



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

(21) **PI 0610128-3 A2**

(22) Data de Depósito: 11/05/2006
(43) Data da Publicação: 25/09/2012
(RPI 2177)



(51) *Int.Cl.:*
A61K 31/18
A61K 47/40
A61K 47/18
A61K 47/26
A61P 35/00

(54) Título: COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, BOLSA DE INFUSÃO INTRAVENOSA, FRASCO OU AMPOLA, KIT, USOS DE UM INIBIDOR DE HDAC E UM OU MAIS DE CICLODEXTRINA, ARGININA E MEGLUMINA E DE UMA COMPOSIÇÃO, E, MÉTODOS DE REGULAR A PROLIFERAÇÃO CELULAR, INIBIR À PROGRESSÃO DO CICLO CELULAR, PROMOVER A APOPTOSE, OU UMA COMBINAÇÃO DE UM OU MAIS DESTES, IN VITRO OU IN VIVO, DE TRATAMENTO DE UMA CONDIÇÃO MEDIADA PELA HDAC, DE TRATAMENTO DE UMA CONDIÇÃO PROLIFERATIVA E DE TRATAMENTO DE CÂNCER

(30) Prioridade Unionista: 13/05/2005 US 60/681215,
13/05/2005 US 60/681234

(73) Titular(es): Topotarget Uk Limited

(72) Inventor(es): NICHOLAS J. HUGHES, RICHARD J. BASTIN

(74) Procurador(es): Momsen, Leonardos & CIA.

(86) Pedido Internacional: PCT GB2006001737 de
11/05/2006

(87) Publicação Internacional: WO 2006/120456de
16/11/2006

(57) Resumo: COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, BOLSA DE INFUSÃO INTRAVENOSA, FRASCO OU AMPOLA, KIT, USOS DE UM INIBIDOR DE HDAC E UM OU MAIS DE CICLODEXTRINA, ARGININA E MEGLUMINA E DE UMA COMPOSIÇÃO, E, MÉTODOS DE REGULAR A PROLIFERAÇÃO CELULAR, INIBIR A PROGRESSÃO DO CICLO CELULAR, PROMOVER A APOPTOSE, OU UMA COMBINAÇÃO DE UM OU MAIS DESTES, IN VITRO OU IN VIVO, DE TRATAMENTO DE UMA CONDIÇÃO MEDIADA PELA HDAC, DE TRATAMENTO DE UMA CONDIÇÃO PROLIFERATIVA E DE TRATAMENTO DE CÂNCER. Esta invenção diz respeito às composições farmacêuticas que compreendem certos compostos de ácido carbâmico (por exemplo, que inibem a atividade de HDAC (histona desacetilase)) (por exemplo, PXD-101, N-hidróxi-3-(3-fenilsulfamóil-fenil)-acrilamida)) e um ou mais ingredientes adicionais selecionados de ciclodextrina, arginina e meglumina. A presente invenção também diz respeito ao uso de tais composições, por exemplo, na inibição de HDAC e no tratamento de condições mediada pelo HDAC, câncer, condições proliferativas, psoríase, etc.

“COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, BOLSA DE INFUSÃO INTRAVENOSA, FRASCO OU AMPOLA, KIT, USOS DE UM INIBIDOR DE HDAC E UM OU MAIS DE CICLODEXTRINA, ARGININA E MEGLUMINA E DE UMA COMPOSIÇÃO, E, MÉTODOS DE REGULAR A PROLIFERAÇÃO CELULAR, INIBIR A PROGRESSÃO DO CICLO CELULAR, PROMOVER A APOPTOSE, OU UMA COMBINAÇÃO DE UM OU MAIS DESTES, *IN VITRO* OU *IN VIVO*, DE TRATAMENTO DE UMA CONDIÇÃO MEDIADA PELA HDAC, DE TRATAMENTO DE UMA CONDIÇÃO PROLIFERATIVA E DE TRATAMENTO DE CÂNCER”

PEDIDOS RELACIONADOS

Este pedido está relacionado ao: pedido de patente provisório dos Estados Unidos 60/681.215 depositado em 13 de maio de 2005; e pedido de patente provisório dos Estados Unidos 60/681.234 depositado em 13 de maio de 2005; Os conteúdos de ambos os quais são aqui incorporados por referência em sua totalidade.

CAMPO TÉCNICO

Esta invenção no geral diz respeito ao campo dos produtos farmacêuticos e farmácia e mais especificamente às composições farmacêuticas que compreendem certos compostos de ácido carbâmico (por exemplo, que inibem a atividade da histona desacetilase (HDAC)) e um ou mais ingredientes adicionais selecionados de ciclodextrina, arginina e meglumina. A presente invenção também diz respeito ao uso de tais composições, por exemplo, na inibição de HDAC e no tratamento de condições mediadas pelo HDAC.

FUNDAMENTOS

Histona Desacetilase (HDAC)

O DNA nas células eucarióticas é firmemente complexado com proteínas (histonas) para formar cromatina. As histonas são proteínas

pequenas, positivamente carregadas que são ricas em aminoácidos básicos (positivamente carregados no pH fisiológico), que contata os grupos fosfato (negativamente carregados no pH fisiológico) do DNA. Existem cinco classes principais de histonas, H1, H2A, H2B, H3 e H4. As seqüências de aminoácido das histonas H2A, H2B, H3 e H4 mostram conservação extraordinária entre as espécies, ao passo que H1 varia um pouco e em alguns casos é substituído por uma outra histona, por exemplo, H5. Quatro pares de cada um de H2A, H2B, H3 e H4 juntos formam um núcleo de proteína octomérica na forma de disco, em torno do qual o DNA (cerca de 140 pares de base) é enrolado para formar um nucleossoma. Os nucleossomas individuais são conectados por trechos curtos de DNA ligador associado com uma outra molécula de histona (por exemplo, H1, ou em certos casos, H5) para formar uma estrutura que se parece com um cordão de pérolas, que é por si só disposto em uma pilha elicoidal, conhecida como uma solenóide.

A maioria das histonas são sintetizadas durante a fase S do ciclo celular e as histonas recém sintetizadas rapidamente entram no núcleo para se tornarem associadas com o DNA. Dentro de minutos da sua síntese, o novo DNA torna-se associados com as histonas em estruturas nucleossômicas.

Uma fração pequena de histonas, mais especificamente, as suas cadeias de aminoácido, são enzimaticamente modificadas pela adição pós-traducional de metila, acetila ou fosfato, neutralizando a carga positiva da cadeia lateral ou convertendo-a a uma carga negativa. Por exemplo, os grupos lisina e arginina podem ser metilados, os grupos lisina podem ser acetilados e os grupos serina podem ser fosforilados. Quanto à lisina, a cadeia lateral $-(CH_2)_4-NH_2$ pode ser acetilada, por exemplo por uma enzima de acetiltransferase, para dar a amida $-(CH_2)_4-NHC(=O)CH_3$. A metilação, acetilação e fosforilação de terminais amino das histonas que se estendem do núcleo nucleossômico afetam a estrutura da cromatina e a expressão de gene. (Ver, por exemplo, Spencer, V. A. e Davie, J. R., 1999, Gene, Vol. 240(1),

pp. 1-12).

A acetilação e desacetilação de histonas estão associadas com eventos transcricionais que levam à proliferação e/ou diferenciação celulares. A regulação da função de fatores de transcrição também é mediada através da acetilação. As revisões recentes de desacetilação de histona incluem: Kouzarides, T., 1999, "Histone acetylases and deacetylases in cell proliferation," Curr. Opin. Genet. Dev., Vol. 9, Nº 1, pp. 40-48; Pazin, M. J., *et al.*, 1997, "What's up and down with histone deacetylation and transcription?," Cell, Vol. 89, Nº 3, pp. 325-328.

10 A correlação entre a situação de acetilação de histonas e a transcrição de genes foi conhecida por mais de 30 anos (ver, por exemplo, Howe, L., *et al.*, 1999, Crit. Rev. Eukaryot. Gene Expr., Vol. 9(3-4), pp. 231-243). Certas enzimas, especificamente as acetilases (por exemplo, a histona acetiltransferase, HAT) e as desacetilases (por exemplo, a histona desacetilase, HDAC), que regulam o estado de acetilação das histonas foram
15 identificadas em muitos organismos e foram implicadas na regulação de numerosos genes, confirmando a ligação entre a acetilação e a transcrição. Ver, por exemplo, Davie, J. R., 1998, "Covalent modifications of histones: expression from chromatic templates," Curr. Opin. Genet. Dev., Vol. 8, pp.
20 173-178. No geral, a histona acetilação correlaciona-se com a ativação transcricional, ao passo que a histona desacetilação está associada com a repressão de gene.

Um número crescente de histona desacetilases (HDACs) foi identificado, incluindo HDAC1 até HDAC11 (ver, por exemplo, Ng, H. H. e
25 Bird, A., 2000, Trends Biochem. Sci., Vol. 25(3), pp. 121-126). Várias histona desacetilases de levedura e histona desacetilases vegetais também foram identificadas. A primeira desacetilase, HDAC1, foi identificada em 1996 (ver, por exemplo, Taunton, J., *et al.*, 1996, Science, Vol. 272, pp. 408-411). Subseqüentemente, duas outras desacetilases mamíferas nucleares

foram descobertas, HDAC2 e HDAC3. Ver, por exemplo: Yang, W. M., *et al.*, 1996, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, Vol. 93, pp. 12845-12850; Yang, W. M., *et al.*, 1997, J. Biol. Chem., Vol. 272, pp. 28001-28007; Emiliani, S., *et al.*, 1998, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, Vol. 95, p. 2795-2800; Grozinger *et al.*,
 5 1999, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, Vol. 96, pp. 4868-4873; Kao *et al.*, 2000, Genes & Dev., Vol. 14, p. 55-66; Van den Wyngaert *et al.*, 2000, FEBS, Vol. 478, pp. 77-83.

A função das HDACs como parte de complexos de multi-proteína grandes, que são amarrados ao promotor e reprimem a transcrição.
 10 Os repressores transcricionais bem caracterizados tais como Mad (Laherty, C. D., *et al.*, 1997, Cell, Vol. 89(3), pp. 349-356), pRb (Brehm, A., *et al.*, 1998, Nature, 1998, Vol. 391, pp. 597-601), receptores nucleares (Wong, J., *et al.*, 1998, EMBO J., Vol. 17(2), pp. 520-534) e YY1 (Yang, W. M., *et al.*, 1997, J. Biol. Chem., Vol. 272, pp. 28001-28007) associados com complexos
 15 HDAC para exercer a sua função repressora.

O Papel de HDAC na Proliferação Celular

O estudo de inibidores de histona desacetilases indica que estas enzimas desempenham um papel importante na proliferação e diferenciação celulares. A Trichostatina A (TSA) inibidora (Yoshida, M., *et al.*, 1990, J. Biol. Chem., Vol. 265(28), pp. 17174-17179) causa a parada do
 20 ciclo celular tanto na fase G1 quanto G2 (Yoshida, M., Beppu, T., 1988, Exp. Cell. Res., Vol. 177, pp. 122-131), reverte o fenótipo transformado de linhagens de célula diferentes e induz a diferenciação de células da leucemia de Friend e outras (Yoshida, M., *et al.*, 1990, J. Antibiot. (Tokyo), Vol. 43(9),
 25 pp. 1101-1106). TSA (e SAHA) foram relatados inibir o crescimento celular, induzem a diferenciação de terminal e impedem a formação de tumores em camundongos (Finnin *et al.*, 1999, Nature, Vol. 401, pp. 188-193). A parada do ciclo celular pelo TSA correlaciona-se com uma expressão elevada de gelsolina (Hoshikawa, Y., *et al.*, 1994, Exp. Cell. Res., Vol. 214(1), pp. 189-

197), uma proteína reguladora de actina que é infra regulada em câncer de mama maligno (Mielnicki, L. M., *et al.*, 1999, Exp. Cell. Res., Vol. 249(1), pp. 161-176). Efeitos similares no ciclo celular e diferenciação foram observados com vários inibidores de desacetilase (Kim *et al.*, 1999, Oncogene, Vol. 18(15), pp. 2461-2470).

O envolvimento evidente de HDACs no controle da proliferação e diferenciação celular sugere que a atividade de HDAC aberrante pode desempenhar um papel no câncer. A demonstração mais direta de que as desacetilases contribuem para o desenvolvimento de câncer vem da análise de leucemias promielocíticas (APL). Na maioria dos pacientes com APL, uma translocação de cromossomas 15 e 17 (t(15;17)) resulta na expressão de uma proteína de fusão contendo a porção de terminal N de produto de gene PML ligado à maior parte de RARa (receptor do ácido retinóico). Em alguns casos, uma translocação diferente (t(11;17)) causa a fusão entre a proteína de dedo de zinco PLZF e RARa. Na ausência de ligando, o RARa do tipo selvagem reprime os genes alvo pela amarração dos complexos repressores de HDAC ao DNA promotor. Durante a hematopoiese, o ácido retinóico (RA) liga RARa e desloca o complexo repressor, permitindo a expressão de genes implicada na diferenciação mielóide. As proteínas de fusão de RARa que ocorrem em pacientes com APL não são mais responsáveis pelos níveis fisiológicos de RA e eles interferem com a expressão dos genes indutíveis por RA que promovem a diferenciação mielóide. Isto resulta em uma expansão clonal de células promielocíticas e desenvolvimento da leucemia. Os experimentos *in vitro* mostrou que TSA é capaz de restaurar a responsividade de RA à fusão de proteínas de RARa e de permitir a diferenciação mielóide. Estes resultados estabelecem uma ligação entre HDACs e oncogênese e sugerem que HDACs são alvos potenciais para a intervenção farmacêutica em pacientes APL. (Ver, por exemplo, Kitamura, K., *et al.*, 2000, Br. J. Haematol., Vol. 108(4), pp. 696-702; David, G., *et al.*,

1998, Oncogene, Vol. 16(19), pp. 2549-2556; Lin, R. J., *et al.*, 1998, Nature, Vol. 391(6669), pp. 811-814).

Além disso, linhas diferentes de evidência sugerem que HDACs podem ser alvos terapêuticos importantes em outros tipos de câncer.

5 As linhagens celulares derivadas de muitos cânceres diferentes (prostático, colorretal, mamário, neuronal, hepático) são induzidos a diferenciar pelos inibidores de HDAC (Yoshida, M. e Horinouchi, S., 1999, Ann. N. Y. Acad. Sci., Vol. 886, pp. 23-36). Vários inibidores de HDAC foram estudados em modelos de animal de câncer. Estes reduzem o crescimento de tumor e
10 prolongam o período de vida de camundongos que carregam tipos diferentes de tumores transplantados, incluindo melanoma, leucemia, cólon, pulmão e carcinomas gástricos, etc. (Ueda, H., *et al.*, 1994, J. Antibiot. (Tokyo), Vol. 47(3), pp. 315-323; Kim *et al.*, 1999, Oncogene, Vol. 18(15), pp. 2461-2470).

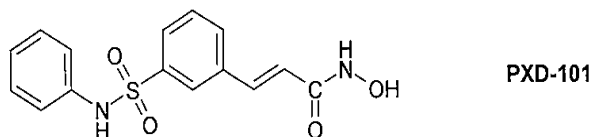
A psoríase é uma doença de pele desfigurante crônica comum
15 que é caracterizada por placas escamosas vermelhas, endurecidas bem demarcadas: estas podem ser limitadas ou disseminadas. A taxa de prevalência da psoríase é de aproximadamente 2 %, isto é, 12,5 milhões de vítimas no grupo de três países (US/Europa/Japão). Embora a doença raramente seja fatal, a mesma tem claramente sérios efeitos prejudiciais na
20 qualidade de vida do paciente: isto é ainda combinado pela falta de terapias eficazes. Os tratamentos presentes são ineficazes, cosmeticamente inaceitáveis ou possuem efeitos colaterais indesejados. Existe portanto uma grande necessidade clínica não satisfeita quanto a HDACs eficazes e seguros para esta condição.

25 A psoríase é uma doença de etiologia complexa. Embora haja claramente um componente genético, com vários locais de gene que estão envolvidos, existe também deflagradores ambientais não definidos. Qualquer que seja a causa fundamental da psoríase, ao nível celular, a mesma é caracterizada pela inflamação mediada pela célula T local, pela

hiperproliferação de queratinócitos e pela angiogênese localizada. Estes são todos processos em que as histona deacetilases foram implicadas (ver, por exemplo, Saunders, N. *et al.*, 1999, Cancer Res., Vol. 59, Nº 2 pp. 399-404; Bernhard, D. *et al.*, 1999, FASEB J., Vol. 13, Nº 14, pp. 1991-2001; Takahashi *et al.*, 1996, J. Antibiot. (Tokyo), Vol. 49, Nº 5, pp. 453-457; Kim *et al.*, 2001, Nature Medicine, Vol. 7, No. 4, pp. 437-443). Portanto os inibidores de HDAC podem ser de uso na terapia para a psoríase. As HDACis candidatas podem ser triadas, por exemplo, usando ensaios de proliferação com células T e/ou queratinócitos.

10 Inibidores de HDAC

Uma classe importante de inibidores de HDAC são compostos de ácido carbâmico que compreendem uma ligação de sulfonamida, como descrito, por exemplo, em Watkins, C., *et al.*, 2002, pedido de patente internacional publicado (PCT) número WO 02/30879. Um composto especialmente promissor é a N-hidróxi-3-(3-fenilsulfamoil-fenil)-acrilamida (aqui aludida como PXD-101).



Muitas HDACis potencialmente úteis sofrem de um ou mais problemas de formulação, por exemplo, solubilidade baixa em soluções aquosas, a necessidade de utilizar pH inadequadamente alto ou baixo de modo a efetuar a solubilização de HDACi, instabilidade física e/ou química em soluções aquosas, instabilidade física e/ou química na última diluição, etc. Compostos tais como PXD-101 também sofrem destes e outros problemas.

Assim, um objetivo da presente invenção é o fornecimento de composições farmacêuticas melhoradas (por exemplo, formulações e pré-formulações) que compreendem PXD-101 ou compostos estruturalmente similares, que tratam um ou mais dos problemas acima e outros.

Os inventores descobriram combinações particulares de

ingredientes que, surpreendente e inesperadamente, produzem composições farmacêuticas que têm propriedades enormemente melhoradas.

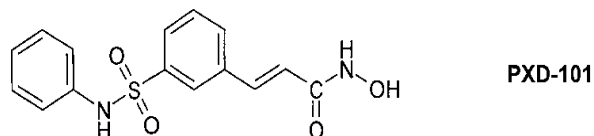
Estas composições farmacêuticas oferecem uma ou mais das seguintes vantagens:

- 5 (a) uma concentração maior de HDACi;
- (b) estabilidade aumentada quando em uma forma líquida concentrada (por exemplo, para armazenagem);
- (c) estabilidade aumentada quando em uma forma líquida diluída (por exemplo, quando prontas para administração);
- 10 (d) a capacidade para fornecer a composição como, por exemplo, uma solução pronta para o uso, um concentrado para a diluição extemporânea, e/ou um liofilado/liofilizado. Várias patentes e publicações são aqui citadas de modo a descrever e divulgar mais completamente a invenção e o estado da técnica à qual a invenção pertence. Citações completas para estas
- 15 referências são aqui fornecidas. Cada uma destas referências é aqui incorporada por referência na sua totalidade na presente divulgação.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

Um aspecto da invenção diz respeito às composições farmacêuticas que compreendem: (a) uma HDACi (como aqui definida) e (b) 20 um ou mais de: ciclodextrina, arginina e meglumina.

Em uma forma de realização, a HDACi é selecionada de compostos da seguinte fórmula e sais, solvatos, amidas, ésteres, éteres, formas quimicamente protegidas e pró-drogas destes farmacêuticamente aceitáveis:



Um aspecto da presente invenção diz respeito a uma 25 composição farmacêutica (por exemplo, formulação, pré-formulação), como aqui descrito, em um recipiente adequado (por exemplo, frasco, ampola, bolsa de infusão intravenosa (I.V.)).

Um aspecto da presente invenção diz respeito a um frasco ou ampola contendo uma composição farmacêutica (por exemplo, formulação, pré-formulação), como aqui descrita.

Um aspecto da presente invenção diz respeito a uma bolsa de infusão intravenosa (I.V.) contendo uma composição farmacêutica (por exemplo, formulação), como aqui descrita.

Um aspecto da presente invenção diz respeito a uma forma de dosagem sólida (por exemplo, tablete, cápsula ou tablete de gelatina) contendo uma composição farmacêutica contendo uma composição farmacêutica (por exemplo, formulação), como aqui descrita.

Um aspecto da presente invenção diz respeito a um método de preparar uma composição (por exemplo, pré-formulação, formulação) (como aqui descrita) pela combinação de: (a) um inibidor da histona desacetilase (HDACi) como aqui definido e (b) um ou mais dos seguintes ingredientes adicionais: ciclodextrina, arginina e meglumina; e opcionalmente um ou mais outros ingredientes farmacêuticamente aceitáveis adicionais (como aqui descrita).

Um aspecto da presente invenção diz respeito a um método de formular uma HDACi (como aqui descrita) que compreende a etapa de: combinar a dita HDACi com um ou mais dos seguintes ingredientes adicionais: ciclodextrina, arginina e meglumina (como aqui descrita); e opcionalmente um ou mais outros ingredientes farmacêuticamente aceitáveis adicionais (como aqui descritos).

Um aspecto da presente invenção diz respeito a um método de aumentar a concentração de uma HDACi (como aqui descrita) em uma composição farmacêutica, que compreende a etapa de: formular a dita HDACi com um ou mais dos seguintes ingredientes adicionais: ciclodextrina, arginina e meglumina (como aqui descrita); e opcionalmente um ou mais outros ingredientes farmacêuticamente aceitáveis adicionais (como aqui descritos).

Um aspecto da presente invenção diz respeito aos componentes da composição farmacêutica como aqui descrita (por exemplo, uma HDACi; um ou mais de ciclodextrina, arginina e meglumina; etc.) para o uso em um método de tratamento do corpo humano ou animal pela terapia.

5 Um aspecto da presente invenção diz respeito a uma composição farmacêutica (por exemplo, pré-formulação, formulação), como aqui descrita, para o uso em um método de tratamento do corpo humano ou animal pela terapia.

10 Um aspecto da presente invenção diz respeito ao uso dos componentes da composição farmacêutica como aqui descrita (por exemplo, uma HDACi; um ou mais de ciclodextrina, arginina e meglumina; etc.) na fabricação de um medicamento para o tratamento de uma condição, como aqui descrita.

15 Um aspecto da presente invenção diz respeito ao uso de uma composição farmacêutica (por exemplo, pré-formulação), como aqui descrita, na fabricação de um medicamento para o tratamento de uma condição, como aqui descrita.

20 Um aspecto da presente invenção diz respeito a um método de tratamento, que compreende administrar a um paciente em necessidade de tratamento uma composição farmacêutica (por exemplo, formulação), como aqui descrita.

25 Um aspecto da presente invenção diz respeito a um método de (a) regular (por exemplo, inibir) a proliferação celular; (b) inibir a progressão do ciclo celular; (c) promover a apoptose; ou (d) uma combinação de um ou mais destes, *in vitro* ou *in vivo*, que compreende contatar uma célula com uma composição farmacêutica (por exemplo, formulação) como aqui descrita.

Um aspecto da presente invenção diz respeito a um método de administrar uma HDACi, como aqui definida, a um paciente, que compreende administrar ao dito paciente uma composição farmacêutica (por exemplo,

formulação), como aqui descrita.

Um aspecto da presente invenção diz respeito a um kit (ou kit de partes) que compreende:

5 (a) uma composição farmacêutica (por exemplo, pré-formulação, formulação) como aqui descrita, preferivelmente fornecida em um recipiente adequado e/ou com embalagem adequada; e

(b) instruções para o uso, por exemplo, instruções escritas sobre como administrar a formulação, etc.

10 Um aspecto da presente invenção diz respeito a um kit (ou kit de partes) que compreende:

(a) uma composição farmacêutica (por exemplo, pré-formulação) como aqui descrita, preferivelmente fornecida em um recipiente adequado e/ou com embalagem adequada; e

15 (b) instruções para o uso, por exemplo, instruções escritas sobre como preparar uma formulação farmacêutica adequada a partir da composição (por exemplo, pré-formulação) e como administrar subseqüentemente a formulação, etc.

