



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

(21) PI0708725-0 A2



(22) Data de Depósito: 09/03/2007
(43) Data da Publicação: 07/06/2011
(RPI 2109)

(51) Int.CI.:
A61K 31/047 2006.01
A61P 25/28 2006.01

(54) Título: **FORMULAÇÃO DE POLÍALCOOL DE CICLOHEXANO PARA O TRATAMENTO DE DOENÇAS DE AGREGAÇÃO DE PROTEÍNA**

(30) Prioridade Unionista: 09/03/2006 US 60/780,526,
11/07/2006 US 60/819.864, 26/01/2007 US 60/897.667

(73) Titular(es): Joanne McLaurin, Waratah Pharmaceuticals, Inc

(72) Inventor(es): Antonio Cruz, Joanne McLaurin

(74) Procurador(es): Orlando de Souza

(86) Pedido Internacional: PCT CA2007000395 de 09/03/2007

(87) Publicação Internacional: WO 2007/101353 de 13/09/2007

(57) Resumo: FORMULAÇÃO DE POLIALCOOL DE CICLOHEXANO PARA O TRATAMENTO DE DOENÇAS DE AGREGAÇÃO DE PROTEÍNA. A invenção fornece formulações, formas de dosagem e tratamento compreendendo composto de polialcool de ciclohexano que fornece perfil farmacocinéticos benéficos no tratamento de uma condição e/ou doença incluindo uma condição no dobramento de proteína e/ou agregação, e/ou formação de amilóide, deposição, acúmulo ou permanência. Em aspectos da invenção, uma forma de dosagem é fornecida compreendendo uma quantidade de composto de polialcool de ciclohexano adequada para administração a um indivíduo para fornecer uma concentração terapeuticamente efetiva do composto no plasma, cérebro, e/ou fluido espinhal cerebral e um veículo, diluente ou excipiente farmacologicamente aceitável. A formulação pode ser administrada em uma dose de 500, 1000, 2000, 3500, 5000 ou 7000 mg do referido composto de polialcool de ciclohexano para alcançar um perfil médio de concentração de plasma possuindo um $AUC_{0-\infty}$ médio em $\mu\text{g/mL}$ de, respectivamente, $43 \pm 20\%$, $130 \pm 20\%$, $215 \pm 20\%$, $467 \pm 20\%$, $507 \pm 20\%$ ou $885 \pm 20\%$, e possuindo um C_{MAX} médio em $\mu\text{g/mL}$ de, respectivamente, $5,8 \pm 20\%$, $17 \pm 20\%$, $33 \pm 20\%$, $75 \pm 20\%$, $110 \pm 20\%$ ou $155 \pm 20\%$.

**FORMULAÇÃO DE POLIÁLCOOL DE CICLOHEXANO PARA O TRATAMENTO
DE DOENÇAS DE AGREGAÇÃO DE PROTEÍNA**

CAMPO DA INVENÇÃO

A invenção relaciona-se geralmente a formulações, 5 formas de dosagem, sistemas de entrega de fármacos ou tecnologias e métodos adequados para produzir perfis farmacocinéticos de compostos de poliálcool de ciclohexano para o tratamento de doenças de agregação de proteína.

FUNDAMENTOS DA INVENÇÃO

10 Os compostos de poliálcool de ciclohexano apresentam potencial como tratamentos modificadores de doença para a doença de Alzheimer (AD). Quando fornecidos oralmente a um modelo de camundongo transgênico da doença de Alzheimer (AD), os estereoisômeros do ciclohexanohexol inibem a 15 agregação do β -peptídeo amilóide ($A\beta$) no cérebro e melhoram vários fenótipos tipo AD no modelo, incluindo cognição prejudicada, fisiologia sináptica alterada, mortalidade de β amilóide cerebral e acelerada. Estes efeitos ocorrem sem 20 levar em consideração se os compostos são fornecidos antes ou bem depois do início do fenótipo tipo AD. Estes compostos preferivelmente alvejam os oligômeros solúveis de $A\beta$ tanto *in vitro* quanto *in vivo*, e não possuem nenhum 25 efeito no processamento da proteína precursora de amilóide. (Ver Pedido Publicado de Patente U. S. de número 20040204387).

