad inmunosupresora y/o antiinflamatoria, en el que el medicamento comprende el compuesto de sulfuro de diarilo o éter de diarilo y un agente inmunosupresor y/o un agente antiinflamatorio.

5

14. Uso según la reivindicación 13, en donde el compuesto de sulfuro de diarilo o éter de diarilo y el agente inmunosupresor y/o el agente antiinflamatorio se deben administrar de manera simultánea o sucesiva.

10

15. Uso según la reivindicación 13 o 14, en donde el medicamento sirve para tratar o prevenir el rechazo agudo o crónico de aloinjertos, el rechazo agudo o crónico de heteroinjertos, enfermedades inflamatorias, enfermedades autoinmunes, trastornos de proliferación de células malignas, enfermedades proliferativas de la piel, enfermedades hiper-proliferativas de la piel o enfermedades mediadas por inmunógenos que se manifiestan en la piel.

15

16. Uso según la reivindicación 13, en donde el agente inmunosupresor es ciclosporina A o tacrolimo.

17. Uso según la reivindicación 13, en donde el agente inmunosupresor es metotrexato o ácido micofenólico, o micofenolato de mofetilo.

20

18. Uso según la reivindicación 13, en donde el agente inmunosupresor es metotrexato y el medicamento sirve para tratar la artritis reumatoide.

25

30

35

40

45

50

55

60

65

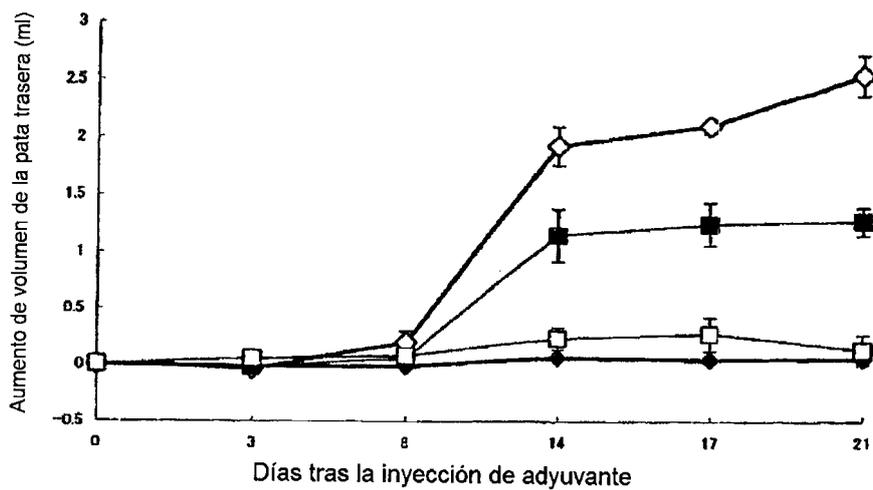


FIG.1

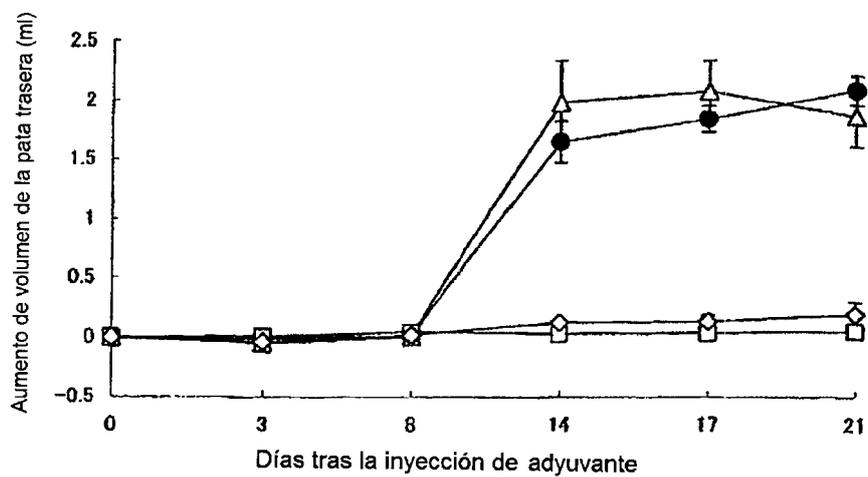


FIG.2

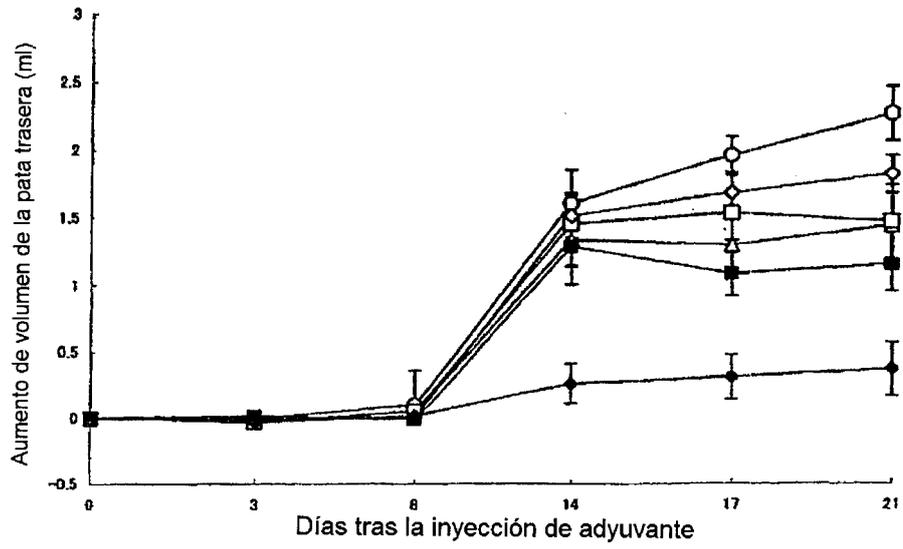


FIG.3