20 Como será avaliado por uma pessoa de habilidade na técnica, características e formas de realização específicas de um aspecto da invenção também dirá respeito a outros aspectos da invenção.

BREVE DESCRIÇÃO DOS DESENHOS

A Figura 1 é um diagrama de solubilidade de fase para hidroxipropil-p-ciclodextrina (HP-p-CD) e é uma plotagem da concentração de HDACi (PXD-101) (mg/ml) versus a concentração de HP- β -CD (mg/ml).

25 A Figura 2 é um perfil de solubilidade da ciclodextrina de pH tamponado e é uma plotagem da concentração de HDACi (PXD-101) (mg/ml) versus o pH, para 25 % p/v de HP- β -CD.

A Figura 3 é um diagrama de solubilidade de fase para os formadores de sal *in situ* arginina e meglumina e é uma plotagem da

concentração de HDACi (PXD-101) (mg/ml) versus a concentração do formador de sal (arginina (diamantes) ou meglumina (quadrados)) (mg/ml).

5 A Figura 4 é um diagrama de solubilidade de fase para a combinação de ciclodextrina e formadores de sal *in situ* arginina e meglumina e é uma plotagem da concentração de HDACi (PXD-101) (mg/ml) versus a concentração do formador de sal (arginina ou meglumina) (mg/ml), ambos com (linhas sólidas; arginina = triângulos; meglumina = quadrados) e sem (linhas pontilhadas; arginina = diamantes; meglumina = quadrados) 25 % p/v de HP- β -CD.

10 A Figura 5 é um diagrama de perfil de pH para a combinação de ciclodextrina e formadores de sal *in situ* arginina e meglumina e é uma plotagem da concentração de HDACi (PXD-101) (mg/ml) versus o pH para o tampão de fosfato (diamantes), arginina (quadrados) ou meglumina (triângulos), cada um com 25 % p/v de HP- β -CD.

15 A Figura 6 é um gráfico que mostra a C_{max} média (\pm SD) de PXD101 I.V. no dia 1, medido em 2 a 4 pacientes em cada nível de dose.

A Figura 7 é um gráfico que mostra a AUC média (\pm SD) de PXD101 I.V. no dia 1, medida em 2 a 4 pacientes em cada nível de dose.

20 A Figura 8 é um gráfico que mostra a depuração média (\pm SD) de PXD101 I.V. no dia 1, medido em 2 a 4 pacientes em cada nível de dose.

A Figura 9 é uma Western blot mostrando a acetilação da histona H3 e H4 em células mononucleares do sangue periférico nos tempos de pós-dose indicados.

25 A Figura 10 é um gráfico que mostra a acetilação expressada como uma medição densitométrica da acetilação H4 em amostras de PBMC em relação a H4 em um padrão de linha de célula tratada (A2780) como uma função do tempo.

A Figura 11 é um Western blot que mostra a expressão de proteínas (p19^{SKP1} p21^{CIP1WAF1}, Apaf-1 e vinculina) envolvidas na parada do

ciclo celular e apoptose de linfócitos preparados a partir de um paciente durante os ciclos 2 e 4 de tratamento com PXD101 a 900 mg/m².

A Figura 12 é um gráfico que mostra os dados I.V. e orais dos mesmos 3 pacientes (dose oral dada no dia 1, ciclo 3) a 900 e 1200 mg/m². Os
5 níveis plasmáticos normalizados para dosagem de 900 mg/m² assumindo proporcionalidade de dose. Valores = média ± SE.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

Um aspecto da presente invenção diz respeito às composições farmacêuticas que são adequadas para a administração a um paciente (em
10 seguida referidas como “formulações”), bem como às composições farmacêuticas (por exemplo, liofilados/liofilizados, concentrados, etc.) a partir das quais tais as formulações podem ser preparadas (em seguida referidas como “pré-formulações”).

Administração

15 Em uma forma de realização, a administração é uma administração parenteral.

Em uma forma de realização, a administração é uma administração através de injeção, que inclui, por exemplo, uma injeção subcutânea, intradérmica, intramuscular, intravenosa, intra-arterial,
20 intracardiaca, intratecal, intra-espinal, intracapsular, subcapsular, intraorbital, intraperitoneal, intratraqueal, subcuticular, intra-articular, sub-araquinóide, e intra-esternal.

Em uma forma de realização, a administração é uma administração intravenosa.

25 Em uma forma de realização, a administração é uma administração através de uma injeção intravenosa.

Em uma forma de realização, a administração é uma administração através de infusão.

Em uma forma de realização, a administração é uma

administração através de uma infusão intravenosa.

Por exemplo, em uma forma de realização preferida, a composição (por exemplo, uma pré-formulação) é adicionada a uma solução salina ou de glicose (por exemplo, em uma bolsa de solução salina ou de glicose intravenosa de 1 l típica), e a composição resultante (por exemplo, uma formulação) é usada para a administração através de uma infusão intravenosa.

A “infusão” se difere da “injeção” em que o termo “infusão” descreve a introdução passiva de um substância (por exemplo, um fluido, HDACi, eletrólito, etc.) em uma veia ou tecidos através da força gravitacional, considerando que o termo “injeção” descreve a introdução ativa de uma substância em uma veia ou tecidos através de forças adicionais, por exemplo, a pressão em uma seringa.

A administração pode ser efetuada em uma dose, contínua ou intermitentemente (por exemplo, em doses divididas em intervalos apropriados) por todo o curso do tratamento. Os métodos de determinar os meios e as dosagens mais eficazes de administração são bem conhecidos àqueles habilitados na técnica e variarão com a formulação particular usada para a terapia, o propósito da terapia, a(s) célula(s) alvo(s) a ser(em) tratada(s), e o paciente sendo tratado. As administrações únicas ou múltiplas podem ser realizadas com o nível e padrão de dosagem sendo selecionado pelo médico, clínico ou veterinário que conduz o tratamento.

O paciente

Em uma forma de realização, o paciente é um animal; um mamífero; um mamífero placentário, um roedor (por exemplo, um porquinho da índia, um hamster, um rato, um camundongo), murino (por exemplo, um camundongo), um lagomorfo (por exemplo, um coelho), animal canino (por exemplo, um cão), felino (por exemplo, um gato), equino (por exemplo, um cavalo), suíno (por exemplo, um porco), ovino (por exemplo, um carneiro),

bovino (por exemplo, um vaca), um primata, símio (por exemplo, um macaco ou bugio), um macaco (por exemplo, sagüi, babuíno), um bugio (por exemplo, gorila, chimpanzé, orangotango, gibão), ou um ser humano. Em uma forma de realização, o paciente é um ser humano, isto é, um ser humano vivo, que
5 inclui um feto humano vivo, uma criança humana viva, e um adulto humano vivo.

Componentes

As composições farmacêuticas da presente invenção compreendem, pelo menos, os seguintes componentes:

- 10 (a) um HDACi como aqui definido; e
(b) um ou mais dos seguintes ingredientes adicionais:
ciclodextrina, arginina, e meglumina.

Em uma forma de realização, (b) é ciclodextrina. Em uma forma de realização, (b) é arginina.

15 Em uma forma de realização, (b) é meglumina.

Em uma forma de realização, (b) é ciclodextrina e arginina.

Em uma forma de realização, (b) é ciclodextrina e meglumina.

Em uma forma de realização, (b) é arginina e meglumina.

20 Em uma forma de realização, (b) é ciclodextrina, arginina, e meglumina.

Cada um destes componentes é divulgado em maiores detalhes abaixo.

Em uma forma de realização, a composição farmacêutica além disso compreende um ou mais outros ingredientes adicionais (por exemplo,
25 carreadores farmacêuticamente aceitáveis, etc.).

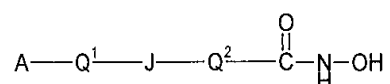
O HDACi

As composições farmacêuticas da presente invenção compreendem um HDACi que é um composto de ácido carbâmico que compreende uma ligação sulfonamida. Os exemplos de tais HDACis são

mostrados, por exemplo, em Watkins *et al.*, 2002, número de publicação de patente (PCT) internacional WO 02/30879.

Em uma forma de realização, o HDACi é um composto de ácido carbâmico que compreende um ligação sulfonamida, como definido em Watkins *et al.*, 2002, Pedido de Patente internacional Publicado (PCT) número WO 02/30879.

Em uma forma de realização, o HDACi é selecionado dos compostos da seguinte fórmula:



em que:

- 10 A é independentemente:
 carboarila C₆₋₂₀, ou
 heteroarila C₅₋₂₀,
 e é não substituído ou substituído;
 Q¹ é independentemente:
 15 uma ligação covalente,
 alquenileno C₂₋₇, ou
 e é não substituído ou substituído;
 J é independentemente:
 -NRN-S(=O)₂-, ou
 20 -S(=O)₂-NR^N-;
 R^N é independentemente:
 -H,
 alquila C₁₋₇
 heterociclila C₃₋₂₀,
 25 carboarila C₆₋₂₀,
 heteroarila C₅₋₂₀,
 carboarila C₆₋₂₀-alquila C₁₋₇, ou
 heteroarila C₅₋₂₀-alquila C₁₋₇,

e é não substituído ou substituído;

Q^2 é independentemente:

carboarileno C_{6-20} ,

heteroarileno C_{5-20} ,

5 carboarileno C_{6-20} -alquileno C_{1-7} ,

heteroarileno C_{5-20} alquileno C_{1-7} ,

carboarileno C_{6-20} -alquenileno C_{2-7} ,

heteroarileno C_{5-20} -alquenileno C_{2-7} ,

alquileno C_{1-7} -carboarileno C_{6-20} ,

10 alquileno C_{1-7} -heteroarileno C_{5-20} ,

alquenileno C_{2-7} -carboarileno C_{6-20} ,

alquenileno C_{2-7} -heteroarileno C_{5-20} ,

alquileno C_{1-7} -carboarileno C_{6-20} -alquileno C_{1-7} ,

alquileno C_{1-7} -heteroarileno C_{5-20} -alquileno C_{1-7} ,

15 alquenileno C_{2-7} -carboarileno C_{6-20} -alquileno C_{1-7} ,

alquenileno C_{2-7} -heteroarileno C_{5-20} -alquileno C_{1-7} ,

alquileno C_{1-7} -carboarileno C_{6-20} -alquenileno C_{2-7} ,

alquileno C_{1-7} -heteroarileno C_{5-20} -alquenileno C_{2-7} ,

alquenileno C_{2-7} -carboarileno C_{6-20} -alquenileno C_{2-7} , ou

20 alquenileno C_{2-7} -heteroarileno C_{5-20} -alquenileno C_{2-7} ,

e é não substituído ou substituído;

e sais, solvatos, amidas, ésteres, éteres farmacologicamente aceitáveis, formas quimicamente protegidas, e pró-drogas destes.

25 Em uma forma de realização, o HDACi também é um inibidor de HDAC.

Aquele de habilidade comum na técnica é prontamente capaz de determinar se um candidato de HDACi é um inibidor de HDAC ou não. Por exemplo, os ensaios que podem ser convenientemente usados para avaliar a inibição de HDAC são descritos em Watkins *et al.*, 2002, pedido de

publicação de patente (PCT) internacional WO 02/30879.

Em uma forma de realização preferida, o grupo de ácido carbâmico, $-C(=O)NHOH$, é não modificado (por exemplo, não é um éster).

5 Não é intencionado que Q^1 e Q^2 sejam diretamente ligados um ao outro.

Não é intencionado que Q^1 e R^N sejam diretamente ligados um ao outro.

Não é intencionado que Q^2 e R^N sejam diretamente ligados um ao outro.

10 Não é intencionado que A e R^N sejam diretamente ligados um ao outro.

Não é intencionado que A e Q^2 sejam diretamente ligados um ao outro.

O HDACi: Grupo A

15 O grupo A é independentemente carboarila C_{6-20} ou heteroarila C_{6-20} e é não substituído ou substituído.

Em uma forma de realização, A é independentemente carboarila C_{5-10} ou heteroarila C_{6-10} , e é não substituído ou substituído.

20 Em uma forma de realização, A é independentemente carboarila C_6 ou heteroarila C_{5-6} , e é não substituído ou substituído.

Em uma forma de realização, A é independentemente derivado de: benzeno, naftaleno, carbazol, piridina, pirrol, furano, tiofeno, ou tiazol; e é não substituído ou substituído.

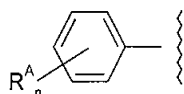
25 O termo “derivado de,” como usado neste contexto, diz respeito aos compostos que têm os mesmos átomos no anel, e na mesma orientação/configuração, como o grupo cíclico precursor, e deste modo inclui, por exemplo, derivados substituídos, hidrogenados (por exemplo, parcialmente saturado, completamente saturado), substituído por carbonila, e outros. Por exemplo, “pirrolidona” e “N-metil pirrol” são ambos derivados de

“pirrol”.

Em uma forma de realização, A é independentemente: fenila, naftila, carbazolila, piridinila, pirrolila, furanila, tienila, ou tiazolila; e é não substituído ou substituído.

5 Em uma forma de realização, A é independentemente fenila, e é não substituído ou substituído (por exemplo, com 1, 2, 3, 4, ou 5 substituintes).

Em uma forma de realização, A é independentemente:



Em uma forma de realização, n é 0, 1, 2, 3, 4, ou 5.

10 Em uma forma de realização, n é 0, 1, 2, 3, ou 4.

Em uma forma de realização, n é 0, 1, 2, ou 3.

Em uma forma de realização, n é 0, 1, ou 2.

Em uma forma de realização, n é 0 ou 1.

Em uma forma de realização, n é 1, 2, 3, 4, ou 5.

15 Em uma forma de realização, n é 1, 2, 3, ou 4.

Em uma forma de realização, n é 1, 2, ou 3.

Em uma forma de realização, n é 1, ou 2.

Em uma forma de realização, n é 5.

Em uma forma de realização, n é 4.

20 Em uma forma de realização, n é 3.

Em uma forma de realização, n é 2.

Em uma forma de realização, n é 1.

Em uma forma de realização, n é 0.

25 Em uma forma de realização, cada um dos substituintes, R^A , se presente, é independentemente como definido abaixo sob o título “O HDACi: Substituintes”.

Em uma forma de realização, A é não substituído.

O HDACi: Grupo Q1

O grupo Q^1 é independentemente uma ligação covalente, alquilenos C_{1-7} , ou alquenileno C_{2-7} , e é não substituído ou substituído.

Em uma forma de realização, Q^1 é independentemente uma
5 ligação covalente ou alquilenos C_{1-7} , e é não substituído ou substituído.

O termo “alquilenos,” como aqui usado, diz respeito às porções bidentadas obtidas removendo-se dois átomos de hidrogênio, ambos do mesmo átomo de carbono, ou cada um de dois átomos de carbono diferentes, de um composto de hidrocarboneto saturado (um composto que consiste de
10 átomos de carbono e átomos de hidrogênio) tendo de 1 a 20 átomos de carbono (a menos que de outro modo especificado), que pode ser alifático (isto é, linear ou ramificado) ou alicíclico (isto é, cíclico mas não aromático).

O termo “alquenileno,” como aqui usado, diz respeito às porções bidentadas obtidas removendo-se dois átomos de hidrogênio, cada um
15 do mesmo átomo de carbono, ou cada um de dois átomos de carbono diferentes, de um composto de hidrocarboneto (um composto que consiste de átomos de carbono e átomos de hidrogênio) tendo de 1 a 20 átomos de carbono (a menos que de outro modo especificado) e tendo pelo menos uma ligação dupla de carbono a carbono, e que pode ser alifático (isto é, linear ou
20 ramificado) ou alicíclico (isto é, cíclico mas não aromático).

Em uma forma de realização, Q^1 é independentemente alquilenos C_{1-7} ou alquenileno C_{2-7} , e é não substituído ou substituído.

Em uma forma de realização, Q^1 é independentemente alquilenos C_{1-4} ou alquenileno C_{2-4} , e é não substituído ou substituído.

Em uma forma de realização, Q^1 é independentemente alquilenos C_{1-3} ou alquenileno C_{2-3} , e é não substituído ou substituído.

Em uma forma de realização, Q^1 é independentemente alquilenos C_{2-7} ou alquenileno C_{2-7} , e é não substituído ou substituído.

Em uma forma de realização, Q^1 é independentemente

alquilenos C_{2-4} ou alquenilenos C_{2-4} , e é não substituído ou substituído.

Em uma forma de realização, Q^1 é independentemente alquilenos C_{2-3} ou alquenilenos C_{2-3} , e é não substituído ou substituído.

5 Em uma forma de realização, Q^1 é independentemente alquilenos C_2 ou alquenilenos C_2 , e é não substituído ou substituído.

Em uma forma de realização, Q^1 é independentemente alquilenos C_{1-7} , e é não substituído ou substituído.

Em uma forma de realização, Q^1 é independentemente alquilenos C_{1-4} , e é não substituído ou substituído.

10 Em uma forma de realização, Q^1 é independentemente alquilenos C_{1-3} , e é não substituído ou substituído.

Em uma forma de realização, Q^1 é independentemente alquilenos C_{2-7} , e é não substituído ou substituído.

15 Em uma forma de realização, Q^1 é independentemente alquilenos C_{2-4} , e é não substituído ou substituído.

Em uma forma de realização, Q^1 é independentemente alquilenos C_{2-3} , e é não substituído ou substituído.

Em uma forma de realização, Q^1 é independentemente alquilenos C_2 , e é não substituído ou substituído.

20 Em uma forma de realização, Q^1 é independentemente alifático.

Em uma forma de realização, Q^1 é independentemente linear.

Em uma forma de realização, Q^1 é independentemente ramificado.

25 Em uma forma de realização, Q^1 é independentemente não substituído.

Todas as combinações plausíveis das formas de realização descritas acima são aqui explicitamente divulgadas, como se cada combinação foi individual e explicitamente relatado.

Em uma forma de realização, Q^1 é independentemente: uma ligação covalente, $-\text{CH}_2-$, $-(\text{CH}_2)_2-$, $-(\text{CH}_2)_3-$, $-(\text{CH}_2)_4-$, $-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{CH}=\text{CHCH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2-$, $-\text{CH}=\text{CHCH}=\text{CH}-$, ou $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-$.

5 Em uma forma de realização, Q^1 é independentemente: uma ligação covalente, $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, ou $-\text{CH}=\text{CH}-$.

Em uma forma de realização, Q^1 é independentemente: uma ligação covalente, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, ou $-\text{CH}=\text{CH}-$.

Em uma forma de realização, Q^1 é independentemente: uma ligação covalente.

10 Em uma forma de realização, Q^1 é independentemente: $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ou $-\text{CH}=\text{CH}-$.

Em uma forma de realização, Q^1 é independentemente: $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$.

O HDACi: Grupo J

15 O grupo J é independentemente $-\text{NR}^N-\text{S}(=\text{O})_2-$ ou $-\text{S}(=\text{O})_2-\text{NR}^N-$.

Em uma forma de realização, J é independentemente $-\text{NR}^N-\text{S}(=\text{O})_2-$ (“sulfonamida reversa”).

20 Em uma forma de realização, J é independentemente $-\text{S}(=\text{O})_2-\text{NR}^N-$ (“sulfonamida avançada”).

O HDACi: Grupo R^N

O grupo R^N é independentemente:

$-\text{H}$,

heterociclila C_{3-20} ,

25 carboarila C_{6-20} ,

heteroarila C_{6-20} ,

carboarila C_{6-20} -alquila C_{1-7} , ou

heteroarila C_{6-20} -alquila C_{1-7} ,

e é não substituído ou substituído.

Em uma forma de realização, R^N é independentemente:

-H,

carboarila C_{6-20} , ou

carboarila C_{6-20} -alquila C_{1-7} ,

5 e é não substituído ou substituído.

Em uma forma de realização, o ou cada grupo carboarila C_{6-20} é um grupo carboarila C_{6-10} .

Em uma forma de realização, o ou cada grupo heteroarila C_{6-20} é um grupo heteroarila C_{6-10} .

10 Em uma forma de realização, o ou cada grupo carboarila C_{6-20} é um grupo carboarila C_6 .

Em uma forma de realização, o ou cada grupo heteroarila C_{6-20} é um grupo heteroarila C_{5-6} .

15 Em uma forma de realização, o grupo heterociclila C_{3-20} é um grupo heterociclila C_{3-10} .

Em uma forma de realização, o grupo heterociclila C_{3-20} é um grupo heterociclila C_{6-7} .

Em uma forma de realização, o ou cada grupo alquila C_{1-7} é um grupo alquila C_{1-4} .

20 Em uma forma de realização, o ou cada grupo alquila C_{1-7} é um grupo alquila C_{1-3} .

Em uma forma de realização, o ou cada grupo alquila C_{1-7} é um grupo alquila C_{1-2} .

25 Em uma forma de realização, o ou cada grupo alquila é independentemente alifático.

Em uma forma de realização, o ou cada grupo alquila é independentemente linear.

Em uma forma de realização, o ou cada grupo alquila é independentemente ramificado.

Em uma forma de realização, o ou cada grupo alquila é independentemente saturado.

Em uma forma de realização, o ou cada grupo alquila é de modo independente parcialmente insaturado.

5 Em uma forma de realização, R^N é independentemente não substituído.

Todas as combinações plausíveis das formas de realização descritas acima são aqui explicitamente divulgadas, como se cada combinação foi individual e explicitamente relatada.

10 Em uma forma de realização, R^N é independentemente: -H ou alquila C_{1-7} , e é não substituído ou substituído.

Em uma forma de realização, R^N é independentemente: -H ou alquila C_{1-4} não substituído.

15 Em uma forma de realização, R^N é independentemente: -H ou não alquila C_{1-4} substituído saturado.

Em uma forma de realização, R^N é independentemente: -H ou alquila C_{1-4} não substituído saturado alifático.

Em uma forma de realização, R^N é independentemente: -H, -Me, -Et, -nPr, -iPr, -nBu, -sBu, -iBu, ou -tBu.

20 Em uma forma de realização, R^N é independentemente: -H, -Me, ou -Et.

Em uma forma de realização, R^N é independentemente: -H ou -Me.

O HDACi: Grupo Q^2

25 O grupo Q^2 é independentemente:

carboarileno C_{6-20} ,

heteroarileno C_{5-20} ,

carboarileno C_{6-20} -alquileno C_{1-7} ,

heteroarileno C_{5-20} -alquileno C_{1-7} ,

- carboarileno C₆₋₂₀-alquenileno C₂₋₇,
heteroarileno C₅₋₂₀-alquenileno C₂₋₇,
alquileno C₁₋₇-carboarileno C₆₋₂₀,
alquileno C₁₋₇-heteroarileno C₅₋₂₀,
5 alquenileno C₂₋₇-carboarileno C₆₋₂₀,
alquenileno C₂₋₇-heteroarileno C₅₋₂₀,
alquileno C₁₋₇-carboarileno C₆₋₂₀-alquileno C₁₋₇,
alquileno C₁₋₇-heteroarileno C₅₋₂₀-alquileno C₁₋₇,
alquenileno C₂₋₇-carboarileno C₆₋₂₀-alquileno C₁₋₇,
10 alquenileno C₂₋₇-heteroarileno C₅₋₂₀-alquileno C₁₋₇,
alquileno C₁₋₇-carboarileno C₆₋₂₀-alquenileno C₂₋₇,
alquileno C₁₋₇-heteroarileno C₅₋₂₀-alquenileno C₂₋₇,
alquenileno C₂₋₇-carboarileno C₆₋₂₀-alquenileno C₂₋₇, ou
alquenileno C₂₋₇-heteroarileno C₅₋₂₀-alquenileno C₂₋₇, e é não
15 substituído ou substituído.