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

A invenção relaciona-se geralmente a formas de dosagem, formulações e métodos que produzem perfis farmacocinéticos benéficos dos compostos de poliálcool de 30 ciclohexano, particularmente compostos de scilo-

ciclohexanohexol e epi-ciclohexanohexol, para o tratamento de uma condição e/ou doença aqui descrita, particularmente uma condição no dobramento e/ou agregação de proteína, e/ou formação de amilóide, deposição, acúmulo ou permanência.

5 Em alguns aspectos, a invenção fornece uma formulação compreendendo um ou mais compostos de polialcool de ciclohexano (por exemplo, o composto de scilo-ciclohexanohexol ou o composto de epi-ciclohexanohexol) que fornece um perfil farmacocinético benéfico, incluindo mas não limitado a um perfil farmacocinético prolongado, seguindo o tratamento. A invenção também fornece uma formulação objetivada para administração a um indivíduo para fornecer um perfil farmacocinético benéfico, incluindo mas não limitado a um perfil farmacocinético prolongado, 10 compreendendo um composto de polialcool de ciclohexano puro ou substancialmente puro, particularmente um composto de scilo-ciclohexanohexol ou o composto de epi-ciclohexanohexol puros ou substancialmente puros, opcionalmente junto com um ou mais veículos, excipientes ou 15 meios farmaceuticamente aceitáveis.

20

A invenção também fornece uma formulação para o tratamento de uma condição e/ou doença aqui divulgada compreendendo uma quantidade terapeuticamente efetiva de um composto de polialcool de ciclohexano, particularmente um composto de scilo-ciclohexanohexol, para fornecer um perfil farmacocinético benéfico, incluindo mas não limitado a um perfil farmacocinético prolongado, em um veículo, excipiente ou meio farmaceuticamente aceitável.

Em um aspecto, uma formulação compreendendo um 25 composto de polialcool de ciclohexano, particularmente um

composto de scilo-ciclohexanohexol ou um composto de epi-ciclohexanohexol, é fornecido o qual está em uma forma ou foi adaptado para administração a um indivíduo para fornecer um perfil farmacocinético benéfico, incluindo mas não limitado a um perfil farmacocinético prolongado, para tratar uma condição e/ou doença aqui divulgada. Em uma modalidade, uma forma de dosagem é fornecida de forma que a administração da forma de dosagem a um indivíduo sofrendo de uma condição e/ou doença aqui divulgada fornece um perfil farmacocinético benéfico, incluindo mas não limitado a um perfil farmacocinético prolongado, resultando em efeitos terapêuticos sem limitação, inibição, redução ou reversão de uma ou mais aglomeração de fibrila A β ou agregação; toxicidade de A β , dobramento anormal de proteína, agregação, formação de amilóide, deposição, acúmulo ou permanência, e/ou interações amilóide lipídio; e, aceleração de desaglomeração de fibrilas pré-formadas, durante um período de dosagem. Particularmente, a composição está em uma forma adaptada para fornecer um perfil farmacocinético benéfico, incluindo mas não limitado a um perfil farmacocinético prolongado, que resulta em um ou mais dos seguintes em um indivíduo por um tempo prolongado durante um período de dosagem: rompimento de A β ou oligômeros A β agregados; potenciação de longa duração aumentada ou recuperada; manutenção da função sináptica; acúmulo cerebral reduzido de amilóide β ; deposição reduzida de placas amilóides cerebrais; oligômeros A β solúveis reduzidos no cérebro; atividade glial reduzida; inflamação reduzida, e/ou declínio cognitivo reduzido ou melhoramento de capacidades cognitivas.

Em um aspecto, a invenção relaciona-se a uma forma de dosagem compreendendo quantidades de um composto de poliálcool de ciclohexano adequado para administração a um indivíduo para fornecer concentrações efetivas, 5 particularmente concentrações efetivas terapeuticamente, do composto em um ambiente de uso ou uma dose efetiva que resulta em efeitos terapêuticos, na prevenção, tratamento ou controle de sintomas de uma condição no dobramento da proteína e/ou agregação, e/ou formação amilóide, deposição, 10 acúmulo ou permanência. Em aspectos, o ambiente de uso é o cérebro, particularmente um tecido cerebral extracelular ou intersticial. Em outros aspectos, o ambiente de uso é o plasma e/ou fluido espinhal cerebral (CSF).