Em uma forma de realização, Q² é independentemente:

- carboarileno C₆₋₁₀,
heteroarileno C₅₋₁₀,
carboarileno C₆₋₁₀-alquileno C₁₋₇,
20 heteroarileno C₅₋₄₀-alquileno C₁₋₇,
carboarileno C₆₋₁₀-alquenileno C₂₋₇,
heteroarileno C₅₋₁₀-alquenileno C₂₋₇,
alquileno C₁₋₇-carboarileno C₆₋₁₀,
alquileno C₁₋₇-heteroarileno C₅₋₁₀,
25 alquenileno C₂₋₇-carboarileno C₆₋₁₀,
alquenileno C₂₋₇-heteroarileno C₅₋₁₀,
alquileno C₁₋₇-carboarileno C₆₋₁₀-alquileno C₁₋₇,
alquileno C₁₋₇-heteroarileno C₅₋₁₀-alquileno C₁₋₇,
alquenileno C₂₋₇-carboarileno C₆₋₁₀-alquileno C₁₋₇,

alquenileno C₂₋₇-heteroarileno C₅₋₁₀-alquileno C₁₋₇,
 alquileno C₁₋₇-carboarileno C₆₋₁₀-alquenileno C₂₋₇,
 alquileno C₁₋₇-heteroarileno C₅₋₁₀-alquenileno C₂₋₇,
 alquenileno C₂₋₇-carboarileno C₆₋₁₀-alquenileno C₂₋₇, ou
 5 alquenileno C₂₋₇-heteroarileno C₅₋₁₀-alquenileno C₂₋₇, e é não
 substituído ou substituído.

Em uma forma de realização, Q² é independentemente:

carboarileno C₆,
 heteroarileno C₅₋₆,
 10 carboarileno C₆-alquileno C₁₋₇,
 heteroarileno C₅₋₆-alquileno C₁₋₇,
 carboarileno C₆-alquenileno C₂₋₇,
 heteroarileno C₅₋₆-alquenileno C₂₋₇,
 alquileno C₁₋₇-carboarileno C₆,
 15 alquileno C₁₋₇-heteroarileno C₅₋₆,
 alquenileno C₂₋₇-carboarileno C₆,
 alquenileno C₂₋₇-heteroarileno C₅₋₆,
 alquileno C₁₋₇-carboarileno C₆-alquileno C₁₋₇,
 alquileno C₁₋₇-heteroarileno C₅₋₆-alquileno C₁₋₇,
 20 alquenileno C₂₋₇-carboarileno C₆-alquileno C₁₋₇,
 alquenileno C₂₋₇-heteroarileno C₅₋₆-alquileno C₁₋₇,
 alquileno C₁₋₇-carboarileno C₆-alquenileno C₂₋₇,
 alquileno C₁₋₇-heteroarileno C₅₋₆-alquenileno C₂₋₇,
 alquenileno C₂₋₇-carboarileno C₆-alquenileno C₂₋₇,
 25 alquenileno C₂₋₇-heteroarileno C₅₋₆-alquenileno C₂₋₇,
 e é não substituído ou substituído.

Em uma forma de realização, Q² é independentemente:

fenileno,
 fenileno-alquileno C₁₋₇,

- fenileno-alquenileno C_{2-7} ,
 alquileno C_{1-7} -fenileno,
 alquenileno C_{2-7} -fenileno,
 alquileno C_{1-7} -fenileno-alquileno C_{1-7} ,
 5 alquenileno C_{2-7} -fenileno-alquileno C_{1-7} ,
 alquileno C_{1-7} -fenileno-alquenileno C_{2-7} , ou
 alquenileno C_{2-7} -fenileno-alquenileno C_{2-7} ,
 e é não substituído ou substituído.
 Em uma forma de realização, Q^2 é independentemente:
 10 fenileno,
 fenileno-alquileno C_{1-7} , ou
 fenileno-alquenileno C_{2-7} ,
 e é não substituído ou substituído.
 Em uma forma de realização, o ou cada grupo alquileno C_{1-7} é
 15 um grupo alquileno C_{1-4} .
 Em uma forma de realização, o ou cada grupo alquileno C_{1-7} é
 um grupo alquileno C_{1-3} .
 Em uma forma de realização, o ou cada grupo alquileno C_{1-7} é
 um grupo alquileno C_{1-2} .
 20 Em uma forma de realização, o ou cada grupo alquileno C_{1-7} é
 um grupo alquileno C_2 .
 Em uma forma de realização, o ou cada grupo alquenileno C_{1-7}
 é um grupo alquenileno C_{2-4} .
 Em uma forma de realização, o ou cada grupo alquenileno C_{1-7}
 25 é um grupo alquenileno C_{2-3} .
 Em uma forma de realização, o ou cada grupo alquenileno
 C_{1-7} é um grupo alquenileno C_2 .
 Em uma forma de realização, a ligação de fenileno é meta ou
 para.

Em uma forma de realização, a ligação de fenileno é meta.

Em uma forma de realização, a ligação de fenileno é para.

Em uma forma de realização, Q^2 é independentemente orto-, meta-, ou para-fenileno-etileno, e é não substituído ou substituído.

5 Em uma forma de realização, Q^2 é independentemente orto-, meta-, ou para-fenileno-etenileno, e é não substituído ou substituído.

Em uma forma de realização, o etenileno é cis- ou trans-etenileno.

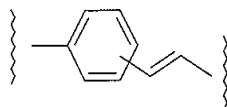
Em uma forma de realização, o etenileno é trans-etenileno.

10 Em uma forma de realização, Q^2 é independentemente meta-fenileno-etenileno, e é não substituído ou substituído.

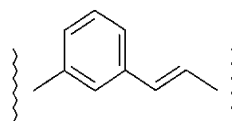
Em uma forma de realização, Q^2 é não substituído.

Todas as combinações plausíveis das formas de realização descritas acima são aqui explicitamente divulgadas, como se cada combinação
15 foi individual e explicitamente relatadas.

Em uma forma de realização, Q^2 é independentemente:



Em uma forma de realização, Q^2 é independentemente:



O HDACi: Substituintes

20 Em uma forma de realização, cada um dos substituintes (por exemplo, em A, Q^1 , R^N , Q^2) (por exemplo, R^A), se presente, é independentemente selecionado de:

- (1) ácido carboxílico; (2) éster; (3) amido ou tioamido; (4) acila; (5) halo; (6) ciano; (7) nitro; (8) hidróxi; (9) éter; (10) tiol; (11) tioéter; (12) acilóxi (13) carbamato; (14) amino; (15) acilamino ou tioacilamino; (16)

aminoacilamino ou aminotioacilamino; (17) sulfonamino; (18) sulfonila; (19) sulfonato; (20) sulfonamido; (21) oxo; (22) imino; (23) hidroximino; (24) arila C₅₋₂₀-alquila C₁₋₇; (25) arila C₅₋₂₀; (26) heterociclila C₃₋₂₀; (27) alquila C₁₋₇; (28) grupos di-óxi bi-dentados.

5 Em uma forma de realização, cada um dos substituintes (por exemplo, em A, Q¹, R^N, Q²) (por exemplo, R^A), se presente, é independentemente selecionado de:

(1) -C(=O)OH;

(2) -C(=O)OR¹, em que R¹ é independentemente como
10 definido em (24), (25), (26) ou (27);

(3) -C(=O)NR²R³ ou -C(=S)NR²R³, em que cada um dos R² e R³ é independentemente -H; ou como definido em (24), (25), (26) ou (27); ou R² e R³ quando juntos com o átomo de nitrogênio a que estes estão ligados formam um anel tendo de 3 a 7 átomos no anel;

15 (4) -C(=O)R⁴, em que R⁴ é independentemente -H, ou como definido em (24), (25), (26) ou (27);

(5) -F, -Cl, -Br, -I;

(6) -CN;

(7) -NO₂;

20 (8) -OH;

(9) -OR⁵, em que R⁵ é independentemente como definido em (24), (25), (26) ou (27);

(10) -SH;

(11) -SR⁶, em que R⁶ é independentemente como definido em
25 (24), (25), (26) ou (27);

(12) -OC(=O)R⁷, em que R⁷ é independentemente como definido em (24), (25), (26) ou (27);

(13) -OC(=O)NR⁸R⁹, em que cada um dos R⁸ e R⁹ é independentemente -H; ou como definido em (24), (25), (26) ou (27); ou R⁸ e

R^9 quando juntos com o átomo de nitrogênio a que estes estão ligados formam um anel tendo de 3 a 7 átomos no anel;

(14) $-NR^{10}R^{11}$, em que cada um dos R^{10} e R^{11} é independentemente -H; ou como definido em (24), (25), (26) ou (27); ou R^{10} e R^{11} quando juntos com o átomo de nitrogênio a que estes estão ligados formam um anel tendo de 3 a 7 átomos no anel;

(15) $-NR^{12}C(=O)R^{13}$ ou $-NR^{12}C(=S)R^{13}$, em que R^{12} é independentemente -H; ou como definido em (24), (25), (26) ou (27); e R^{13} é independentemente -H, ou como definido em (24), (25), (26) ou (27);

(16) $-NR^{14}C(=O)NR^{15}R^{16}$ ou $-NR^{14}C(=S)NR^{15}R^{16}$, em que R^{14} é independentemente -H; ou como definido em (24), (25), (26) ou (27); e cada um dos R^{15} e R^{16} é independentemente -H; ou como definido em (24), (25), (26) ou (27); ou R^{15} e R^{16} quando juntos com o átomo de nitrogênio a que estes estão ligados formam um anel tendo de 3 a 7 átomos no anel;

(17) $-NR^{17}SO_2R^{18}$, em que R^{17} é independentemente -H; ou como definido em (24), (25), (26) ou (27); e R^{18} é independentemente -H, ou como definido em (24), (25), (26) ou (27);

(18) $-SO_2R^{19}$, em que R^{19} é independentemente como definido em (24), (25), (26) ou (27);

(19) $-OSO_2R^{20}$ e em que R^{20} é independentemente como definido em (24), (25), (26) ou (27);

(20) $-SO_2NR^{21}R^{22}$, em que cada um dos R^{21} e R^{22} é independentemente -H; ou como definido em (24), (25), (26) ou (27); ou R^{21} e R^{22} quando juntos com o átomo de nitrogênio a que estes estão ligados formam um anel tendo de 3 a 7 átomos no anel;

(21) =O;

(22) =NR²³, em que R^{23} é independentemente -H; ou como definido em (24), (25), (26) ou (27);

(23) =NOR²⁴, em que R^{24} é independentemente -H; ou como

definido em (24), (25), (26) ou (27);

(24) arila C₃₋₂₀-alquila C₁₋₇, por exemplo, em que arila C₃₋₂₀ é como definido em (25); não substituído ou substituído, por exemplo, com um ou mais grupos como definido de (1) a (28);

5 (25) arila C₃₋₂₀, que inclui carboarila C₆₋₂₀ e heteroarila C₅₋₂₀; não substituído ou substituído, por exemplo, com um ou mais grupos como definido de (1) a (28);

(26) heterociclila C₃₋₂₀; não substituído ou substituído, por exemplo, com um ou mais grupos como definido de (1) a (28);

10 (27) alquila C₁₋₇, alquenila C₂₋₇, alquinila C₂₋₇, cicloalquila C₃₋₇, cicloalquenila C₃₋₇, cicloalquinila C₃₋₇, não substituídos ou substituídos, por exemplo, com um ou mais grupos como definido de (1) a (26); e

(28) -O-R²⁵-O-, em que R²⁵ é alquila C₁₋₃ independentemente saturado, e é independentemente não substituído ou substituído com um ou
15 mais (por exemplo, 1, 2, 3, 4) substituintes como definido em (5).

Alguns exemplos de (27) incluem o seguinte:

halo-alquila C₁₋₇

amino-alquila C₁₋₇ (por exemplo, -(CH₂)_w-amino, w é 1, 2, 3, ou 4);

20 amido-alquila C₁₋₇ (por exemplo, -(CH₂)_w-amido, w é 1, 2, 3, ou 4);

acilamido-alquila C₁₋₇ (por exemplo, -(CH₂)_w-acilamido, w é 1, 2, 3, ou 4);

25 carbóxi-alquila C₁₋₇ (por exemplo, -(CH₂)_w-COON, w é 1, 2, 3, ou 4);

acil-alquila C₁₋₇ (por exemplo, -(CH₂)_w-acila, w é 1, 2, 3, ou 4);

hidróxi-alquila C₁₋₇ (por exemplo, -(CH₂)_w-OH, w é 1, 2, 3, ou 4);

alcóxi C₁₋₇-alquila C₁₋₇ (por exemplo, -(CH₂)_w-O-alquila C₁₋₇,

w é 1, 2, 3, ou 4).

Em uma forma de realização, cada um dos substituintes (por exemplo, em A, Q¹, R^N, Q²) (por exemplo, R^A), se presente, é independentemente selecionado de:

- 5 (1) -C(=O)OH;
- (2) -C(=O)OMe, -C(=O)OEt, -C(=O)O(iPr), -C(=O)O(tBu); -C(=O)O(cPr); -C(=O)OCH₂CH₂OH, -C(=O)OCH₂CH₂OMe, -C(=O)-OCH₂CH₂OEt; -C(=O)OPh, -C(=O)OCH₂Ph;
- (3) -(C=O)NH₂, -(C=O)NMe₂, -(C=O)NEt₂, -(C=O)N(iPr)₂, -
 10 (C=O)N(CH₂CH₂OH)₂; -(C=O)-morfolino, -(C=O)NHPh, -(C=O)-NHCH₂Ph;
- (4) -C(=O)H, -C(=O)Me, -C(=O)Et, -C(=O)(tBu), -C(=O)-cHex, -C(=O)Ph; -C(=O)CH₂Ph;
- (5) -F, -Cl, -Br, -I;
- (6) -CN;
- 15 (7) -NO₂;
- (8) -OH;
- (9) -OMe, -OEt, -O(iPr), -O(tBu), -OPh, -OCH₂Ph; -OCF₃, -OCH₂CF₃;
- OCH₂CH₂OH, -OCH₂CH₂OMe, -OCH₂CH₂OEt;
- 20 -OCH₂CH₂NH₂, -OCH₂CH₂NMe₂, -OCH₂CH₂N(iPr)₂;
- OPh-Me, -OPh-OH, -OPh-OMe, -OPh-F, -OPh-Cl, -OPh-Br, -OPh-I;
- (10) -SH;
- (11) -SMe, -SEt, -SPh, -SCH₂Ph;
- 25 (12) -OC(=O)Me, -OC(=O)Et, -OC(=O)(iPr), -OC(=O)(tBu); -OC(=O)(cPr); -OC(=O)CH₂CH₂OH, -OC(=O)CH₂CH₂-OMe, -OC(=O)CH₂CH₂OEt;
- OC(=O)Ph, -OC(=O)CH₂Ph;
- (13) -OC(=O)NH₂, -OC(=O)NHMe, -OC(=O)NMe₂, OC(=O)-

- NHEt, -OC(=O)NEt₂, -OC(=O)NHPh, -OC(=O)NCH₂Ph;
- (14) -NH₂, -NHMe, -NHEt, -NH(iPr), -NMe₂, -N(iPr)₂, -N-(CH₂CH₂OH)₂,
-NHPh, -NHCH₂Ph; piperidino, piperazino, morfolino;
- 5 (15) -NH(C=O)Me, -NH(C=O)Et, -NH(C=O)nPr, -NH(C=O)Ph, -NHC(=O)CH₂Ph; -NMe(C=O)Me, -NMe(C=O)Et, -NMe(C=O)Ph, -NMeC(=O)CH₂Ph;
- (16) -NH(C=O)NH₂, -NH(C=O)NHMe, -NH(C=O)NHEt, -NH(C=O)NPh, -NH(C=O)NHCH₂Ph; -NH(C=S)NH₂, -NH(C=S)NHMe, -NH(C=S)NHEt, -NH(C=S)NPh, -NH(C=S)NHCH₂Ph;
- 10 (17) -NHSO₂Me, -NHSO₂Et, -NHSO₂Ph, -NHSO₂PhMe, -NHSO₂CH₂Ph; -NMeSO₂Me, -NMeSO₂Et, -NMeSO₂Ph, -NMeSO₂PhMe, -NMeSO₂CH₂Ph;
- (18) -SO₂Me, -SO₂CF₃, -SO₂Et, -SO₂Ph, -SO₂PhMe, -SO₂CH₂Ph;
- 15 (19) -OSO₂Me, -OSO₂CF₃, -OSO₂Et, -OSO₂Ph, -OSO₂PhMe, -OSO₂CH₂Ph;
- (20) -SO₂NH₂, -SO₂NHMe, -SO₂NHEt, -SO₂NMe₂, -SO₂NEt₂, -SO₂-morfolino, -SO₂NHPh, -SO₂NHCH₂Ph;
- 20 (21) =O;
- (22) =NH, =NMe; =NEt;
- (23) =NOH, =NOMe, =NOEt, =NO(nPr), =NO(iPr), =NO(cPr), =NO(CH₂-cPr);
- (24) -CH₂Ph, -CH₂Ph-Me, -CH₂Ph-OH, -CH₂Ph-F, -CH₂Ph-Cl;
- 25 (25) -Ph, -Ph-Me, -Ph-OH, -Ph-OMe, -Ph-NH₂, -Ph-F, -Ph-Cl, -Ph-Br, -Ph-I;
- piridila, pirazinila, pirimidinila, piridazinila, furanila, tiofenila, pirrolila, imidazolila, pirazolila, oxazolila, tiazolila, tiadiazolila;
- (26) pirrolidinila, imidazolidinila, pirazolidinila, piperidinila,

piperazinila, azepinila, tetraidrofurânica, tetraidropiranila, morfolinila, azetidínila;

(27) -Me, -Et, -nPr, -iPr, -nBu, -iBu, -sBu, -tBu, -nPe;

-cPr, -cHex; -CH=CH₂, -CH₂-CH=CH₂;

5 -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, -CBr₃, -CH₂CH₂F, -CH₂CHF₂, e -
CH₂CF₃; -CH₂OH, -CH₂OMe, -CH₂OEt, -CH₂NH₂, -CH₂NMe₂;

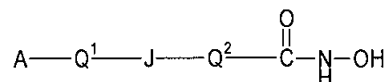
-CH₂CH₂OH, -CH₂CH₂OMe, -CH₂CH₂OEt, -
CH₂CH₂CH₂NH₂, -CH₂CH₂NMe₂;

(28) -O-CH₂-O-, -O-CH₂-CH₂-O-, -O-CH₂-CH₂-CH₂-O-, -O-
10 CF₂-O-, e -O-CF₂-CF₂-O-.

O HDACi: Alguns Exemplos Preferidos

Todas as combinações plausíveis das formas de realização descritas acima são aqui explicitamente divulgadas, como se cada combinação foi individual e explicitamente relatada.

15 Em uma forma de realização preferida, o HDACi é selecionado dos compostos da seguinte fórmula:



em que:

A é independentemente:

fenila,

20 e é não substituído ou substituído;

Q¹ é independentemente:

uma ligação covalente,

-CH₂-,

-CH₂CH₂-,

25 -CH=CH-;

J é independentemente:

-NRN-S(=O)₂-, ou

-S(=O)₂-NR^N-;

R^N é independentemente:

-H, ou

alquila C_{1-4}

e é não substituído;

5

Q^2 é independentemente:

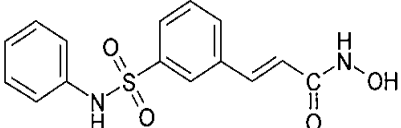
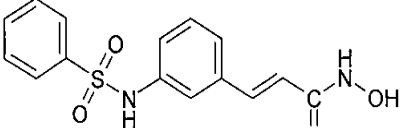
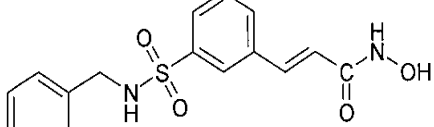
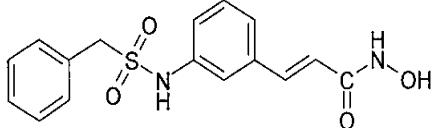
fenileno-alquileno C_{1-4} ,

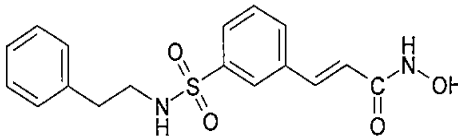
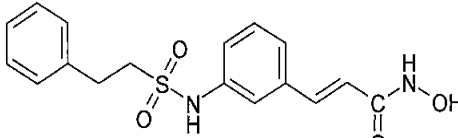
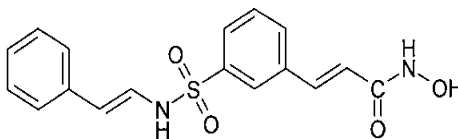
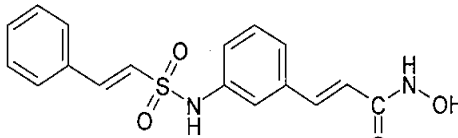
fenileno-alquenileno C_{2-4} ,

e é não substituído;

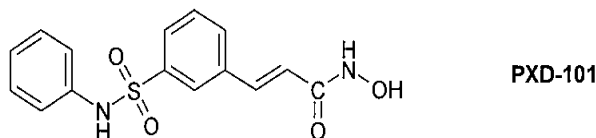
10 e sais, solvatos, amidas, ésteres, éteres farmacologicamente aceitáveis, formas quimicamente protegidas, e pró-drogas destes.

Em uma forma de realização, o HDACi é selecionado dos compostos das seguinte fórmulas, e análogos substituídos destes (por exemplo, onde o grupo fenila terminal é substituído, onde o sulfonamida nitrogênio é substituído, etc., por exemplo, com um ou mais substituintes como definido acima sob o título “O HDACi: Substituintes”), e sais, solvatos, amidas, ésteres, éteres farmacologicamente aceitáveis, formas quimicamente protegidas, e pró-drogas destes:

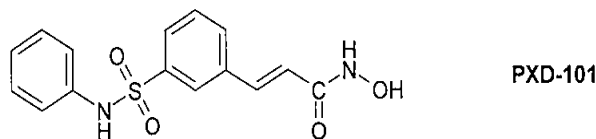
1.	
2.	
3.	
4.	

5.	
6.	
7.	
8.	

Em uma forma de realização, o HDACi é selecionado dos compostos da seguinte fórmula, e análogos substituídos destes (por exemplo, onde o grupo fenila terminal é substituído, onde o sulfonamida nitrogênio é substituído, etc., por exemplo, com um ou mais substituintes como definido acima sob o título “O HDACi: Substituintes”), e sais, solvatos, amidas, ésteres, éteres farmacologicamente aceitáveis, formas quimicamente protegidas, e pró-drogas destes:



Em uma forma de realização, o HDACi é selecionado do seguinte composto, e sais, solvatos, amidas, ésteres, éteres farmacologicamente aceitáveis, formas quimicamente protegidas, e pró-drogas destes:



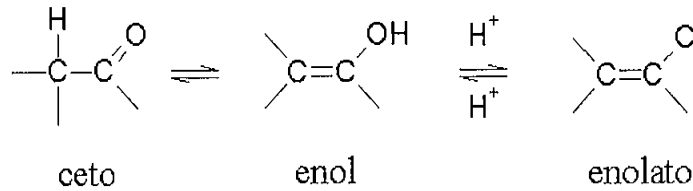
O HDACi: Outras Formas

Certos compostos podem existir em uma ou mais formas

geométrica, ótica, enantiomérica, diastereomérica, epimérica, atópica, estereoisomérica, tautomérica, conformacional, ou anomérica particulares, que incluem mas não são limitadas às, formas cis- e trans-; formas E- e Z-; formas c-, t-, e r-; formas endo- e exo-; formas R-, S-, e meso-; formas D- e L-; formas d- e l-; formas (+) e (-); formas ceto-, enol-, e formas de enolato-; formas sin- e anti-; formas sinclinal- e anticlinal-; formas α - e β -; formas axial e equatorial; formas de bote-, cadeira-, trança-, envelope-, e meia cadeira-; e combinações destas, em seguida coletivamente referidas to como “isômeros” (ou “formas isoméricas”).

10 Note que, exceto como debatido abaixo para as formas tautoméricas, especificamente excluídos do termo “isômeros,” como aqui usado, são os isômeros estruturais (ou constitucionais) (isto é, isômeros que diferem nas conexões entre átomos ao invés de meramente na posição dos átomos no espaço). Por exemplo, uma referência a um grupo metóxi, $-\text{OCH}_3$,
15 não deve ser interpretada como um referência ao seu isômero estrutural, um grupo hidroximetila, $-\text{CH}_2\text{OH}$. Similarmente, uma referência a orto-clorofenila não deve ser interpretada como uma referência ao seu isômero estrutural, meta-clorofenila. Contudo, uma referência a uma classe de estruturas bem pode incluir as formas estruturalmente isoméricas situando-se
20 dentro desta classe (por exemplo, alquila C_{1-7} inclui n-propila e iso-propila; butila inclui n-, iso-, sec-, e terc-butila; metoxifenil inclui orto-, meta-, e para-metoxifenila).

A exclusão acima não pertence às formas tautoméricas, por exemplo, às formas ceto-, enol-, e enolato-, como em, por exemplo, nos
25 seguintes pares tautoméricos: ceto/enol (ilustrados abaixo), imina/enamina, amida/iminoálcool, amidina/amidina, nitroso/oxima, tiocetona/enetiol, N-nitroso/hiroxiazol, e nitro/aci-nitro.



Note que especificamente incluído no termo “isômero” estão os compostos com uma ou mais substituições isotópicas. Por exemplo, H pode estar em qualquer forma isotópica, que inclui ^1H , ^2H (D), e ^3H (T); C pode estar em qualquer forma isotópica, que inclui ^{12}C , ^{13}C , e ^{14}C ; O pode estar em qualquer forma isotópica, que inclui ^{16}O e ^{18}O ; e outros.

A menos que de outro modo especificado, uma referência a um composto particular inclui todas tais formas isoméricas, que inclui (completa ou parcialmente) as racêmicas e outras misturas destes. Os métodos para a preparação (por exemplo, síntese assimétrica) e separação (por exemplo, cristalização fracional e meios cromatográficos) de tais formas isoméricas são conhecidos na técnica ou são prontamente obtidos adaptando-se os métodos conhecidos, em uma maneira conhecida.

A menos que de outro modo especificado, uma referência a um composto particular também inclui as formas iônicas, salinas, solvatadas e protegidas destes, e pró-drogas destes, por exemplo, como divulgado abaixo.

Pode ser conveniente ou desejável preparar, purificar, e/ou manusear um sal correspondente do composto ativo, por exemplo, um sal farmacologicamente aceitável. Exemplos de sais farmacologicamente aceitáveis são divulgados em Berge *et al.*, 1977, “Pharmaceutically Acceptable Salt,” J. Pharm. Sci., Vol. 66, pp. 1 a 19.

Por exemplo, se o composto é aniônico, ou tem um grupo funcional que pode ser aniônico (por exemplo, $-\text{COON}$ pode ser $-\text{COO}^-$), então um sal pode ser formado com um cátion adequado. Os exemplos de cátions inorgânicos adequados incluem, mas não são limitados a, íons de metal alcalino tais como Na^+ e K^+ , cátions de metal alcalino tais como Ca^{2+} e Mg^{2+} , e outros cátions tais como Al^{3+} . Os exemplos de cátions orgânicos

adequados incluem, mas não são limitados a, íon de amônio (isto é, NH_4^+) e íons de amônio substituídos (por exemplo, NH_3R^+ , NH_2R_2^+ , NHR_3^+ , NR_4^+). Os exemplos de alguns íons de amônio substituídos adequados são aqueles derivados de: etilamina, dietilamina, dicicloexilamina, trietilamina, 5 butilamina, etilenodiamina, etanolamina, dietanolamina, piperazina, benzilamina, fenilbenzilamina, colina, meglumina, e trometamina, bem como os aminoácidos, tais como lisina e arginina. Um exemplo de íon de amônio quaternário comum é $\text{N}(\text{CH}_3)_4^+$.

Se o composto é catiônico, ou tem um grupo funcional que 10 pode ser catiônico (por exemplo, $-\text{NH}_2$ pode ser $-\text{NH}_3^+$), então um sal pode ser formado com um ânion adequado. Os exemplos de ânions inorgânicos adequados incluem, mas não são limitados a, aqueles derivados dos seguintes ácidos inorgânicos: clorídrico, bromídrico, iodídrico, sulfúrico, sulfuroso, nítrico, nitroso, fosfórico, e fosforoso.

Os exemplos de ânions orgânicos adequados incluem, mas não 15 são limitados a, aqueles derivados dos seguintes ácidos orgânicos: 2-acetióxibenzóico, acético, ascórbico, aspártico, benzóico, canfor-sulfônico, cinâmico, cítrico, edético, etanodissulfônico, etanossulfônico, fumárico, gluceptônico, glucônico, glutâmico, glicólico, hidroximaléico, 20 hidroxinaftaleno carboxílico, isetiônico, lático, lactobiônico, láurico, maléico, málico, metanosulfônico, múcico, oléico, oxálico, palmítico, pamóico, pantotênico, fenilacético, fenilsulfônico, propiônico, pirúvico, salicílico, esteárico, succínico, sulfanílico, tartárico, toluenossulfônico, e valérico. Os exemplos de ânions orgânicos poliméricos adequados incluem, mas não são 25 limitados a, aqueles derivados dos seguintes ácidos poliméricos: ácido tênico, carboximetil celulose.

Pode ser conveniente ou desejável preparar, purificar, e/ou manusear um solvato correspondente do composto ativo. O termo “solvato” é aqui usado no sentido convencional para referir a um complexo de soluto (por

exemplo, composto ativo, sal do composto ativo) e solvente. Se o solvente é água, o solvato pode ser convenientemente referido como um hidrato, por exemplo, um mono-hidrato, um di-hidrato, um tri-hidrato, etc.

Pode ser conveniente ou desejável preparar, purificar, e/ou manusear o composto ativo em uma forma quimicamente protegida. O termo “forma quimicamente protegida” é aqui usado no sentido químico convencional e diz respeito a um composto em que um ou mais grupos funcionais reativos são protegidos das reações químicas indesejáveis sob condições específicas (por exemplo, pH, temperatura, radiação, solvente, e outros). Na prática, os métodos químicos bem conhecidos são utilizados para conferir reversibilidade ao grupo funcional não reativo, que de outro modo seria reativo, sob condições específicas. Em uma forma quimicamente protegida, um ou mais grupos funcionais reativos estão na forma de um grupo protegido ou não protegido (também conhecido como um grupo mascarado ou de mascaração ou um grupo bloqueado ou de bloqueamento). Protegendo-se um grupo funcional reativo, as reações que envolvem outros grupos funcionais reativos não protegidos podem ser realizadas, sem afetar o grupo protegido; o grupo de proteção pode ser removido, usualmente em uma etapa subsequente, sem afetar substancialmente o restante da molécula. Ver, por exemplo, Protective Groups in Organic Synthesis (T. Green and P. Wuts; 3ª Edição; John Wiley and Sons, 1999). Uma ampla variedade de tais métodos “de proteção,” “de bloqueamento,” ou “de mascaração” é amplamente usada e bem conhecida na síntese orgânica.

Pode ser conveniente ou desejável preparar, purificar, e/ou manusear o composto ativo na forma de um pró-HDACi. O termo “pró-HDACi,” como aqui usado, diz respeito a um composto que, quando metabolizado (por exemplo, *in vivo*), produz o composto ativo desejado. Tipicamente, o pró-HDACi é inativo, ou menos ativo do que o composto ativo, mas pode fornecer propriedades de manuseamento, administração, ou

metabólica vantajosas.

Por exemplo, alguns pró-drogas são ésteres do composto ativo (por exemplo, um éster fisiologicamente aceitável metabolicamente instável). Durante o metabolismo, o grupo éster ($-C(=O)OR$) é clivado para produzir o HDACi ativo. Tais ésteres podem ser formados através de esterificação, por exemplo, de qualquer um dos grupos de ácido carboxílico ($-C(=O)OH$) no composto precursor, com, onde apropriado, antes da proteção quaisquer outros grupos reativos presentes no composto precursor, seguido pela desproteção se necessário.

10 Ciclodextrina

O termo “ciclodextrina”, como aqui usado (por exemplo, em conexão com o componente (b)), diz respeito a ambas ciclodextrinas por si, e aos derivados de ciclodextrina, que incluem, por exemplo, os derivados de ciclodextrina aqui descritos.

15 As ciclodextrinas, também conhecidas como cicloamiloses, cicloglucanos, e dextrinas de Schardinger, são clatratos de ocorrência natural obtidos, por exemplo, da ação do *Bacillus macerans* amilase no amido para formar α -(1 \rightarrow 4) cíclico homogêneo ligado às unidades de glucopiranosose. As α -, β -, e γ -ciclodextrinas são compostas de seis, sete, e oito unidades, respectivamente, e têm pesos moleculares de 972,84, 1134,98, e 1297,12 g/mol, respectivamente. As ciclodextrinas têm cavidades hidrofóbicas e formam compostos de inclusão com uma substância orgânica, sais, e halogênios no estado sólido ou em soluções aquosas. Estas são usadas como agentes de complexação, e no estudo da ação enzimática. Até agora, as
20
25 ciclodextrinas somente foram usadas em um número limitado de formulações parenterais de pequeno volume. Ver, por exemplo, Loftsson, T., 1998, “Ciclodextrins in Pharmaceutical Formulations,” *Report for Nordic Industrial Fund*; e Strickley, R., 2004, “Solubilising Excipients in Oral and Injectable Formulations”, *Pharm. Res.*, Vol. 21, Nº 2, pp. 201 a 230.

Uma variedade de derivados de ciclodextrina são conhecidos, por exemplo, onde um ou mais dos grupos hidróxi (-OH) pendentes primários e/ou secundários foram derivatizados, por exemplo, para formar grupos éter (por exemplo, éter dimetílico; éter hidroxietílico; éter 2-hidroxi-propílico; éter carboximetílico; éter carboxietílico; éter glucosílico; éter maltosílico; éter sulfobutílico). As razões de substituição molares de, por exemplo, 0,6, 0,8, e 1,0 (por exemplo, de 0,5 a 1,0) são comuns.

Em uma forma de realização, a ciclodextrina é selecionada de:

α -ciclodextrina; β -ciclodextrina; γ -ciclodextrina;

(alquila C₁₋₄)- α -ciclodextrina; (alquila C₁₋₄)- β -ciclo-dextrina;

(alquila C₁₋₄)- γ -ciclodextrina;

(hidróxi-alquila C₁₋₄)- α -ciclo-dextrina; (hidróxi-alquila C₁₋₄)- β -ciclodextrina; (hidróxi-alquila C₁₋₄)- γ -ciclodextrina;

(carbóxi-alquila C₁₋₄)- α -ciclodextrina; (carbóxi-alquila C₁₋₄)- β -ciclodextrina; (carbóxi-alquila C₁₋₄)- γ -ciclodextrina;

éteres sacarídeos de α -ciclodextrina; éteres sacarídeos de β -ciclodextrina; éteres sacarídeos de γ -ciclodextrina; e

éteres sulfobutílicos de α -ciclodextrina, β -ciclodextrina, ou γ -ciclodextrina.

Os exemplos de grupos alquila C₁₋₄, neste contexto, incluem -Me, -Et, -nPr, -iPr, e -cPr.

Os exemplos de éteres sacarídeos, neste contexto, incluem os éteres glucosílicos e maltosílicos.

Uma ciclodextrina especialmente preferida é: hidroxipropil- β -ciclodextrina.

Preferivelmente, a ciclodextrina tem uma pureza de grau farmacêutico ou equivalente.

As seguintes ciclodextrinas e derivados de ciclodextrina podem ser obtidas, por exemplo, de Wacker-Chemie GmbH, Munique,

Alemanha:

α -ciclodextrina (Cavamax[®] W6 pharma);

γ -ciclodextrina (Cavamax[®] W8 pharma);

Hidroxiopropil- α -ciclodextrina (Cavasol[®] W6 HP TL);

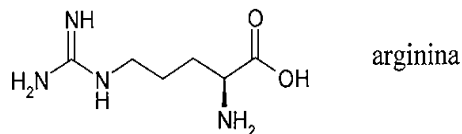
5 Hidroxiopropil- β -ciclodextrina (Cavasol[®] W7 HP pharma);

Hidroxiopropil- γ -ciclodextrina (Cavasol[®] W8 HP pharma).

Sem desejar estar ligado a qualquer teoria particular, os inventores acreditam que o grupo fenila terminal de PXD-101 (ou o grupo fenila terminal opcionalmente substituído dos análogos de PXD-101) formam um complexo com ciclodextrina, tal como hidroxipropil- β -ciclodextrina.

Arginina

A arginina, também conhecida como L-arginina, ácido 2-amino-5-guanidinovalérico, e ácido (S)-2-amino-5-[(aminoiminometil)-amino]pentanóico, tem um peso molecular de 174,20. Esta é solúvel em água (uma solução aquosa saturada contém 15 % p/p a 21°C) e é alcalina por natureza (porém menos alcalina do que a meglumina). Esta é freqüentemente fornecida como um sal de adição de ácido, por exemplo, como o sal de cloridreto. A arginina é bem tolerada em seres humanos a doses de até 30 g/kg, por exemplo, quando dada como um aditivo nutricional.



20 Em uma forma de realização, a arginina é uma arginina livre ou um sal farmacologicamente aceitável de arginina.

Preferivelmente, a arginina é L-arginina.

Em uma forma de realização, a arginina é L-arginina livre ou um sal farmacologicamente aceitável de L-arginina.

25 Preferivelmente, a arginina tem uma pureza de grau farmacêutico ou equivalente.

A L-arginina para a formulação de HDACi (conforme aos

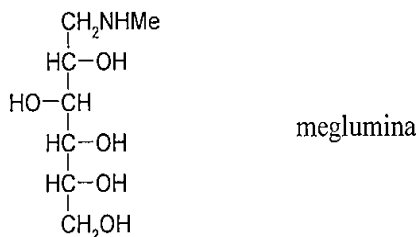
padrões tanto europeu quanto dos Estados Unidos) pode ser obtida, por exemplo, da Ajinomoto, Kanagawa, Japão (Catálogo N^o 2).

Sem desejar estar ligado a qualquer teoria particular, os inventores acreditam que os grupos acrilamida e/ou sulfonamida do PXD-101 (e análogos deste) estão fazendo parte da formação de sal *in situ* com arginina (e meglumina, divulgada abaixo), e deste modo dão origem à solubilidade aumentada.

Meglumina

A meglumina, também conhecida como N-metilglucamina, 1-deóxi-1-(metilamino)-D-glucitol, e N-metil-D-glucamina, tem um peso molecular de 195,21 g/mol e um ponto de fusão de cerca de 129 a 131°C. Esta é solúvel em água (~100 g em 100 ml a 25°C) e é alcalina por natureza (e é mais alcalina do que arginina) (pH ~10,5 para uma solução aquosa a 1 % em peso).

Esta forma sais com os ácidos e complexos com metais, e é usada em muitas formulações farmacêuticas.



Em uma forma de realização, a meglumina é uma meglumina livre ou um sal farmacêuticamente aceitável de meglumina.

Preferivelmente, a meglumina tem uma pureza de grau farmacêutico ou equivalente.

A meglumina para a formulação de HDACi (conforme os padrões tanto europeu quanto dos Estados Unidos) podem ser obtidos, por exemplo, da Merck KgaA, Alemanha.

Outros ingredientes adicionais

Em uma forma de realização, a composição farmacêutica

compreende ainda um ou mais outros ingredientes adicionais farmacêuticamente aceitáveis (por exemplo, carreadores farmacêuticamente aceitáveis, etc.)

Em uma forma de realização, a composição farmacêutica adicionalmente compreende um ou mais outros ingredientes farmacêuticamente aceitáveis bem conhecidos àqueles habilitados na técnica, que incluem, mas não são limitados a, carreadores, diluentes, excipientes, adjuvantes, tampões, modificadores de pH, conservantes, anti-oxidantes, bacteriostatos, estabilizantes, agentes de suspensão, solubilizantes, tensoativos (por exemplo, agentes umectantes), agentes de coloração, e solutos isotonicizantes (isto é, que rendem as formulações isotônicas com o sangue, ou outro fluido corporal relevante, do recipiente intencionado) farmacêuticamente aceitáveis. Os carreadores, diluentes, excipientes, etc. adequados podem ser encontrados em textos farmacêuticos padrão. Ver, por exemplo, Handbook of Pharmaceutical Additives, 2ª Edição (eds. M. Ash and I. Ash), 2001 (Synapse Information Resources, Inc., Endicott, Nova Iorque, EUA), Remington's Pharmaceutical Sciences, 18ª edição, Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1990; e Handbook of Pharmaceutical Excipients, 2ª edição, 1994.

O termo “farmacêuticamente aceitável” como aqui usado diz respeito aos compostos, ingredientes, materiais, composições, formas de dosagem, etc., que estão, dentro do escopo do julgamento médico criterioso, adequados para o uso em contato com os tecidos do paciente em questão (por exemplo, ser humano) sem toxicidade excessiva indesejada, irritação, resposta alérgica, ou outro problema ou complicação, comensurar com uma razão benefício/risco razoável. Cada carreador, diluente, excipiente, etc. também devem ser “aceitáveis” no sentido de ser compatível com os outros ingredientes da composição.

Em uma forma de realização, a composição compreende ainda

outros agentes ativos, por exemplo, outros agentes terapêuticos ou profiláticos.

Formato

5 Como aqui usado, o termo “formulação” descreve um material que está em uma forma (por exemplo, um líquido) que é pronto para a administração, considerando que o termo “pré-formulação” descreve um material (por exemplo, liofilado/liofilizado, concentrado, etc.) a partir do qual uma formulação pode ser preparada (por exemplo, através de re-hidratação, diluição, etc.).

10 Em uma forma de realização, a composição (por exemplo, uma formulação, pré-formulação) é um líquido (por exemplo, na temperatura ambiente, isto é, 25°C e pressão atmosférica padrão, isto é, 1,01325 bar).

15 A composição líquida (por exemplo, uma formulação, pré-formulação) pode ser uma solução, uma suspensão, uma emulsão, etc., em que o HDACi e outros componentes (por exemplo, ciclodextrina, arginina, meglumina, etc.) são dissolvidos, colocados em suspensão, ou de outro modo fornecido (por exemplo, em um lipossomo ou outro microparticulado).

20 Em uma forma de realização, a composição (por exemplo, uma formulação, pré-formulação) é um líquido aquoso (por exemplo, que compreende pelo menos 30 % p/p de água, por exemplo, pelo menos 50 % p/p de água, pelo menos 70 % p/p de água).

Em uma forma de realização, a composição (por exemplo, uma formulação, pré-formulação) é um líquido isotônico aquoso (por exemplo, solução isotônica com sangue).

25 Em uma forma de realização, a composição (por exemplo, uma formulação, pré-formulação) é estéril e isenta de pirógeno (isto é, isenta de pirógenos).

Em uma forma de realização, a composição (por exemplo, uma pré-formulação) é um concentrado líquido a partir da qual uma formulação

pode ser preparada, por exemplo, por diluição.

Em uma forma de realização, a composição (por exemplo, uma pré-formulação) é um sólido (por exemplo, na temperatura ambiente, isto é, 25°C e pressão atmosférica padrão, isto é, 1,01325 bar) (por exemplo, pós, grânulos, tabletes, liofilados/liofilizados, etc.), a partir do qual uma formulação pode ser preparada, por exemplo, através de hidratação (ou re-hidratação), opcionalmente seguido por outra diluição.

Os materiais adequados para a diluição, hidratação, e/ou re-hidratação incluem, por exemplo, água para injeção, solução salina aquosa (por exemplo, 0,9 % p/v de NaCl), solução de glicose aquosa por exemplo, 5 % p/v de glicose BP), solução salina para injeção/infusão, glicose para injeção/infusão, solução de Ringer, solução de Ringer lactada, etc.

Uma solução salina adequada (“solução salina para infusão”, 0,9 % p/v de cloreto de sódio BP) pode ser obtida, por exemplo, da Baxter Healthcare Ltd, Thetford, Norfolk, UK (Código do produto FUE1322).

Uma solução de glicose adequada (“glicose para infusão”, 5 % p/v de glicose BP) pode ser obtida, por exemplo, da Baxter Healthcare Ltd, Thetford, Norfolk, UK (Código do Produto FUE1322).

As composições farmacêuticas (por exemplo, formulações, pré-formulações) podem ser apresentadas em recipientes lacrados de dose única ou doses múltiplas, por exemplo, ampolas e frascos.

A formulação farmacêutica pode ser preparada, por exemplo, a partir de uma pré-formulação, extemporaneamente, por exemplo, imediatamente antes do uso, por exemplo, em uma bolsa de infusão intra-venosa (I.V).

Um aspecto da presente invenção diz respeito a uma composição farmacêutica (por exemplo, uma formulação, pré-formulação), como aqui descrita, em um recipiente adequado (por exemplo, frasco, ampola, bolsa de infusão intra-venosa (I.V)).

Um aspecto da presente invenção diz respeito a um frasco ou ampola que contêm uma composição farmacêutica (por exemplo, uma formulação, pré-formulação), como aqui descrita.

Um aspecto da presente invenção diz respeito a um frasco ou ampola que contêm uma pré-formulação farmacêutica (por exemplo, um concentrado líquido), como aqui descrita.

Um aspecto da presente invenção diz respeito a um bolsa de infusão intra-venosa (I.V) que contem uma composição farmacêutica (por exemplo, uma formulação), como aqui descrita.

10 Quantidade de HDACi

A formulação farmacêutica compreende uma quantidade terapeuticamente de HDACi.

A composição farmacêutica compreende uma quantidade de HDACi de modo que, na formação subsequente de uma formulação farmacêutica a partir da dita composição farmacêutica (por exemplo, através de diluição, hidratação, re-hidratação, etc.), a dita formulação farmacêutica compreende uma quantidade terapeuticamente de HDACi.

Será apreciado por aquele habilitado na técnica que as dosagens apropriadas do HDACi (e as concentrações de HDACi nas formulações e composições) podem variar de paciente para paciente. Determinar a dosagem ótima no geral envolverá o balanceamento do nível do benefício terapêutico contra qualquer efeitos colaterais de risco ou nocivos. O nível de dosagem selecionado dependerá de uma variedade de fatores que incluem, mas não são limitados à atividade do composto particular, à via de administração, ao tempo de administração, à taxa de excreção do composto, à duração do tratamento, outros HDACis, compostos, e/ou materiais usados em combinação com o HDACi, a gravidade da condição, e a espécie, sexo, idade, peso, condição, saúde geral, e histórico médico anterior do paciente. A quantidade de HDACi e a via de administração por fim estará sob a decisão

do médico, veterinário, ou clínico, embora no geral a dosagem será selecionada para atingir as concentrações locais no sítio de ação que obtêm o efeito desejado sem causar substancial efeitos colaterais prejudiciais ou nocivos.

5 Um exemplo de uma dosagem preferida é de 150 $\mu\text{mol/kg}$. Para um HDACi (por exemplo, PXD-101) com um peso molecular de 318 g/mol, que é $\sim 47,7$ mg/kg. Para um paciente de 70 kg, que é $\sim 3,3$ g. Quando diluída em uma bolsa intravenosa de 1,0 l, que tem uma concentração de formulação de $\sim 3,3$ g/l ($\sim 3,3$ mg/ml) ou ~ 10 mM. Um concentrado líquido
10 adequado (por exemplo, uma pré-formulação) pode ter uma concentração de 10 a 100 vezes maior do que a formulação desejada, e deste modo tem uma concentração de ~ 33 a 330 g/l (~ 33 a 330 mg/ml, por exemplo, ~ 50 mg/ml), ou de $\sim 0,1$ a 1,0 M.

Em uma forma de realização, a composição (por exemplo, uma
15 formulação) tem uma concentração de HDACi de pelo menos 0,01, 0,02, 0,05, 0,1, 0,2, 0,5, 1,0, 2,0, ou 5,0 mg/ml.

Em uma forma de realização, a composição (por exemplo, uma formulação) tem uma concentração de HDACi de até e que inclui 200, 100, 50, 20, 10, 5, 2, 1, 0,5, ou 0,2 mg/ml.

20 Em uma forma de realização, a concentração de HDACi é de 0,1 a 10 mg/ml.

Em uma forma de realização, a concentração de HDACi é de 0,5 a 10 mg/ml.

25 Em uma forma de realização, a concentração de HDACi é de 1,0 a 10 mg/ml.

Em uma forma de realização, a concentração de HDACi é de 0,1 a 5 mg/ml.

Em uma forma de realização, a concentração de HDACi é de 0,5 a 5 mg/ml.

Em uma forma de realização, a concentração de HDACi é 1,0 a 5 mg/ml.

Em uma forma de realização, a composição (por exemplo, uma formulação) tem uma concentração de HDACi de pelo menos 0,01, 0,03, 0,05, 0,1, 0,3, 0,5, 1,0, 3,0, 5,0, ou 10 mM.

Em uma forma de realização, a composição (por exemplo, uma formulação) tem uma concentração de HDACi de até e que inclui 300, 200, 100, 50, 30, 20, 15, 10, 5, 3, 1, 0,5, ou 0,3 mM.

Em uma forma de realização, a concentração de HDACi é de 0,3 a 30 mM.

Em uma forma de realização, a concentração de HDACi é de 1,0 a 30 mM.

Em uma forma de realização, a concentração de HDACi é de 2,0 a 30 mM.

Em uma forma de realização, a concentração de HDACi é de 3,0 a 30 mM.

Em uma forma de realização, a concentração de HDACi é 0,3 a 15 mM.

Em uma forma de realização, a concentração de HDACi é de 1,0 a 15 mM.

Em uma forma de realização, a concentração de HDACi é de 2,0 a 15 mM.

Em uma forma de realização, a concentração de HDACi é de 3,0 a 15 mM.

A composição (por exemplo, uma pré-formulação) pode ter uma concentração de HDACi que é, por exemplo, de 1 a 1000 vezes maior do que a concentração de HDACi da formulação correspondente.

Em uma forma de realização, a composição (por exemplo, uma pré-formulação) tem uma concentração de HDACi de pelo menos 1, 2, 5, 10,

20, 50, ou 100 vezes maior.

Em uma forma de realização, a composição (por exemplo, uma pré-formulação) tem uma concentração de HDACi de até e que inclui 1000, 500, 200, 100, 50, 20, 10, 5, ou 2 vezes maior.

5 Em uma forma de realização, a concentração de HDACi é de 10 a 500 vezes maior.

Em uma forma de realização, a concentração de HDACi é de 10 a 200 vezes maior.

10 Em uma forma de realização, a concentração de HDACi é de 10 a 100 vezes maior.

Em uma forma de realização, a concentração de HDACi é de 10 a 50 vezes maior.

Em uma forma de realização, a concentração de HDACi é de 10 a 20 vezes maior.

15 Por exemplo, em uma forma de realização, a composição (por exemplo, uma pré-formulação) tem uma concentração de HDACi de 30 a 600 mM (correspondendo de 10 a 20 vezes de 3,0 a 30 mM).

20 Em uma forma de realização, a composição (por exemplo, uma pré-formulação) tem uma concentração de HDACi de pelo menos 0,1, 0,2, 0,5, 1,0, 2,0, 5,0, 10, 20, 30, ou 50 mg/ml.

Em uma forma de realização, a composição (por exemplo, uma pré-formulação) tem uma concentração de HDACi de até e que inclui 1000, 500, 300, 200, 100, 50, 20, 10, 5, ou 2 mg/ml.

25 Em uma forma de realização, a concentração de HDACi é de 5 a 500 mg/ml. Em uma forma de realização, a concentração de HDACi é de 10 a 500 mg/ml. Em uma forma de realização, a concentração de HDACi é de 20 a 500 mg/ml.

Em uma forma de realização, a concentração de HDACi é de 30 a 500 mg/ml.

Em uma forma de realização, a concentração de HDACi é de 5 a 300 mg/ml.

Em uma forma de realização, a concentração de HDACi é de 10 a 300 mg/ml.

5 Em uma forma de realização, a concentração de HDACi é de 20 a 300 mg/ml.

Em uma forma de realização, a concentração de HDACi é de 30 a 300 mg/ml.

10 Em uma forma de realização, a concentração de HDACi é de ~50 mg/ml.

Em uma forma de realização, a composição (por exemplo, uma pré-formulação) tem uma concentração de HDACi de pelo menos 0,3, 0,5, 1,0, 1,5, 2,0, 3,0, 5,0, 10, 30, 50, 100 mM.

15 Em uma forma de realização, a composição (por exemplo, uma pré-formulação) tem uma concentração de HDACi de até e que inclui 3000, 1000, 500, 300, 100, 50, 30, 20, 15, 10, 5, ou 3 mM.

Em uma forma de realização, a concentração de HDACi é de 10 a 1000 mM.

20 Em uma forma de realização, a concentração de HDACi é de 30 a 1000 mM.

Em uma forma de realização, a concentração de HDACi é de 50 a 1000 mM.

Em uma forma de realização, a concentração de HDACi é de 100 a 1000 mM.

25 Em uma forma de realização, a concentração de HDACi é de 10 a 500 mM.

Em uma forma de realização, a concentração de HDACi é de 30 a 500 mM.

Em uma forma de realização, a concentração de HDACi é de

50 a 500 mM.

Em uma forma de realização, a concentração de HDACi é de 100 a 500 mM.

Onde o HDACi é fornecido na forma de um sal, a quantidade é calculada na base do composto precursor. Conseqüentemente, os valores acima (por exemplo, de 30 a 300 mg/ml, ~50 mg/ml) dizem respeito ao composto precursor, e não, por exemplo, a um sal deste.

Quantidade de Ciclodextrina

Em uma forma de realização, se a ciclodextrina é presente, a razão molar da ciclodextrina para HDACi é pelo menos de 0,5, 0,7, 0,8, 0,9, 1,0, 1,1, 1,2, 1,3, 1,4, ou 1,5.

Em uma forma de realização, se a ciclodextrina é presente, a razão molar de ciclodextrina para HDACi é de até e que inclui 5, 4, 3,5, 3, 2,5, 2,0, 1,9, 1,8, 1,7, 1,6, ou 1,5.

Em uma forma de realização, a razão molar é de 0,5 a 5.

Em uma forma de realização, a razão molar é de 0,8 a 4.

Em uma forma de realização, a razão molar é de 1 a 3.

Em uma forma de realização, a razão molar é de 1,2 a 2,5.

Em uma forma de realização, a razão molar é de 1,4 a 2.

Em uma forma de realização, a razão molar é de 1,5 a 1,9

Um exemplo de uma concentração preferida de HDACi para uma composição (por exemplo, pré-formulação, formulação) é de ~10 mM. Se aquela composição (por exemplo, pré-formulação, formulação) deve ter uma razão molar de ciclodextrina para HDACi de ~1,5 a 1,9, o que corresponde a uma concentração de ciclodextrina de ~15 a 19 mM.

Um exemplo de um HDACi preferido é PXD-101, que tem um peso molecular de ~318 g/mol.

A P-ciclodextrina tem um peso molecular de ~1135 g/mol. A razão molecular em peso de ciclodextrina para HDACi é de ~1135/318 ou de

~3,57. Se a composição (por exemplo, pré-formulação, formulação) deve ter uma razão molar de ciclodextrina para HDACi de ~1,5 a 1,9, que corresponde a uma razão em peso de ciclodextrina para HDACi de ~5,3 a 6,8 (isto é, de 5,3 a 6,8 gramas de β -ciclodextrina para cada grama de PXD-101).

5 Pode ser preferível assegurar uma dose de ciclodextrina total de menos do que 5000, 2000, 1000, 500, 400, 300, 200, 100, ou 50 mg/kg.

Quantidade de Arginina

10 Em uma forma de realização, se a arginina é presente, a razão molar de arginina para HDACi é pelo menos de 0,5, 0,7, 0,8, 0,9, 1,0, 1,1, 1,2, 1,3, 1,4, ou 1,5.

 Em uma forma de realização, se a arginina é presente, a razão molar de arginina para HDACi é de até e que inclui 5, 4, 3,5, 3, 2,5, 2,0, 1,9, 1,8, 1,7, 1,6, ou 1,5.

15 Em uma forma de realização, a razão molar é de 0,5 a 5.

 Em uma forma de realização, a razão molar é de 0,8 a 4.

 Em uma forma de realização, a razão molar é de 1 a 3.

 Em uma forma de realização, a razão molar é de 1,2 a 2,5.

 Em uma forma de realização, a razão molar é de 1,4 a 2.

 Em uma forma de realização, a razão molar é de 1,5 a 1,9

20 Um exemplo de uma concentração preferida de HDACi para uma composição (por exemplo, uma formulação) é de ~10 mM. Se aquela composição (por exemplo, uma formulação) deve ter uma razão molar de arginina para HDACi de ~1,5 a 1,9, o que corresponde a uma concentração de arginina de ~15 a 19 mM.

25 Um exemplo de um HDACi preferido é PXD-101, que tem um peso molecular de ~318 g/mol. A arginina livre tem um peso molecular de ~174 g/mol. A razão molecular em peso de arginina para HDACi é de ~174/318 ou de ~0,547. Se a composição (por exemplo, pré-formulação, formulação) deve ter uma razão molar de arginina para HDACi de ~1,5 a 1,9,

que corresponde a uma razão em peso de arginina para HDACi de ~0,82 a 1,04 (isto é, de 0,82 a 1,04 gramas de arginina para cada grama de PXD-101).

Pode ser preferível assegurar uma dose de arginina total de menos do que 200, 100, 50, 30, ou 20 g/kg.

5 Quantidade de Meglumina

Em uma forma de realização, se a meglumina é presente, a razão molar de meglumina para HDACi é pelo menos de 0,5, 0,7, 0,8, 0,9, 1,0, 1,1, 1,2, 1,3, 1,4, ou 1,5.

10 Em uma forma de realização, se a meglumina é presente, a razão molar de meglumina para HDACi é de até e que inclui 5, 4, 3,5, 3, 2,5, 2,0, 1,9, 1,8, 1,7, 1,6, ou 1,5.

Em uma forma de realização, a razão molar é de 0,5 a 5.

Em uma forma de realização, a razão molar é de 0,8 a 4.

Em uma forma de realização, a razão molar é de 1 a 3.

15 Em uma forma de realização, a razão molar é de 1,2 a 2,5.

Em uma forma de realização, a razão molar é de 1,4 a 2.

Em uma forma de realização, a razão molar é de 1,5 a 1,9

Um exemplo de uma concentração preferida de HDACi para uma composição (por exemplo, uma formulação) é ~10 mM. Se aquela
20 composição (por exemplo, uma formulação) deve ter uma razão molar de meglumina para HDACi de ~1,5 a 1,9, o que corresponde a uma concentração de meglumina de ~15 a 19 mM.

Um exemplo de um HDACi preferido é PXD-101, que tem um peso molecular de ~318 g/mol. A meglumina livre tem um peso molecular de
25 ~195 g/mol. A razão molecular em peso de meglumina para HDACi é de ~195/318 ou de ~0,613. Se a composição (por exemplo, pré-formulação, formulação) deve ter uma razão molar de meglumina para HDACi de ~1,5-1,9, que corresponde a uma razão em peso de meglumina para HDACi de ~0,92 a 1,17 (isto é, de 0,92 a 1,17 gramas de meglumina para cada grama de

PXD-101).

Pode ser preferível assegurar uma dose de meglumina total de menos do que 200, 100, 50, 30, ou 20 g/kg.

Preparação das Composições

5 As composições (por exemplo, pré-formulações, formulações) podem ser preparadas usando os métodos convencionais que são bem conhecidos no campo da farmácia. Por exemplo, os métodos que usam um equipamento de processamento laboratorial ou farmacêutico padrão são bem conhecidos àqueles habilitados no campo da farmácia.

10 Um aspecto da presente invenção diz respeito a um método de preparar uma composição (por exemplo, pré-formulação, formulação) (como aqui descritas) combinando-se: (a) um HDACi como aqui definido, e (b) um ou mais dos seguintes ingredientes adicionais: ciclodextrina, arginina, e meglumina; e opcionalmente um ou mais outros ingredientes adicionais
15 farmaceuticamente aceitáveis (como aqui descritos).

Por exemplo uma quantidade apropriada de HDACi puro, seco (por exemplo, PXD-101) pode ser dissolvida em uma solução de formador de sal (por exemplo, arginina, meglumina) ou ciclodextrina em água a uma concentração adequada como aqui descrita. A solubilização pode ser obtida
20 por um período de tempo de cerca de 1 minuto a cerca de 1 hora agitando-se, por exemplo, usando um agitador magnético, agitador de pás, ou misturador de turbina, com ou sem a aplicação de calor. A solução resultante é depois diluída até o volume final, por exemplo, com o grau apropriado de água, e agitada por um período de tempo adicional até a solução ficar homogênea.

25 Se necessário, o pH da solução pode ser ajustado usando um ácido adequado (por exemplo, HCl) para obter um pH de mais do que ou igual a cerca de 8,5. Contudo, existe um risco de precipitar o HDACi se o pH ser ajustado.

A solução é passada através de um filtro adequado (por

exemplo, filtro de 0,2 µm de grau esterilizante) e colocada em recipientes apropriados (por exemplo, frascos, ampolas, etc.) em um ambiente de fabricação farmacêutica adequado, e lacrada/tampada.

5 Opcionalmente, um liofilizado é preparado colocando-se a solução em frascos equipados com uma tampa de liofilização adequada e removendo-se a água secando-se por congelamento para fornecer um pó adequado para a reconstituição/re-hidratação usando um meio de re-hidratação adequado (por exemplo, solução salina, glicose, etc.). Após a secagem por pulverização, os frascos são lacrados e tampados.

10 Um aspecto da presente invenção diz respeito a um método de preparar uma formulação (como aqui descrita) diluindo-se, reconstituindo-se, hidratando-se, re-hidratando-se, etc. uma pré-formulação (como aqui descrito).

15 Um aspecto da presente invenção diz respeito a uma composição farmacêutica (por exemplo, uma formulação) (como aqui descrita) obtida diluindo-se, reconstituindo-se, hidratando-se, re-hidratando-se, etc. uma pré-formulação (como aqui descrita).

20 Um aspecto da presente invenção diz respeito a uma composição farmacêutica (por exemplo, uma formulação) (como aqui descrita) obtível diluindo-se, reconstituindo-se, hidratando-se, re-hidratando-se, etc. uma pré-formulação (como aqui descrita)

25 Por exemplo, as formulações podem ser preparadas a partir das pré-formulações, por exemplo, extemporaneamente, diluindo-se, reconstituindo-se, hidratando-se, re-hidratando-se, etc., usando os líquidos apropriados, por exemplo, água (por exemplo, água para injeção), solução salina aquosa (por exemplo, solução salina a 0,9 % p/v), glicose aquosa (por exemplo, solução de glicose a 5 % p/v), etc.

Por exemplo, uma quantidade apropriada de composição concentrada líquida (por exemplo, uma pré-formulação) (inicialmente

fornecida em um frasco ou ampola) pode ser introduzida em uma bolsa de glicose ou solução salina intravenosa de 1 l típica, e a formulação resultante usada para a administração através de infusão intravenosa.

Por exemplo, uma quantidade apropriada de uma composição de liofilado/liofilizado (por exemplo, uma pré-formulação) pode ser reconstituída (ou re-hidratada) adicionando-se um meio aquoso adequado (por exemplo, água para injeção, solução salina a 0,9 %, solução de glicose a 5 %, etc.), por exemplo, ao frasco que contem o liofilado/liofilizado, por exemplo, usando uma seringa e agulha adequadas. Os conteúdos do frasco podem ser agitados para dissolver o pó liofilizado. A composição resultante pode ser depois usada como uma formulação, e administrada ao paciente, ou pode ser usada como uma pré-formulação, e diluída até a concentração necessária, por exemplo, adicionando-se a um meio de infusão adequado, por exemplo, em uma bolsa de infusão.

Um aspecto da presente invenção diz respeito a um método de formular um HDACi (como aqui descrito) que compreende a etapa de: combinar o dito HDACi com um ou mais dos seguintes ingredientes adicionais: ciclodextrina, arginina, e meglumina (como aqui descritos); e opcionalmente um ou mais outros ingredientes adicionais farmacologicamente aceitáveis (como aqui descritos).

Um aspecto da presente invenção diz respeito a um método de aumentar a concentração de um HDACi (como aqui descrito) em uma composição farmacêutica, que compreende a etapa de: formular o dito HDACi com um ou mais dos seguintes ingredientes adicionais: ciclodextrina, arginina, e meglumina (como aqui descritos); e opcionalmente um ou mais outros ingredientes adicionais farmacologicamente aceitáveis (como aqui descritos).

Formas Sólidas

Um aspecto da presente invenção diz respeito a uma

composição farmacêutica que compreende um inibidor de HDAC (por exemplo, PXD-101) na forma de dosagem sólida (por exemplo, tablete, cápsula, tablete de gelatina, etc.) (por exemplo, uma cápsula de gelatina).

Um aspecto da presente invenção diz respeito a uma forma de dosagem sólida (por exemplo, tablete, cápsula, tablete de gelatina, etc.) (por exemplo, uma cápsula de gelatina) que contém um inibidor de HDAC, como aqui descrito.

Um aspecto da presente invenção diz respeito a uma forma de dosagem sólida (por exemplo, tablete, cápsula, tablete de gelatina, etc.) (por exemplo, uma cápsula de gelatina) que contém uma composição farmacêutica (por exemplo, uma formulação), como aqui descrita.

Uso Médico, Métodos de Tratamento, Etc.

Um aspecto da presente invenção diz respeito aos componentes da composição farmacêutica como aqui descritos (por exemplo, um HDACi; um ou mais de ciclodextrina, arginina, e meglumina; etc.) para o uso em um método de tratamento do corpo humano ou animal através da terapia.

Um aspecto da presente invenção diz respeito a uma composição farmacêutica (por exemplo, pré-formulação, formulação), como aqui descrita, para o uso em um método de tratamento do corpo humano ou animal através da terapia.

Um aspecto da presente invenção diz respeito ao uso dos componentes da composição farmacêutica como aqui descrito (por exemplo, um HDACi; um ou mais de ciclodextrina, arginina, e meglumina; etc.) na fabricação de um medicamento para o tratamento de uma condição, como aqui descrita.

Um aspecto da presente invenção diz respeito ao uso de uma composição farmacêutica (por exemplo, uma pré-formulação), como aqui descrita, na fabricação de um medicamento para o tratamento de uma

condição, como aqui descrita.

Um aspecto da presente invenção diz respeito a um método de tratamento, que compreende administrar a um paciente em necessidade de tratamento uma composição farmacêutica (por exemplo, uma formulação),
5 como aqui descrita.

Um aspecto da presente invenção diz respeito a um método de (a) regular (por exemplo, inibir) a proliferação celular; (b) inibir a progressão do ciclo celular; (c) promover a apoptose; ou (d) uma combinação de um ou mais destes, *in vitro* ou *in vivo*, que compreende contatar uma célula com uma
10 composição farmacêutica (por exemplo, uma formulação) como aqui descrita.

Qualquer tipo de célula pode ser tratada, incluindo mas não limitando a, do pulmão, gastrointestinal (que inclui, por exemplo, intestino, cólon, colorretal), da mama (mamífera), ovariana, da próstata, do fígado (hepática), do rim (renal), da bexiga, pâncreas, cérebro, e pele.

Um aspecto da presente invenção diz respeito a um método de administrar um HDACi, como aqui definido, a um paciente, que compreende administrar ao dito paciente uma composição farmacêutica (por exemplo, uma formulação), como aqui descrito.

Tratamento

20 O termo “tratamento,” como aqui usado no contexto de tratar uma condição, diz respeito geralmente ao tratamento e à terapia, seja de um ser humano ou de um animal (por exemplo, em aplicações veterinárias), em que alguns efeitos terapêuticos desejados são obtidos, por exemplo, a inibição do progresso da condição, e inclui uma redução na taxa do progresso, uma
25 parada na taxa do progresso, melhoramento da condição, e cura da condição. O tratamento como uma medida profilática (isto é, profilaxia) também é incluída. Por exemplo, o uso em pacientes que ainda não desenvolveram a condição, mas que estão no risco de desenvolver a condição, é abrangido pelo termo “tratamento.”

O termo “quantidade terapeuticamente eficaz” como aqui usado, diz respeito àquela quantidade de HDACi que é eficaz para produzir alguns efeitos terapêuticos desejados, comensurado com uma razão de benefício/risco razoável, quando administrada de acordo com um regime de tratamento desejado.

O termo “tratamento” inclui a combinação tratamentos e terapias, em que dois ou mais tratamentos ou terapias são combinadas, por exemplo, de modo seqüencial ou simultâneo. Por exemplo, os compostos aqui descritos também podem ser usados em terapias de combinação, por exemplo, em conjunção com outros agentes, por exemplo, agentes citotóxicos, etc. Os exemplos de tratamentos e terapias incluem, mas não são limitados a, quimioterapia (a administração de agentes ativos, que incluem, por exemplo, HDACis, anti-corpos (por exemplo, como na imunoterapia), pró-drogas (por exemplo, como na terapia fotodinâmica, GDEPT, ADEPT, etc.); cirurgia; terapia de radiação; e terapia de gene.

Condições

Em uma forma de realização, o tratamento é o tratamento de uma condição proliferativa.

Os termos “condição proliferativa,” “distúrbio proliferativo,” e “doença proliferativa,” são usados intercambiavelmente neste relatório e pertencem a uma proliferação de células indesejáveis e descontroladas de células que são células excessivas ou anormais que são indesejadas, tais como, o crescimento neoplástico ou hiperplástico.

Em uma forma de realização, o tratamento é tratamento de uma condição proliferativa caracterizada pela proliferação celular benigna, pré-maligna, ou maligna, incluindo mas não limitando a, neoplasmas, hiperplasias, e tumores (por exemplo, histocitoma, glioma, astrocitoma, osteoma), cânceres (ver abaixo), psoríase, doenças ósseas, distúrbios fibroproliferativos (por exemplo, dos tecidos conectivos), fibrose pulmonar,

aterosclerose, proliferação celular de músculos lisos nos vasos sangüíneos, tal como estenose ou restenose seguida por angioplastia.

Em uma forma de realização, o tratamento é o tratamento do câncer.

5 Em uma forma de realização, o tratamento é o tratamento do câncer no pulmão, câncer no pulmão de células pequenas, câncer gastrointestinal, câncer no intestino, câncer no cólon, câncer no reto, câncer colorretal, câncer na mama, câncer no ovário, câncer de próstata, câncer nos testículos, câncer no fígado, câncer nos rins, câncer na bexiga, câncer no

10 pâncreas, câncer no cérebro, sarcoma, osteosarcoma, sarcoma de Kaposi, melanoma, melanoma maligno, carcinoma de célula basal, ou leucemia.

Em uma forma de realização, o tratamento é o tratamento de uma condição mediada por HDAC.

O termo “uma condição mediada por HDAC,” como aqui

15 usado diz respeito a um condição em que HDAC e/ou a ação do HDAC é importante ou necessária, por exemplo, para o princípio, progresso, expressão, etc. daquela condição, ou uma condição que é conhecida ser tratada através do inibidor de HDACs (tal como, por exemplo, tricostatina A). Aquele de

20 habilidade comum na técnica é prontamente capaz de determinar se um HDACi candidato trata ou não uma condição mediada por HDAC para qualquer tipo celular em particular. Por exemplo, os ensaios que podem ser convenientemente usados para avaliar a atividade oferecida por um composto particular são descritos em Watkins *et al.*, 2002, pedido de publicação de

patente (PCT) internacional WO 02/30879.

25 Os exemplos de tais condições incluem, mas não são limitados ao seguinte:

Câncer (ver, por exemplo, Vigushin *et al.*, 2001, Clin. Cancer Res., Vol. 7, Nº 4, pp. 971 a 976).

Psoríase (ver, por exemplo, lavarone *et al.*, 1999, Mol. Cell

Biol., Vol. 19, Nº 1, pp. 916 a 922).

Distúrbios fibroproliferativos (por exemplo, fibrose hepática) (ver, por exemplo, Niki *et al.*, 1999, Hepatology, Vol. 29, Nº 3, pp. 858 a 867; Cornell *et al.*, 1998, Pedido de Patente Japonesa Publicado, publicação
5 número JP 10114681 A2).

Distúrbios proliferativos do músculo liso (por exemplo, aterosclerose, restenose) (ver, por exemplo, Kimura *et al.*, 1994, Biol. Pharm. Bull., Vol. 17, Nº 3, pp. 399 a 402).

Doenças Neurodegenerativas (por exemplo, Alzheimer,
10 Parkinson, Coreia de Huntington, esclerose lateral amiotrófica, degeneração espino-cerebelar) (ver, por exemplo, Kuusisto *et al.*, 2001, Biochem. Biophys. Res. Commun., Vol. 280, Nº 1, pp. 223 a 228; Stefan, J., *et al.*, 2002, Pedido de Publicação de Patente (PCT) Internacional WO 02/090534).

Doenças inflamatórias (por exemplo, osteoartrite, artrite
15 reumatóide) (ver, por exemplo, Dangond *et al.*, 1998, Biochem. Biophys. Res. Commun., Vol. 242, Nº 3, pp. 648 a 652; Takahashi, I., *et al.*, 1996, J. Antibiot. (Tóquio), Vol. 49, Nº 5, pp. 453 a 457).

Doenças que envolvem angiogênese (por exemplo, câncer, artrite reumatóide, psoríase, retinopatia diabética) (ver, por exemplo, Kim *et al.*, 2001, Nature Medicine, Vol. 7, Nº 4, pp. 437 a 443).
20

Distúrbios hematopoiéticos (por exemplo, anemia, anemia da célula falciforme, talassemia) (ver, por exemplo, McCaffrey *et al.*, 1997, Blood, Vol. 90, Nº 5, pp. 2075 a 2083).

Infecções fúngicas (ver, por exemplo, Bernstein *et al.*, 2000, Proc. Natl. Acad. Sci. EUA, Vol. 97, Nº 25, pp. 13708 a 13713; Tsuji *et al.*, 1976, J. Antibiot. (Tóquio), Vol. 29, Nº 1, pp. 1 a 6).
25

Infecções parasíticas (por exemplo, malária, tripanossomíase, helmintíase, infecções protozoárias (ver, por exemplo, Andrews *et al.*, 2000, Int. J. Parasitol., Vol. 30, Nº 6, pp. 761 a 768).

Infecções bacterianas (ver, por exemplo, Onishi *et al.*, 1996, Science, Vol. 274, pp. 939 a 940).

Infecções virais (ver, por exemplo, Chang *et al.*, 2000, Nucleic Acids Res., Vol. 28, Nº 20, pp. 3918 a 3925).

5 Condições tratáveis por imuno modulação (por exemplo, esclerose múltipla, diabetes autoimune, lúpus, dermatite atópica, alergias, asma, rinite alérgica, doença do intestino inflamatório; e para melhorar o enxerto de transplantes) (ver, por exemplo, Dangond *et al.*, 1998, Biochem. Biophys. Res. Commun., Vol. 242, Nº 3, pp. 648 a 652; Takahashi *et al.*,
10 1996, J. Antibiot. (Tóquio), Vol. 49, Nº 5, pp. 453 a 457).

Dosagem

A administração pode ser efetuada em uma dose, contínua ou intermitentemente (por exemplo, em doses divididas a intervalos apropriados) por todo o curso do tratamento. Os métodos de determinar os meios e as
15 dosagens mais eficazes de administração são bem conhecidos àqueles habilitados na técnica e variarão com a formulação particular usada para a terapia, o propósito da terapia, a(s) célula(s) alvo(s) sendo tratada(s), e o paciente sendo tratado. As administrações únicas ou múltiplas podem ser realizadas com o nível e o padrão de dosagem sendo selecionados pelo
20 médico, clínico ou veterinário que conduz o tratamento.

Em uma forma de realização, o paciente receberia o inibidor de HDAC intravenosa ou subcutaneamente em quantidades suficientes para liberar entre cerca de 3 a 1500 mg/m² por dia, por exemplo, cerca de 3, 30, 60, 90, 180, 300, 600, 900, 1000, 1200, ou 1500 mg/m² por dia. Tais
25 quantidades podem ser administradas de várias maneiras adequadas, por exemplo, grandes volumes de baixas concentrações do inibidor de HDAC durante um período estendido de tempo ou várias vezes em um dia. As quantidades podem ser administradas por um ou mais dias consecutivos, dias alternados, dias intermitentes, ou uma combinação destes por semana

(período de 7 dias). Alternativamente, baixos volumes de altas concentrações de inibidor de HDAC durante um curto período de tempo, por exemplo, uma vez ao dia por um ou mais dias de modo consecutivo, alternado, intermitente ou uma combinação destes por semana (período de 7 dias). Por exemplo, uma dose de 300 mg/m² por dia pode ser administrada por 5 dias consecutivos para um total de 1500 mg/m² por tratamento. Em um outro regime de dosagem, vários dias consecutivos também podem ser 5, com o tratamento durando por 2 ou 3 semanas consecutivas para um total de 3000 mg/m² e 4500 mg/m² de tratamento total.

10 Tipicamente, uma formulação intravenosa pode ser preparada a qual contem uma concentração de inibidor de HDAC de cerca de 1,0 mg/ml a cerca de 10 mg/ml, por exemplo, 1,0 mg/ml, 2,0 mg/ml, 3,0 mg/ml, 4,0 mg/ml, 5,0 mg/ml, 6,0 mg/ml, 7,0 mg/ml, 8,0 mg/ml, 9,0 mg/ml e 10 mg/ml, e administrada em quantidades para obter as doses descritas acima. Em um exemplo, um volume suficiente da formulação intravenosa pode ser 15 administrada a um paciente em um dia tal que a dosagem total para o dia é entre cerca de 300 e cerca de 1200 mg/m².

Em uma forma de realização específica, 900 mg/m² de PXD-101 é administrada intravenosamente a cada 24 horas por pelo menos cinco dias consecutivos. Em uma outra forma de realização específica, 100 mg/m² de PXD-101 é administrada intravenosamente a cada 24 horas por pelo menos cinco dias consecutivos

Em uma outra forma de realização, as dosagens do inibidor de HDACs, quando usadas para tratar a condição desejada, pode variar de cerca de 2 mg a cerca de 2000 mg por dia, tal como de cerca de 20 mg a cerca de 2000 mg por dia, tal como de cerca de 200 mg a cerca de 2000 mg por dia. Por exemplo, as dosagens orais podem ser de cerca de 2, cerca de 20, cerca de 200, cerca de 400, cerca de 800, cerca de 1200, cerca de 1600 ou cerca de 2000 mg por dia. É entendido que a quantidade total por dia pode ser

administrada em uma dose única ou pode ser administrada em dosagens múltiplas tais como duas, três, ou quatro vezes por dia.

Por exemplo, um paciente pode receber de cerca de 2 mg/dia a cerca de 2000 mg/dia, por exemplo, de cerca de 20 mg/dia a cerca de 2000 mg/dia, tal como de cerca de 200 mg/dia a cerca de 2000 mg/dia, por exemplo de cerca de 400 mg/dia a cerca de 1200 mg/dia. Um medicamento adequadamente preparado para a administração de uma vez ao dia pode portanto conter de cerca de 2 mg a cerca de 2000 mg, tal como de cerca de 20 mg a cerca de 2000 mg, tal como de cerca de 200 mg a cerca de 1200 mg, tal como de cerca de 400 mg/dia a cerca de 1200 mg/dia. O inibidor de HDACs pode ser administrado em uma dose única ou em doses divididas de duas, três, ou quatro vezes por dia. Para a administração de duas vezes ao dia, um medicamento adequadamente preparado deve portanto conter a metade da dose diária necessária.

15 Kits

Um aspecto da presente invenção diz respeito a um kit (ou kit de partes) que compreende:

(a) uma composição farmacêutica (por exemplo, pré-formulação, formulação) como aqui descrita, preferivelmente fornecida em um recipiente adequado e/ou com acondicionamento adequado; e

(b) instruções para o uso, por exemplo, instruções escritas de como administrar a composição, etc.

Um aspecto da presente invenção diz respeito a um kit (ou kit de partes) que compreende:

(a) uma composição farmacêutica (por exemplo, uma pré-formulação) como aqui descrita, preferivelmente fornecida em um recipiente adequado e/ou com acondicionamento adequado; e

(b) instruções para o uso, por exemplo, instruções de como preparar uma formulação farmacêutica adequada a partir da composição (por

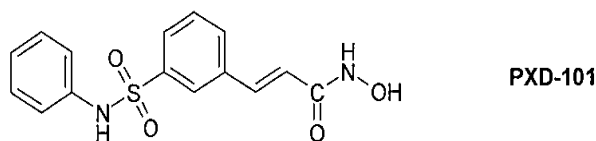
exemplo, uma pré-formulação), e como subseqüentemente administrar a formulação, etc.

O kit pode incluir as partes adicionais, que incluem, por exemplo, soluções apropriadas para a diluição (por exemplo, solução salina fisiológica, solução de glicose, etc.), reagentes (por exemplo, para ajustar o pH), e dispositivos (por exemplo, bolsas, tubos, seringas, agulhas, conjuntos de transferência) para montar e usar (por exemplo, na preparação das formulações e administração subseqüente).

As instruções escritas também podem incluir uma lista de indicações para qual a formulação (por exemplo, o HDACi neste contido) seja um tratamento adequado.

Estudos da Formulação

Estes estudos demonstraram um aumento substancial da solubilidade do HDACi (na ordem de um aumento de 500 vezes para PXD-101) usando um ou mais dos: ciclodextrina, arginina, e meglumina. As composições resultantes são estáveis e podem ser diluídas à concentração alvo desejada sem o risco da precipitação. Além disso, as composições têm um pH que, enquanto maior do que o ideal, é aceitável para o uso.



Absorbância UV

O ultravioleta (valor E^1_1 de absorbância de UV para o PXD-101 foi determinado representando-se graficamente uma curva de calibração de concentração de PXD-101 em 50:50 de metanol/água no λ_{max} para o material, 269 nm. Usando este método, o valor E^1_1 foi determinado como 715,7. O metanol/água foi selecionado como o meio de diluição subseqüente para os estudos de solubilidade ao invés do metanol puro (ou outro solvente orgânico) para reduzir o risco de precipitação da ciclodextrina.

Solubilidade in Água Desmineralizada

A solubilidade do PXD-101 foi determinada ser 0,14 mg/ml para a água desmineralizada.

Aumento da Solubilidade com Ciclodextrinas

As amostras saturadas de PXD-101 foram preparadas em soluções aquosas de duas ciclodextrinas naturais (α -CD e γ -CD) e derivados de hidroxipropila das α , β e γ ciclodextrinas (HP- α -CD, HP- β -CD e HP- γ -CD). Todos os experimentos foram completados com concentrações de ciclodextrina de 250 mg/ml, exceto para α -CD, onde a solubilidade da ciclodextrina não foi suficiente para atingir esta concentração. Os dados são resumidos na seguinte tabela. HP- β -CD oferece o melhor aumento de solubilidade para PXD-101.

Tabela 1: Aumento de Solubilidade das Ciclodextrinas

Ciclodextrina	Concentração de Ciclodextrina (mg/ml)	Concentração de HDACi (mg/ml)	Aumento da Solubilidade
α -CD	100	0,65	5
HP- α -CD	250	2,32	17
HP- β -CD	250	11,76	84
γ -CD	250	1,44	10
HP- γ -CD	250	7,00	50

Determinação de Solubilidade de Fase do HP- β -CD

O diagrama de solubilidade de fase para HP- β -CD foi preparado para concentrações de ciclodextrina entre 50 e 500 mg/ml (de 5 a 50 % p/v). As solubilidades saturadas calculadas do HDACi complexado foram representadas graficamente em comparação com a concentração da ciclodextrina. Ver a Figura 1.

A representação gráfica mostrou que existe uma relação aproximadamente linear entre a ciclodextrina e a concentração de HDACi com uma razão molar de cerca de 4:1. Este tipo de diagrama de solubilidade de fase para as ciclodextrinas é referido como uma representação gráfica de solubilidade de fase Tipo A. A representação gráfica mostrou um desvio levemente positivo na razão de HDACi para a ciclodextrina. Este desvio pode

ser devido ao erro experimental*** causada a decisão para o uso da massa, ao invés do volume, para dispensar as amostras de ciclodextrina mais concentradas devido à sua viscosidade. Alternativamente, é possível que exista um leve desvio do comportamento da solubilidade de fase Tipo A linear.

As concentrações de HP- β -CD entre 250 e 300 mg/ml são tipicamente usadas para produzir as soluções isotônicas para as formulações de injeção, deste modo uma concentração de ciclodextrina de 250 mg/ml ou 25 % p/v foi selecionada para estudos adicionais.

10 Perfil de Solubilidade do pH

O perfil de solubilidade do pH para HP- β -CD a 25 % p/v foi preparado usando uma variedade de sistemas de tampões como definido em Buffers for pH and Metal Ion Control, D. Perrin & B. Dempsey, Chapman & Hall, Nova Iorque, 1983. Visto que a ciclodextrina poderia complexar com os agentes de tamponamento, a seleção apropriada dos sistemas de tampão foi importante: O tampão de ácido succínico /NaOH foi selecionado para o pH 4; o tampão de fosfato foi selecionado para a faixa de pH de 6 a 8; o tampão de glicina/NaOH foi selecionado para a faixa de pH de 8 a 9.

20 Foi notado que os zwitteríons podem ser auto-tamponantes e este efeito causou certa instabilidade na capacidade de tamponamento dos sistemas de tampão no pH alto. Por esta razão, o pH requerido somente pôde ser alcançado ajustando-se o pH do sistema através da adição de NaOH 1 M.

Os dados estão resumidos na seguinte tabela. O perfil de solubilidade de pH é mostrado na Figura 2.

Tabela 2: Dados do Perfil do pH

PH Alvo	4	6	7,4	9,5	*
pH Atual	4,35	5,99	7,28	8,09	8,91
Concentração de PXD-101 (mg/ml)	14,5	17,3	18,8	19,4	36,0

*pH ajustado com NaOH 1 M para fornecer o pH atual

Uma coloração amarela foi observada em todas as amostras

preparadas acima do pH 6, que eram mais fortes conforme o pH aumentou. Observando que a concentração das amostras entre o pH 6 e 8 não muda significativamente, foi concluído que a mudança de cor foi associada com o pH. Esta conclusão foi sustentada por uma redução na intensidade da cor nas amostras durante o ajuste pH.

Aumento da Solubilidade com Formadores de Sal *in situ*

Os experimentos iniciais com formadores de sal ácidos e básicos *in situ* foram fundamentados na um suposição que um sal um para um seria formado entre o formador de sal e o HDACi. Na base de uma concentração de HDACi (PXD-101) preferida de 50 mg/ml (correspondendo a 0,157 M), as soluções do formador de sal com uma concentração de ~0,16 M foram preparadas.

Formadores de Sal Ácido *in situ*

Os formadores de sal ácido *in situ* provaram ser ineficazes em melhorar a solubilidade do PXD-101. Os dados estão resumidos na seguinte tabela. A diminuição na solubilidade calculada para o ácido ascórbico sugere uma interação química ou um efeito de precipitação por saturação do sal.

Tabela 3: Aumento da Solubilidade dos Formadores de Sal *in situ*

Formador de Sal	Concentração de Sal (mg/ml) ¹	HDACi (mg/ml)	Aumento da solubilidade	Razão molar S/D2	pH da solução
Ácido Láctico	14,2	0,16	1,1	316	2,38
Ácido Ascórbico	27,7	0,01	0,1	4363	2,58
Ácido lactobiônico	56,3	0,15	1,1	328	2,43
Ácido metanossulfônico	15,1	0,15	1,0	341	1,35
Isotionato	19,8	0,18	1,3	280	7,40
Ácido Maléico	18,3	0,18	1,3	285	1,65
Ácido Succínico	18,6	0,18	1,3	278	2,45
Ácido Málico	21,1	0,16	1,2	309	2,19
Ácido Glutâmico	23,1	0,11	0,8	449	3,23

¹ Concentração do sal equivalente a 0,16 M.

² razão molar “S/D” é “razão do formador de sal para HDACi”.

20 Formadores de Sal básico *in situ*

Todos os formadores de sal básico *in situ* demonstraram um

aumento significativo da solubilidade da solubilidade de PXD-101. Os dados estão resumidos na seguinte tabela.

Tabela 4: Aumento da Solubilidade dos Formadores de Sal Básicos *in situ*

Formador de sal	Concentração de Sal (mg/ml) ¹	Solubilidade de HDACi (mg/ml)	Aumento da Solubilidade	Razão molar S/D	pH da solução
Arginina	27,4	13,5	96	3,7	9,07
Lisina	23,0	12,0	86	4,2	9,11
Meglumina	30,7	21,2	152	2,4	9,22
Trietanolamina	23,5	2,8	20	17,8	8,80
Dietanolamina	16,5	10,5	75	4,8	9,13
Tris	19,0	3,6	26	13,7	8,97
Etilenodiamina	9,4	21,8	156	2,3	9,30

¹ Concentração e sal equivalente a 0,16M

Foi notado que a maioria das amostras preparadas eram de uma cor amarelo forte. Trietanolamina e tris foram uma exceção, embora isto tenha sido provavelmente devido ao fato de que a concentração de HDACi na solução foi relativamente baixa. Os quatro sais básicos que forneceram o maior aumento de solubilidade foram: etilenodiamina, meglumina, L-arginina e L-lisina.

As soluções de HDACi saturadas foram novamente testadas em uma série de experimentos de (com soluções de glicose a 5 % p/v e salina a 0,9 % p/v) para determinar se as amostras podem ser diluídas a uma concentração de infusão desejada de 3,5 mg/ml de HDACi. Estes experimentos sugeriram uma incompatibilidade entre a etilenodiamina e a solução de glicose a 5 % p/v. Contudo os outros sais puderam ser diluídos sem evidência de precipitação.

Diagrama de solubilidade de fases para Arginina e Meglumina

Os diagramas de solubilidade de fase tanto para a arginina quanto para a meglumina foram preparados usando três concentrações adicionais destes formadores de sal (x 0,5, x 2, e x 3, a concentração de 0,16 M usada no estudo prévio), como apresentado na seguinte tabela.

Tabela 5: Concentrações do Formador de Sal Básico *in situ*

	x 0,5	x 1	x 2	x 3
Molaridade	0,079 M	0,157 M	0,314 M	0,47 M
Arginina (mg/ml)	13,7	27,4	54,8	82,2
Meglumina (mg/ml)	15,4	30,7	61,4	92,1

Os dados estão resumidos na seguinte tabela. Os diagramas de solubilidade de fase são apresentados na Figura 3. A representação gráfica mostrou que existe uma relação linear entre a solubilidade do HDACi e a concentração do formador de sal tanto para a arginina quanto para a meglumina.

Tabela 6: Dados de Solubilidade

Concentração de arginina (M)	0,079	0,157	0,314	0,47
Concentração de arginina (mg/ml)	13,7	27,4	54,8	82,2
Concentração de PXD-101 (mg/ml)	7,9	13,5	31,1	45,3
Concentração de Meglumina (M)	0,079	0,157	0,314	0,47
Concentração de meglumina (mg/ml)	15,35	30,7	61,4	92,1
Concentração de PXD-101 (mg/ml)	10,5	21,2	39,1	57,3

Usando esta relação linear, foi possível prever que tanto a arginina quanto a meglumina puderam ser usada para preparar concentrações de HDACi de mais do que 100 mg/ml. As concentrações mínimas previstas do formador *in situ* básico de sais requeridos para as concentrações de HDACi (PXD-101) alvo possíveis estão resumidas na seguinte tabela.

Tabela 7: Concentrações de Formador de Sal Previstas para se Obter as Concentrações de HDACi Alvo

Conc. PXD-101 Alvo (mg/ml)	50 mg/ml	70 mg/ml	100 mg/ml
Conc. de Arginina (mg/ml)	90,6	110,8	181,2
Conc. de Meglumina (mg/ml)	79,2	126,9	158,3

Assim, pode ser observado que aproximadamente 1,8 parte de arginina é requerida para dissolver 1 parte de HDACi (PXD-101), e aproximadamente 1,6 parte de meglumina é requerida para dissolver 1 parte de HDACi (PXD-101).

O pH das soluções de HDACi saturadas aumenta levemente com a concentração aumentada de formador de sal, com as amostras de arginina ($pK_a = 9,0$ (grupo amina)) tendo um pH levemente mais baixo do que as amostras de meglumina ($pK_a = 9,5$) na mesma concentração molar.

Esta diferença é esperada com base no pKa dos dois sais. Os dados estão resumidos na tabela seguinte.

Tabela 8: pH de Sistemas de Formador de Sal Básico/PXD-101

	x0,5	x1	x2	x3
Concentração Molar do Sal Básico	0,079 M	0,157 M	0,314 M	0,47 M
Arginina (pH)	9,10	9,07	9,19	9,22

Experimentos de Diluição

5 As soluções de HDACi saturada com 0,47 M de arginina e 0,47 M de meglumina foram diluídas com 5 % p/v de glicose e 0,9 % p/v de solução salina para dar uma concentração de infusão alvo de 3,5 mg/ml de HDACi. Estas s foram diluídas com sucesso e fisicamente estáveis por mais do que 24 horas. O pH final das amostras diluídas está resumido na tabela seguinte.

10

Tabela 9: pH dos Sistemas de Formador de Sal/PXD-101 Diluídos

	Conc. de HDACi da Solução Saturada (mg/ml)	pH da Solução Saturada Inicial	pH da Amostra Diluída	
			diluída com 5 % p/v de Glicose	diluída com 0,9 % p/v de Solução salina
0,47 M de Arginina	45,3	9,22	9,12	9,01
0,47 M de Meglumina	57,3	9,40	9,20	9,17

As amostras saturadas também foram diluídas com tampão de fosfato com pH 7.4, mas com menos sucesso. A diluição das amostras de meglumina 0.47 M e 0.314 M com tampão de fosfato no pH 7.4 instantaneamente resultou em soluções turvas. A diluição das amostras de arginina 0,47 M e 0,314 M com tampão de fosfato no pH 7,4 produziu soluções inicialmente claras mas alguma cristalização foi observada depois do repouso das amostras diluídas durante a noite na temperatura ambiente. Isto sugere que as amostras de arginina diluídas são super-saturadas e podem ser consideradas serem fisicamente instáveis. As medições de pH das amostras diluídas em tampão mostraram que o pH mudou entre o pH 8,5 e 8,7, que foi um pH muito baixo para manter PXD-101 em solução na concentração desejada de mais do que ou igual a 50 mg/ml.

15

20

Realce da Solubilidade: Ciclodextrinas & Formadores de sal *in situ*

As amostras que contiveram 25 % p/v de HP-I3-CD e 0,157 M ou 0,314 M de arginina ou meglumina foram preparadas, e a solubilidade de HDACi (PXD-101) nelas foi estudada. Surpreendentemente, a combinação de ciclodextrina e formador de sal (arginina ou meglumina) provou ser enormemente sinérgica, e forneceu um aumento notável na solubilidade de HDACi.

Os dados estão resumidos na tabela seguinte. O diagrama de solubilidade de fase é mostrado na Figura 4.

10 Tabela 10: Dados de Solubilidade

Concentração Molar de Arginina (M)	0,157	0,314
Concentração de arginina (mg/ml)	27,4	54,8
Concentração de PXD-101 (mg/ml)	39,2	57,1
Concentração Molar de Meglumina (M)	0,157	0,314
Concentração de meglumina (mg/ml)	30,7	61,4
Concentração de PXD-101 (mg/ml)	43,0	62,5

Plotando-se também a concentração de HDACi contra o pH dos sistemas de formador de sal/ciclodextrina e dos sistemas de pH tamponado/ciclodextrina (descritos acima), é mostrado que o realce da solubilidade observado para os formadores de sal é maior do que aquele que poderia ser fornecido unicamente por um efeito do pH. Os dados estão resumidos na tabela seguinte. O perfil de pH é mostrado na Figura 5. Esta observação fornece ainda evidência de que a arginina e a meglumina estão atuando como formadores de sal *in situ*.

Tabela 11: Dados de pH e Solubilidade

Concentração de Arginina (M)	0,157	0,314
pH da Solução Saturada	8,78	8,92
Concentração PXD-101 (mg/ml)	39,2	57,0
Concentração de Meglumina (M)	0,157	0,314
pH da Solução Saturada	8,88	9,09
Concentração de PXD-101 (mg/ml)	43,0	62,5

20 Utilizando-se o sistema de formador de sal *in situ*/ciclodextrina, concentrações mais altas de HDACi puderam ser obtidas com a adição de menos formador de sal. Conseqüentemente, este sistema

produz um concentrado de HDACi com um pH mais baixo do que um sistema onde apenas formador de sal é usado. Os dados estão resumidos na tabela seguinte.

Tabela 12: pH de Sistemas de Formador de sal/Ciclodextrina/PXD-101

	Concentração Molar de Sal Básico	
	x 0,5	x 1
	0,079 M	0,157 M
Arginina/HP-13-CD (pH)	8,78	8,92
Meglumina/HP-13-CD (pH)	8,88	9,09

5 As diluições das soluções de HDACi para dar uma concentração de infusão alvo de 3,5 mg/ml de HDACi foram bem sucedidas tanto com solução salina a 0,9 % p/v quanto com glicose a 5 % p/v. Em muitos casos, o pH mais baixo do sistema inicial levou ao pH mais baixo na solução diluída, que leva a melhor tolerância da infusão pelo paciente. Os dados estão resumidos na tabela seguinte.

Tabela 13: pH de Sistemas de Formador de sal Diluído/Ciclodextrina/PXD-101

	Conc. de HDACi da Solução Saturada (mg/ml)	pH da Solução Saturada Inicial	pH da amostra diluída com Glicose a 5 % p/v	pH da amostra diluída com Solução Salina a 0,9 % p/v
0,157 M Arginina	39,0	8,78	8,49	-
0,157 M Meglumina	43,0	8,88	8,67	-
0,314 M Arginina	57,0	8,92	8,90	8,96
0,314 M Meglumina	62,5	9,09	9,06	9,28

Outro Ajuste de pH

15 O pH dos sistemas que contêm arginina ou meglumina é aproximadamente 9. Contudo, é possível que a HDACi (por exemplo, PXD-101) seja quimicamente instável em um pH acima de 8,5. Portanto, tentativas foram feitas para diminuir o pH dos sistemas saturados usando HCl 2 N, em um esforço para melhorar a estabilidade química da HDACi.

20 A uma alíquota de 1 ml da amostra saturada foram adicionados 20 µl de HCl 2 N. A amostra resultante foi deixada estabilizar durante a noite e o novo pH do sistema registrado. Subseqüentemente, alíquotas de 20 µl de HCl 2 N foram rapidamente adicionadas às amostras até que a precipitação foi

observada, o pH em cada etapa de adição sendo registrado. Os dados estão resumidos na tabela seguinte.

Tabela 14: Ajuste do pH de Sistemas de Realce da Solubilidade

	0,47 M de Meglumina	0,314 M de Arginina/25 % de HP-β-CD	0,314 M de Meglumina/25 % de HP-β-CD
PH inicial	9,40	8,92	9,09
+ 20 μl de HCl	9,11 (sólido formado na interface)	8,85 (estável durante a noite)	8,99 (estável durante a noite)
+ 40 μl de HCl	-	8,66	8,76 (possivelmente turvo)
+ 60 μl de HCl	-	8,42	8,56 (turvo)
+ 80 μl de HCl	-	8,22 (turvo)	-

Uma redução do matiz amarelo forte das amostras foi observado com a adição do HCl. Esta observação é compatível com a conclusão inicial de que a coloração de PXD-101 é dependente do pH e não é uma indicação direta de decomposição.

Os resultados indicam que o sistema de formador de sal básico/ciclodextrina é mais estável do que o sistema que contém apenas o formador de sal básico. As observações da amostra de 0,47 M de meglumina sugeriu que o sólido formou-se apenas na interface entre o volume introduzido de HCl e a solução de HDACi saturada - este sólido não dissolveu na agitação e nenhuma outra precipitação/turbidez ocorreu. Mais ajuste de pH bem sucedido pode ser possível com um ácido diluído mais fraco ou mais forte.

Os resultados também sugerem que o sistema de arginina/ciclodextrina é mais fisicamente estável do que o sistema de meglumina/ciclodextrina; contudo, deve ser mencionado que a concentração inicial do sistema de meglumina é 5 mg/ml mais alto.

20 EXEMPLOS

Os seguintes são exemplos fornecidos unicamente para ilustrar a presente invenção e não são intencionados a limitar o escopo da invenção,

como aqui descrito.

Exemplo 1

Preparação de Solução de PXD-101 em L-Arginina

Uma quantidade de 10 g de L-arginina foi adicionada a um vaso contendo aproximadamente 70 ml de Água para Injeções BP. A mistura foi agitada com um agitador magnético até que a arginina dissolveu. Uma quantidade de 5 g de PXD-101 foi adicionada e a mistura agitada a 25°C até que o PXD-101 dissolveu. A solução foi diluída a um volume final de 100 ml usando Água para Injeções BP. A solução resultante teve um pH de 9,2 a 9,4 e uma osmolalidade de aproximadamente 430 mOSmol/kg.

Esterilização e Enchimento

A solução foi filtrada através de uma membrana de esterilização de 0,2 µm adequada (por exemplo, PVDF). A solução filtrada foi colocada em frascos ou ampolas, que foram seladas pelo calor, ou com uma rolha e tampa adequadas.

Armazenagem das Soluções

As soluções foram armazenadas na temperatura ambiente, ou, mais preferivelmente, sob refrigeração (por exemplo, 2 a 8°C) de modo a reduzir a degradação da HDACi.

20 Exemplo 2

Dosagem Intravenosa de PXD-101

Fundamentos

PXD101 é um inibidor da histona desacetilase (HDAC) de peso molecular baixo com uma estrutura de sulfonamida-hidroxamida. Os inibidores de HDAC modulam a atividade transcricional de genes importantes para o crescimento e sobrevivência de tumor. PXD101 tem atividade antiproliferativa potente contra as linhagens de célula de tipos de câncer múltiplos *in vitro* e demonstra atividade antineoplástica em modelos de tumor de animal. PXD101 reduz o volume do tumor de xenoinxertos humanos. Além

disso, PXD101 tem atividade anti-tumor sinérgica e aditiva *in vitro* e *in vivo*, em combinação com muitos produtos terapêuticos anticâncer estabelecidos.

Objetivos

Determinar a segurança, toxicidade limitante da dose (DLT) e dose tolerada máxima (MTD) de PXD 101 (em solução com L-arginina) administrado como uma infusão I.V. de 30 minutos nos dias 1 a 5 a cada 3 semanas, em pacientes com câncer avançado; para determinar os parâmetros farmacocinéticos plasmáticos para PXD 101 a seguir da administração I.V. em níveis de dose variáveis; e para investigar os efeitos farmacodinâmicos de PXD 101 em células mononucleares sangüíneas a seguir da administração I.V. em níveis de dose variáveis.

Pacientes

Pacientes com câncer avançado refratários à terapia padrão ou para quem nenhuma terapia padrão existe, idade 18 anos, contagem de ECOG < 2. As características relevantes para os pacientes neste estudo estão resumidas na tabela que segue.

Tabela 15

Características dos Pacientes		
Número de Pacientes	-	28
Gênero	Masculino	14
	Feminino	14
Idade	Média	59 anos
	Faixa	28 a 74 anos
Raça	Branca	28
	Não Branca	0
ECOG PS	Contagem 0	7
	Contagem 1	20
	Contagem 2	1
Diagnóstico de Câncer	Colorretal	9
	Melanoma	5
	Esofágico	2
	Ovariano	1
	Renal	1
	Prostático	2
	Mamário	1
	Cervical	1
Outros	6	

Programa de Dosagem

PXD-101 foi administrado como uma infusão intravenosa de 30 minutos nos dias 1 a 5 a cada 3 semanas aos pacientes com câncer avançado. Os grupos de dose seqüencial de 3 a 6 pacientes foram examinados (150, 300, 600, 900 e 1200 mg/m²), seguido pela 5
examinação de um grupo expandido a 1000 mg/m² para o teste I.V. e oral. As doses e ciclos de tratamento são resumidos na tabela que segue.

Tabela 16

Doses e Ciclos de Tratamento			
Dose (mg/m ²)	Número de Pacientes	Número Total de Ciclos	Faixa de Ciclos Em Cada Dose
150	4	9	1-4
300	4	9	1-4
600	6	16	1-6
900	3	13	1-9
1200	6	15	1-9
1000	6	10	1-3

Resultados

10 A análise de PK plasmático foi realizada para os pacientes de todos os grupos de dose nos dias 1 e 5 do ciclo 1 a seguir de 30 minutos de infusão I.V. A análise PK está resumida na tabela que segue.

Tabela 17

Sumário da Análise PK							
Dose (mg/m ²)	C _{max} (ng/mL)	t _{1/2} (min)	V _d (L/m ²)	CL _s (L/hr/m ²)	AUC _{0-t} (ngxhr/mL)	AUC _{0-t} /AUC _{0-∞} (%)	AUC _{dia 5} /AUC _{dia 1} (%)
150	6565 ± 2158	46,6 ± 8,7	115,1 ± 43,5	122,6 ± 30,6	1269 ± 272	99,0 ± 0,7	115 ± 22
300	15505 ± 6245	44,6 ± 8,0	88,8 ± 31,8	94,6 ± 34,9	3497 ± 1097	99,7 ± 0,1	112 ± 21
600	31177 ± 8968	43,4 ± 6,7	57,6 ± 13,9	59,6 ± 16,0	10707 ± 3008	99,9 ± 0,0	97
900	53779 ± 6381	54,2 ± 8,7	48,8 ± 9,8	63,5 ± 16,4	14746 ± 3407	99,8 ± 0,1	NA
1200	52362 ± 12724	85,5 ± 19,6	90,2 ± 87,3	66,6 ± 33,5	22012 ± 10979	99,8 ± 0,1	NA

15 A análise farmacocinética mostra os níveis plasmáticos proporcionais à dose e AUC, com uma meia-vida de eliminação de 47 a 86 minutos. (Ver a Figura 6, Figura 7, Figura 8). Não houve nenhum acúmulo de

HDACi na dosagem repetida.

PXD-101 foi no geral bem tolerado nas doses até 1000 mg/m². Os eventos adversos relacionados com HDACi principais foram fadiga, náusea, vômito (relacionado com a infusão) e flebite. A náusea e vômito
5 freqüentemente requereram terapia anti-emética. Outros eventos adversos incluíram dor de cabeça, diarreia, constipação e dispnéia. Nenhuma anormalidade específica foi detectada nos testes de laboratório. Em particular, nenhuma toxicidade hematológica foi identificada. Pelo menos um paciente experimentou fadiga de Grau 3 a 600 mg/m². A fibrilação atrial, que foi
10 espontaneamente reversível, ocorreu a 1200 mg/m². Diarreia de Grau 3 e letargia impediu a conclusão de um ciclo a 1200 mg/m².

Análise Farmacodinâmica

As células mononucleares de sangue periférico foram coletadas na pré-terapia, imediatamente após a infusão e entre 2 a 24 horas
15 depois da administração intravenosa de PXD-101 para avaliar o efeito de PXD-101 sobre o grau de acetilação da histona em uma célula hospedeira normal. As histonas foram isoladas e sondadas com anticorpo anti-histona acetilada (H4 e/ou H3) seguido pelo anticorpo secundário de HRP. A análise preliminar demonstrou um aumento no acúmulo de histonas acetiladas em
20 células mononucleares periféricas que puderam ser detectadas até 24 horas depois da administração intravenosa de PXD-101. Ver a Figura 9 e a Figura 10. A acetilação H4 proporcional à dose foi observada, com um efeito mais prolongado em doses mais altas.

A expressão de proteínas envolvidas na parada do ciclo celular e apoptose (por exemplo, P19^{SKP1}, p21^{CIP1WAF1}, Apaf-1 e vinculina) foi medida
25 nos dias 1, 2 e 8 de cada ciclo.

A Figura 11 é um Western Blot que mostra a expressão destas proteínas coletadas de linfócitos preparados a partir de um paciente durante os ciclos 2 e 4 do tratamento com PXD-101 a 900 mg/m².

Exemplo 3

Administração Oral de PXD-101

Diversos pacientes receberam PXD-101 em uma formulação oral (por exemplo, PXD-101 em uma cápsula de gelatina). Os dados preliminares com a dosagem oral mostrou boa tolerabilidade. A biodisponibilidade para a formulação oral foi de aproximadamente 33 %. A Figura 12 é um gráfico comparando os níveis plasmáticos a seguir da administração oral e intravenosa de PXD-101. Os níveis plasmáticos permanecem mais altos quando oralmente dosados.

O precedente descreveu os princípios, formas de realização preferidas e modos de operação da presente invenção. Entretanto, a invenção não deve ser interpretada como limitada às formas de realização particulares debatidas. Ao invés, as formas de realização descritas acima devem ser consideradas como ilustrativas ao invés de restritivas e deve ser avaliado que variações podem ser feitas nestas formas de realização pelos técnicos habilitados na técnica sem divergir do escopo da presente invenção como aqui definida.

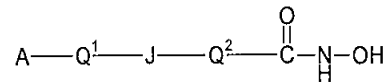
REIVINDICAÇÕES

1. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de que compreende:

(a) um inibidor de HDAC; e,

5 (b) um ou mais ingredientes selecionados de: ciclodextrina, arginina e meglumina;

em que o dito inibidor de HDAC é selecionado de compostos da seguinte fórmula e sais, solvatos, amidas, ésteres, éteres, formas quimicamente protegidas e pró-drogas destes farmacêuticamente aceitáveis:



10 em que:

A é um:

carboarila C₆₋₂₀ ou

heteroarila C₅₋₂₀

substituídos ou não substituídos;

15 Q¹ é:

uma ligação covalente, ou

um

alquenileno C₂₋₇ substituído ou não substituído;

J é:

20 -NRN-S(=O)₂-, ou

-S(=O)₂-NRN-;

R^N é:

-H, ou

um

25 heterociclila C₃₋₂₀,

carboarila C₆₋₂₀,

heteroarila C₅₋₂₀,

carboarila C₆₋₂₀-alquila C₁₋₇ ou heteroarila C₅₋₂₀-alquila C₁₋₇

substituídos ou não substituídos;

Q² é um:

Carboarileno C₆₋₂₀,

Heteroarileno C₅₋₂₀,

5 carboarileno C₆₋₂₀-alquilenos C₁₋₇,

heteroarileno C₅₋₂₀-alquilenos C₁₋₇,

carboarileno C₆₋₂₀-alquilenos C₂₋₇,

heteroarileno C₅₋₂₀-alquilenos C₂₋₇,

alquilenos C₁₋₇-carboarileno C₆₋₂₀,

10 alquilenos C₁₋₇-heteroarileno C₅₋₂₀,

alquilenos C₂₋₇-carboarileno C₆₋₂₀,

alquilenos C₂₋₇-heteroarileno C₅₋₂₀,

alquilenos C₁₋₇-carboarileno C₆₋₂₀-alquilenos C₁₋₇,

alquilenos C₁₋₇-heteroarileno C₅₋₂₀-alquilenos C₁₋₇,

15 alquilenos C₂₋₇-carboarileno C₆₋₂₀-alquilenos C₁₋₇,

alquilenos C₂₋₇-heteroarileno C₅₋₂₀-alquilenos C₁₋₇,

alquilenos C₁₋₇-carboarileno C₆₋₂₀-alquilenos C₂₋₇,

alquilenos C₁₋₇-heteroarileno C₅₋₂₀-alquilenos C₂₋₄,

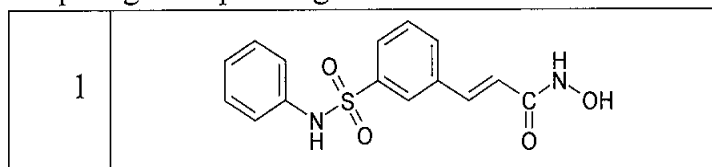
alquilenos C₂₋₇-carboarileno C₆₋₂₀-alquilenos C₂₋₇, ou

20 alquilenos C₂₋₇-heteroarileno C₅₋₂₀-alquilenos C₂₋₇

substituído ou não substituído

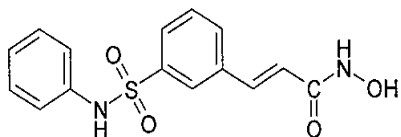
e é não substituído ou substituído.

2. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 1,
caracterizada pelo fato de que o inibidor de HDAC é selecionado dos
 25 seguintes compostos e sais, solvatos, amidas, ésteres, éteres, formas
 quimicamente protegidas e pró-drogas destes farmacêuticamente aceitáveis:



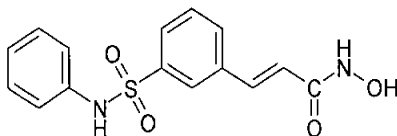
2	
3	
4	
5	
6	
7	
8	

3. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que o inibidor de HDAC é selecionado do seguinte composto e sais, solvatos, amidas, ésteres, éteres, formas quimicamente protegidas e pró-drogas deste farmacologicamente aceitáveis:



5

4. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que o inibidor de HDAC é:



5. Composição farmacêutica de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 4, caracterizada pelo fato de que compreende:
- (a) o dito inibidor de HDAC; e
 - (b) ciclodextrina.
- 5 6. Composição farmacêutica de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 4, caracterizada pelo fato de que compreende:
- (a) o dito inibidor de HDAC; e
 - (b) arginina.
7. Composição farmacêutica de acordo com qualquer uma das
- 10 reivindicações de 1 a 4, caracterizada pelo fato de que compreende:
- (a) o dito inibidor de HDAC; e
 - (b) meglumina.
8. Composição farmacêutica de acordo com qualquer uma das
- 15 reivindicações de 1 a 4, caracterizada pelo fato de que compreende:
- (a) o dito inibidor de HDAC; e
 - (b) ciclodextrina e arginina.
9. Composição farmacêutica de acordo com qualquer uma das
- 20 reivindicações de 1 a 4, caracterizada pelo fato de que compreende:
- (a) o dito inibidor de HDAC; e
 - (b) ciclodextrina e meglumina.
10. Composição farmacêutica de acordo com qualquer uma
- das reivindicações de 1 a 4, caracterizada pelo fato de que compreende:
- (a) o dito inibidor de HDAC; e
 - (b) arginina e meglumina.
- 25 11. Composição farmacêutica de acordo com qualquer uma
- das reivindicações de 1 a 4, caracterizada pelo fato de que compreende:
- (a) o dito inibidor de HDAC; e

(b) ciclodextrina, arginina e meglumina.

12. Composição farmacêutica de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 11, caracterizada pelo fato de que a dita ciclodextrina, se presente, é selecionada de:

- 5 α -ciclodextrina; β -ciclodextrina; γ -ciclodextrina;
 (alquila C₁₋₄)- α -ciclodextrina; (alquila C₁₋₄)- β -ciclodextrina;
(alquila C₁₋₄)- γ -ciclodextrina;
 (hidróxi-alquila C₁₋₄)- α -ciclodextrina; (hidróxi-alquila C₁₋₄)- β -
ciclodextrina;
10 (hidróxi-alquila C₁₋₄)- γ -ciclodextrina;
 (carbóxi-alquila C₁₋₄)- α -ciclodextrina; (carbóxi-alquila C₁₋₄)- β -
ciclodextrina;
 (carbóxi-alquila C₁₋₄)- γ -ciclodextrina;
 éteres de sacarídeo de α -ciclodextrina; éteres de sacarídeo de
15 β -ciclodextrina;
 éteres de sacarídeo de γ -ciclodextrina; e
 éteres sulfobutílicos de α -ciclodextrina, β -ciclodextrina, ou γ -
ciclodextrina.

13. Composição farmacêutica de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 12, caracterizada pelo fato de que a dita ciclodextrina, se presente, é: hidroxipropil- β -ciclodextrina.

14. Composição farmacêutica de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 13, caracterizada pelo fato de que a dita arginina, se presente, é: arginina livre ou um sal farmacêuticamente aceitável de arginina.

25 15. Composição farmacêutica de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 13, caracterizada pelo fato de que a dita arginina, se presente, é: L-arginina livre ou um sal farmacêuticamente aceitável de L-arginina.

16. Composição farmacêutica de acordo com qualquer uma

das reivindicações de 1 a 15, caracterizada pelo fato de que a dita meglumina, se presente, é: meglumina livre ou um sal farmacologicamente aceitável de meglumina.

5 17. Composição farmacêutica de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 16, caracterizada pelo fato de que, se a ciclodextrina está presente, a razão molar de ciclodextrina para o dito inibidor de HDAC é de pelo menos 0,5.

10 18. Composição farmacêutica de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 16, caracterizada pelo fato de que, se ciclodextrina está presente, a razão molar de ciclodextrina para o dito inibidor de HDAC é de 0,5 a 5.

15 19. Composição farmacêutica de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 18, caracterizada pelo fato de que, se arginina está presente, a razão molar de arginina para o dito inibidor de HDAC é de pelo menos 0,5.

20 20. Composição farmacêutica de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 18, caracterizada pelo fato de que, se arginina está presente, a razão molar de arginina para o dito inibidor de HDAC é de 0,5 a 5.

20 21. Composição farmacêutica de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 20, caracterizada pelo fato de que, se meglumina está presente, a razão molar de arginina para o dito inibidor de HDAC é de pelo menos 0,5.

25 22. Composição farmacêutica de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 20, caracterizada pelo fato de que, se meglumina está presente, a razão molar de arginina para o dito inibidor de HDAC é 0,5 a 5.

23. Composição farmacêutica de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 22, caracterizada pelo fato de que ainda compreende: um ou mais ingredientes farmacologicamente aceitáveis.

24. Composição farmacêutica de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 23, caracterizada pelo fato de que é estéril e isenta de pirógenos.

25. Composição farmacêutica de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 24, caracterizada pelo fato de que é um líquido.

26. Composição farmacêutica de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 24, caracterizada pelo fato de que é um líquido aquoso.

27. Composição farmacêutica de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 26, caracterizada pelo fato de que ainda compreende: água para injeção, solução salina aquosa, solução de glicose aquosa, solução salina para injeção/infusão, glicose para injeção/infusão, solução de Ringer ou solução de Ringer lactada.

28. Composição farmacêutica de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 26, caracterizada pelo fato de que ainda compreende: solução salina aquosa ou solução de glicose aquosa.

29. Composição farmacêutica de acordo com qualquer uma das reivindicações de 25 a 28, caracterizada pelo fato de que compreende o dito inibidor de HDAC em uma concentração de 0,1 a 1000 mg/ml.

30. Composição farmacêutica de acordo com qualquer uma das reivindicações de 25 a 28, caracterizada pelo fato de que compreende o dito inibidor de HDAC em uma concentração de 100 a 1000 mg/ml.

31. Composição farmacêutica de acordo com qualquer uma das reivindicações de 25 a 28, caracterizada pelo fato de que compreende o dito inibidor de HDAC em uma concentração de 0,3 a 3000 mM.

32. Composição farmacêutica de acordo com qualquer uma das reivindicações de 25 a 28, caracterizada pelo fato de que compreende o dito inibidor de HDAC em uma concentração de 100 a 1000 mM.

33. Composição farmacêutica de acordo com qualquer uma

das reivindicações de 25 a 28, caracterizada pelo fato de que compreende o dito inibidor de HDAC em uma concentração de 0,01 a 300 mg/ml.

34. Composição farmacêutica de acordo com qualquer uma das reivindicações de 25 a 28, caracterizada pelo fato de que compreende o dito inibidor de HDAC em uma concentração de 1,0 a 5 mg/ml.

35. Composição farmacêutica de acordo com qualquer uma das reivindicações de 25 a 28, caracterizada pelo fato de que compreende o dito inibidor de HDAC em uma concentração de 0,01 a 100 mM.

36. Composição farmacêutica de acordo com qualquer uma das reivindicações de 25 a 28, caracterizada pelo fato de que compreende o dito inibidor de HDAC em uma concentração de 0,1 a 5 mM.

37. Composição farmacêutica de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 36, caracterizada pelo fato de que a dita composição é adequada para a administração parenteral a um paciente.

38. Composição farmacêutica de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 36, caracterizada pelo fato de que a dita composição é adequada para a administração a um paciente por injeção.

39. Composição farmacêutica de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 36, caracterizada pelo fato de que a dita composição é adequada para a administração a um paciente por infusão.

40. Composição farmacêutica de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 24, caracterizada pelo fato de que é um sólido.

41. Composição farmacêutica de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 24, caracterizada pelo fato de que está na forma de um pó, grânulos, tabletes ou um liofilado/liofilizado.

42. Bolsa de infusão intravenosa (IV), caracterizada pelo fato de que contém uma composição farmacêutica como definida em qualquer uma das reivindicações de 25 a 39.

43. Frasco ou ampola, caracterizado(a) pelo fato de que

contém uma composição farmacêutica como definida em qualquer uma das reivindicações de 1 a 41.

44. Kit, caracterizado pelo fato de que compreende:

5 (a) uma composição farmacêutica como definida em qualquer uma das reivindicações de 1 a 41, preferivelmente fornecida em um recipiente adequado e/ou com embalagem adequada; e

(b) instruções para o uso, por exemplo, instruções escritas de como administrar a composição.

45. Kit, caracterizado pelo fato de que compreende:

10 (a) uma composição farmacêutica como definida em qualquer uma das reivindicações de 1 a 41, preferivelmente fornecida em um recipiente adequado e/ou com embalagem adequada; e

15 (b) instruções para o uso, por exemplo, instruções escritas de como preparar uma formulação farmacêutica adequada a partir da composição e opcionalmente como subseqüentemente administrar a formulação.

46. Composição farmacêutica de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 41, caracterizado pelo fato de ser para o uso em um método de tratamento do corpo humano ou animal pela terapia.

20 47. Uso de (a) um inibidor de HDAC e (b) um ou mais de: ciclodextrina, arginina e meglumina, como definidas em qualquer uma das reivindicações de 1 a 24, caracterizado pelo fato de ser na fabricação de um medicamento para o tratamento de uma condição mediada pela HDAC.

25 48. Uso de (a) um inibidor de HDAC e (b) um ou mais de: ciclodextrina, arginina e meglumina, como definidas em qualquer uma das reivindicações de 1 a 24, caracterizado pelo fato de ser na fabricação de um medicamento para o tratamento de uma condição proliferativa.

49. Uso de (a) um inibidor de HDAC e (b) um ou mais de: ciclodextrina, arginina e meglumina, como definidas em qualquer uma das reivindicações de 1 a 24, caracterizado pelo fato de ser na fabricação de um

medicamento para o tratamento de câncer.

50. Uso de uma composição como definida em qualquer uma das reivindicações de 1 a 41, caracterizado pelo fato de ser na fabricação de um medicamento para o tratamento de uma condição mediada pela HDAC.

5 51. Uso de uma composição como definida em qualquer uma das reivindicações de 1 a 41, caracterizado pelo fato de ser na fabricação de um medicamento para o tratamento de uma condição proliferativa.

52. Uso de uma composição como definida em qualquer uma das reivindicações de 1 a 41, caracterizado pelo fato de ser na fabricação de
10 um medicamento para o tratamento de câncer.

53. Método de (a) regular (por exemplo, inibir) a proliferação celular, (b) inibir a progressão do ciclo celular, (c) promover a apoptose, ou (d) uma combinação de um ou mais destes, *in vitro* ou *in vivo*, caracterizado pelo fato de que compreende contatar uma célula com uma composição
15 farmacêutica como definida em qualquer uma das reivindicações de 1 a 41.

54. Método de tratamento de uma condição mediada pela HDAC, caracterizado pelo fato de que compreende administrar a um paciente em necessidade de tratamento uma composição farmacêutica como definida em qualquer uma das reivindicações de 1 a 41.

20 55. Método de tratamento de uma condição proliferativa, caracterizado pelo fato de que compreende administrar a um paciente em necessidade de tratamento uma composição farmacêutica como definida em qualquer uma das reivindicações de 1 a 41.

25 56. Método de tratamento de câncer, caracterizado pelo fato de que compreende administrar a um paciente em necessidade de tratamento uma composição farmacêutica como definida em qualquer uma das reivindicações de 1 a 41.

Figura 1

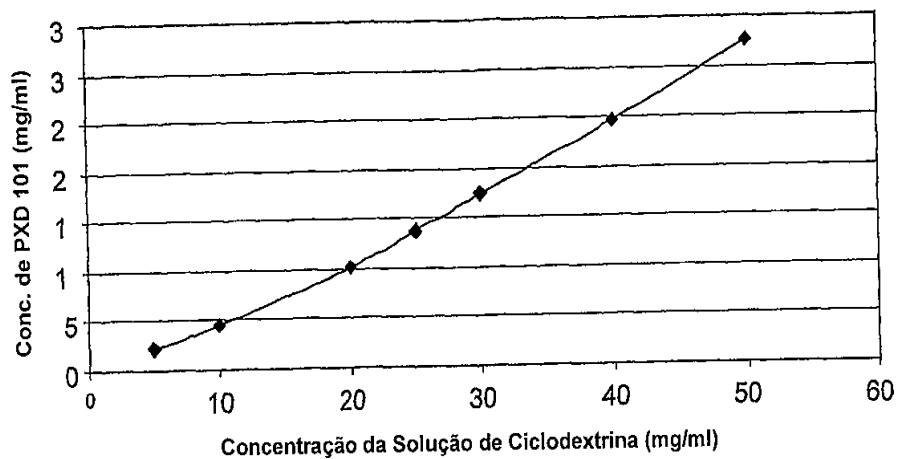


Figura 2

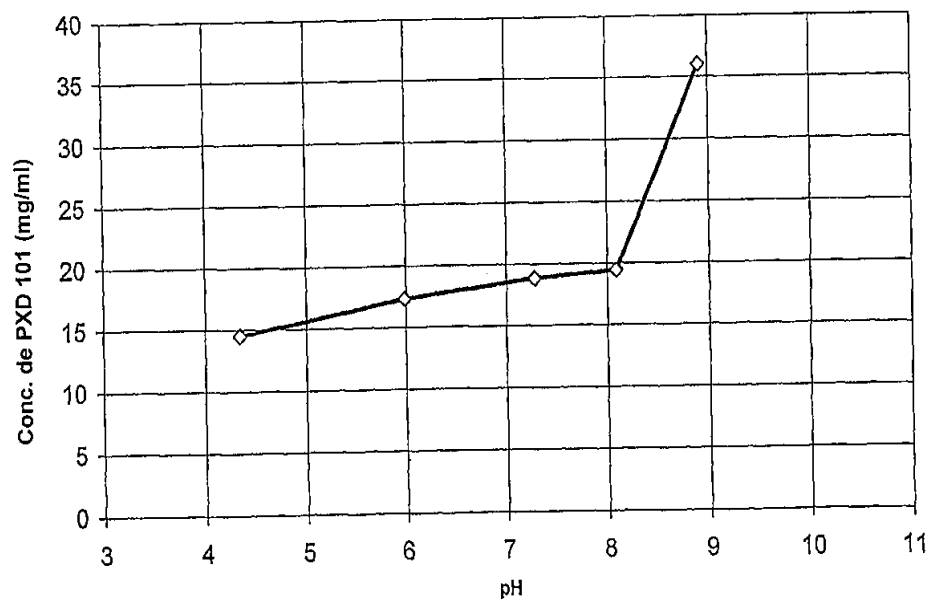


Figura 3

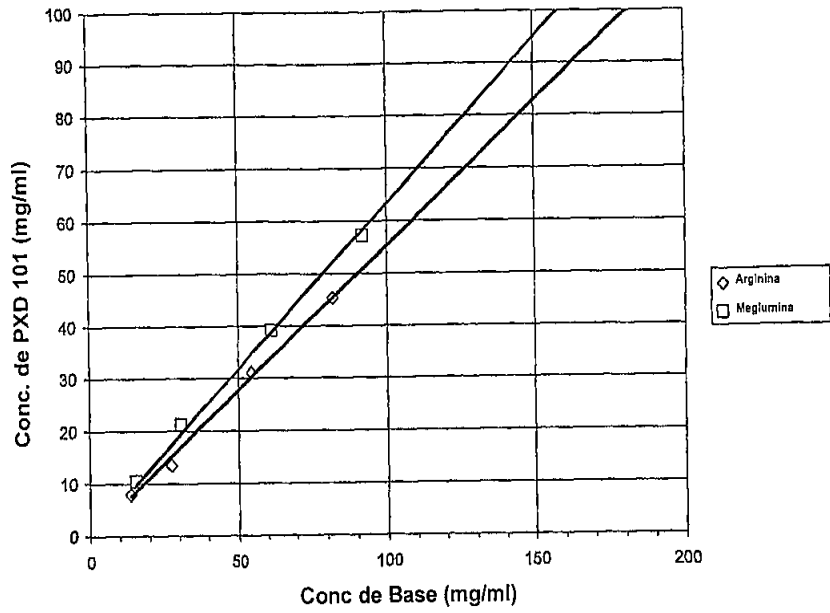


Figura 4

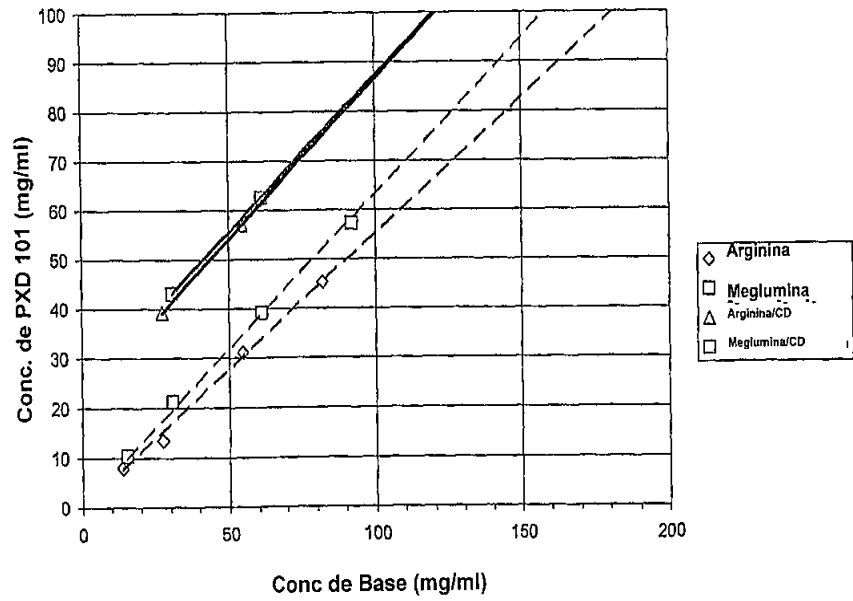


Figura 5

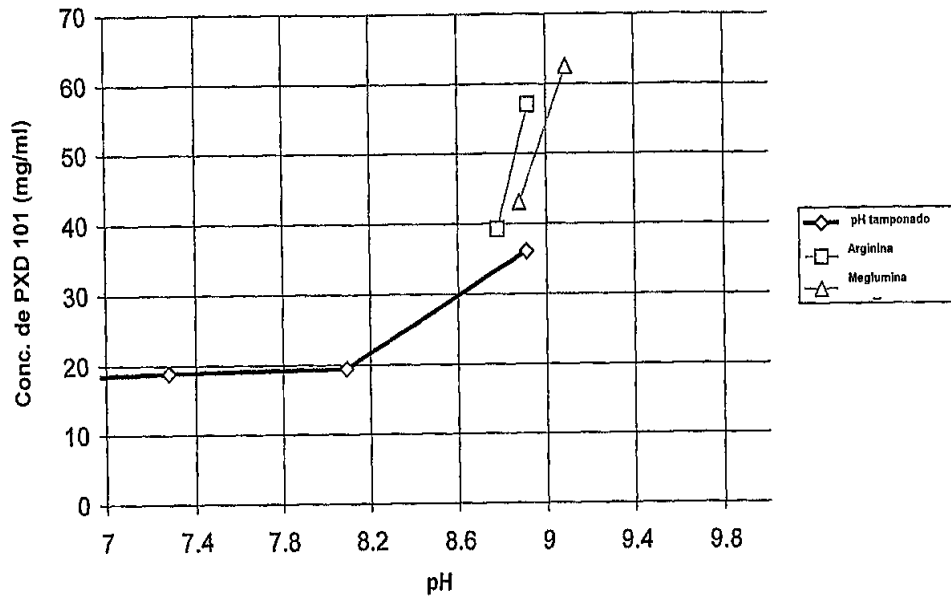


Figura 6

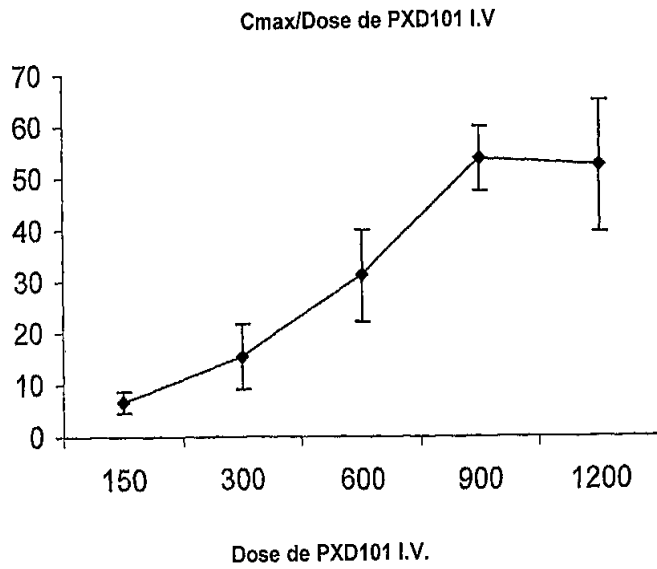


Figura 7

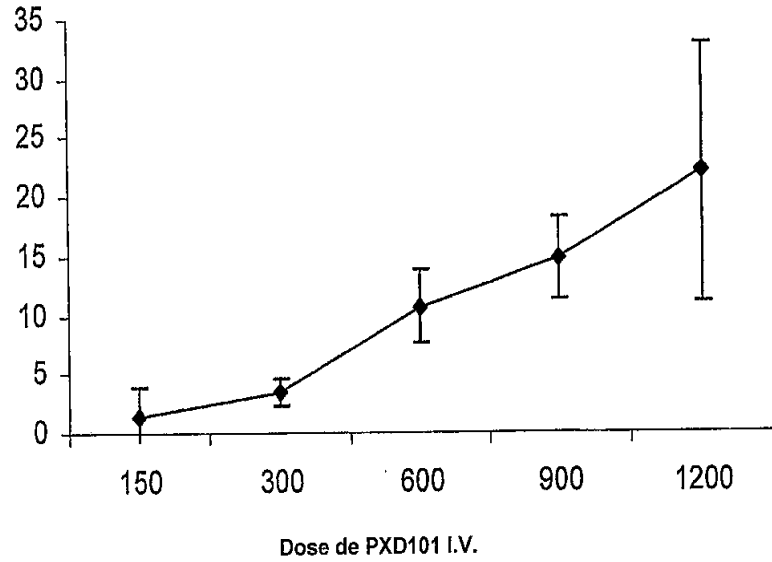


Figura 8

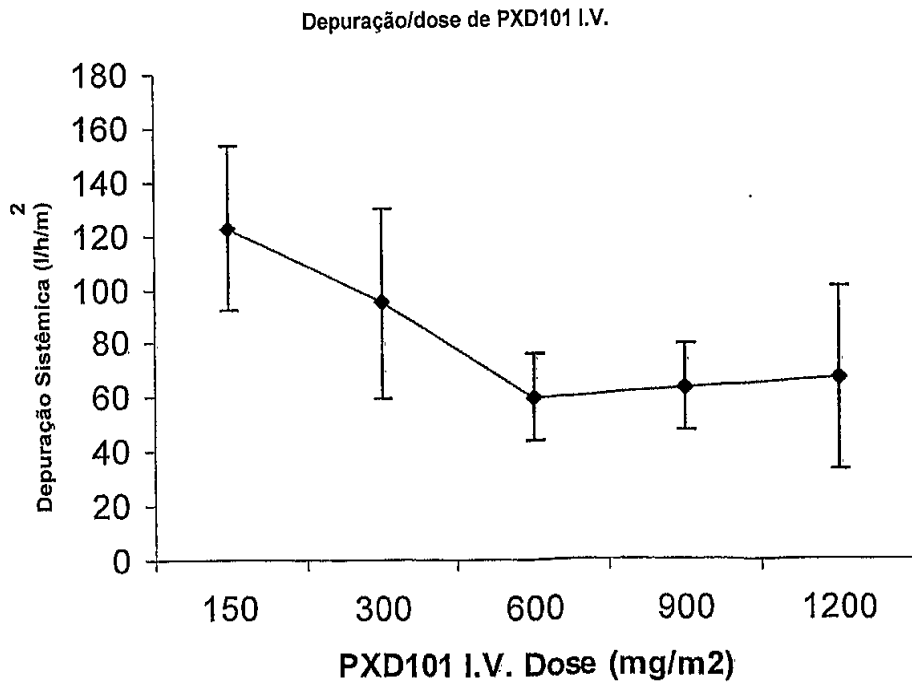


Figura 9

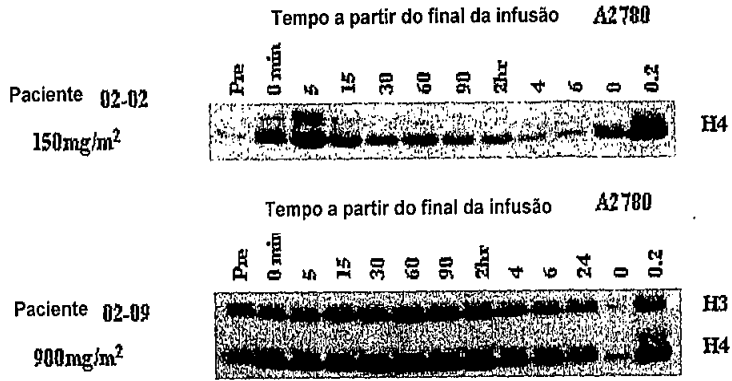


Figura 10

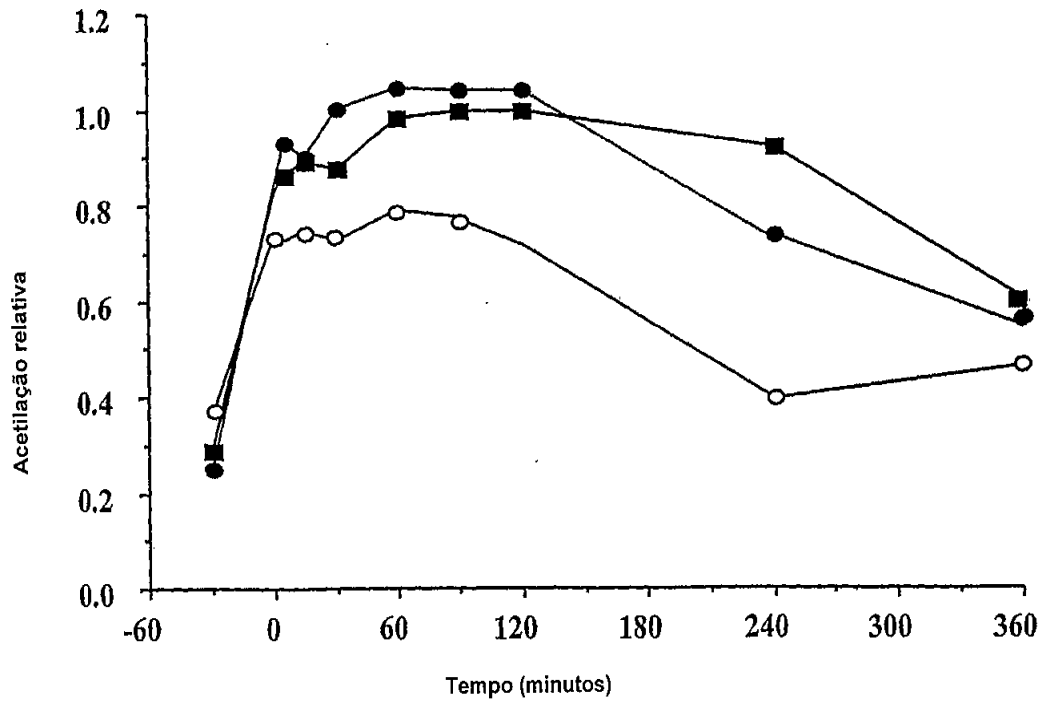


Figura 11

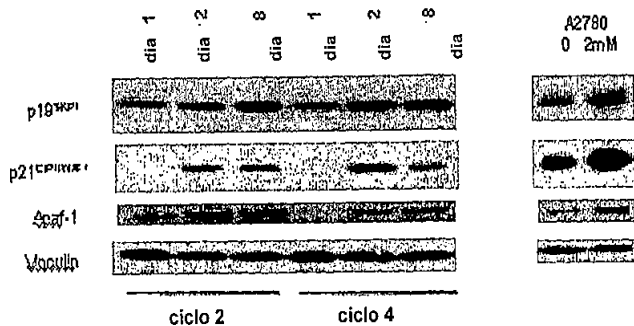
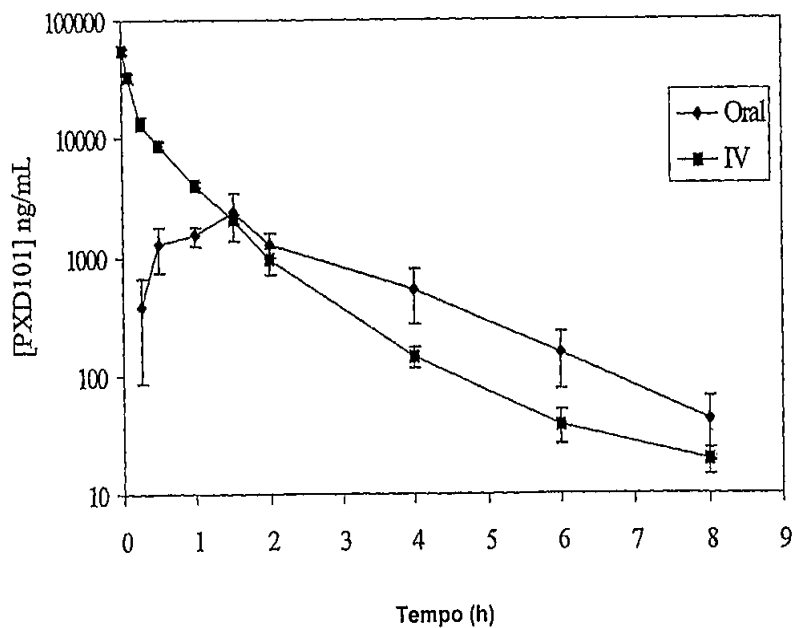


Figura 12

Níveis Plasmáticos de PDX101 na Dosagem IV vs Oral



RESUMO

“COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, BOLSA DE INFUSÃO INTRAVENOSA, FRASCO OU AMPOLA, KIT, USOS DE UM INIBIDOR DE HDAC E UM OU MAIS DE CICLODEXTRINA, ARGININA E MEGLUMINA E DE UMA COMPOSIÇÃO, E, MÉTODOS DE REGULAR A PROLIFERAÇÃO CELULAR, INIBIR A PROGRESSÃO DO CICLO CELULAR, PROMOVER A APOPTOSE, OU UMA COMBINAÇÃO DE UM OU MAIS DESTES, *IN VITRO* OU *IN VIVO*, DE TRATAMENTO DE UMA CONDIÇÃO MEDIADA PELA HDAC, DE TRATAMENTO DE UMA CONDIÇÃO PROLIFERATIVA E DE TRATAMENTO DE CÂNCER”

Esta invenção diz respeito às composições farmacêuticas que compreendem certos compostos de ácido carbâmico (por exemplo, que inibem a atividade de HDAC (histona desacetilase)) (por exemplo, PXD-101, N hidróxi-3-(3-fenilsulfamoil-fenil)-acrilamida)) e um ou mais ingredientes adicionais selecionados de ciclodextrina, arginina e meglumina. A presente invenção também diz respeito ao uso de tais composições, por exemplo, na inibição de HDAC e no tratamento de condições mediada pelo HDAC, câncer, condições proliferativas, psoríase, etc.