Em um aspecto, a invenção relaciona-se a uma forma de dosagem compreendendo quantidades de um composto de poliálcool de ciclohexano adequado para administração a um indivíduo para fornecer concentrações efetivas, 15 particularmente concentrações efetivas terapeuticamente, do composto em plasma, cérebro e/ou fluido espinhal cerebral ou uma dose efetiva que resulte em efeitos terapêuticos na prevenção, tratamento ou controle de sintomas de uma condição no dobramento da proteína e/ou agregação, e/ou formação amilóide, deposição, acúmulo ou permanência. Em um 20 aspecto, a invenção fornece a uma forma de dosagem compreendendo uma quantidade de um composto de poliálcool de ciclohexano adequado para administração a um indivíduo para fornecer uma concentração terapeuticamente efetiva do composto em plasma, cérebro e/ou fluido espinhal cerebral 25 ou para fornecer pelo menos um efeito terapêutico na prevenção, tratamento ou controle de sintomas de uma 30

condição no dobramento da proteína e/ou agregação, e/ou formação amilóide, deposição, acúmulo ou permanência.

Em um outro aspecto, a invenção fornece uma dosagem onde os efeitos terapêuticos são um ou mais entre inibição, 5 redução ou reversão no indivíduo de um ou mais entre aglomeração de fibrila A β e/ou agregação; toxicidade de A β ; dobramento anormal de proteína, agregação de proteína anormal, formação amilóide, deposição, acúmulo e/ou permanência, interações de lipídio amilóide; e aceleração 10 de desaglomeração de fibrilas pré-formadas, durante um período de dosagem. Em aspectos particulares, uma forma de dosagem da invenção mantém o composto dentro de um plasma efetivo ou concentração de CSF que resulta em efeitos terapêuticos no indivíduo.

15 Em um outro aspecto, a invenção fornece uma forma de dosagem compreendendo uma quantidade de um composto de poliálcool de ciclohexano adequada para a administração a um indivíduo para fornecer uma concentração terapeuticamente efetiva do composto no plasma, cérebro 20 e/ou fluido espinhal cerebral e um veículo farmaceuticamente aceitável, diluente ou excipiente, onde quando a formulação é administrada em uma dose de 500, 1000, 2000, 3500, 5000 ou 7000 mg do referido poliálcool de ciclohexano, um perfil de concentração média de plasma é 25 alcançado possuindo um $AUC_{0-\infty}$ médio em $\mu\text{gh}/\text{mL}$ de, respectivamente, $43 \pm 20\%$, $130 \pm 20\%$, $215 \pm 20\%$, $467 \pm 20\%$, $507 \pm 20\%$ ou $885 \pm 20\%$ e possuindo um C_{MAX} médio em $\mu\text{g}/\text{mL}$ de, respectivamente, $5.8 \pm 20\%$, $17 \pm 20\%$, $33 \pm 20\%$, $75 \pm 20\%$, $110 \pm 20\%$ ou $155 \pm 20\%$.

30 Em um outro aspecto, a presente invenção está

direcionada a formulações compreendendo um composto de poliálcool de ciclohexano, particularmente um composto de scilo-ciclohexanohexol ou composto de epi-ciclohexanohexol, que fornece um perfil farmacocinético 5 benéfico, incluindo, mas não limitado a um perfil farmacocinético prolongado, no tratamento de uma condição e/ou doença caracterizada pela deposição de amilóide, mais particularmente doença de Alzheimer.

Em um aspecto, a invenção está direcionada a uma 10 formulação ou forma de dosagem adequada para administração uma vez por dia ou duas vezes por dia para tratar em um indivíduo uma condição e/ou doença aqui divulgada compreendendo um ou mais composto de poliálcool de ciclohexano em uma quantidade efetiva para fornecer um 15 perfil farmacocinético benéfico, incluindo mas não limitado a um perfil farmacocinético prolongado no período de dosagem.

Em um outro aspecto, a invenção considera uma forma de dosagem compreendendo um ou mais composto de poliálcool de 20 ciclohexano, particularmente um ou mais composto de scilo-ciclohexanohexol ou composto de epi-ciclohexanohexol, em uma quantidade efetiva para manter o composto dentro de uma concentração de fármaco no plasma efetiva que resulta em efeitos terapêuticos no indivíduo.

Em um aspecto adicional, a invenção considera uma 25 forma de dosagem compreendendo um ou mais composto de poliálcool de ciclohexano, particularmente um ou mais composto de scilo-ciclohexanohexol ou composto de epi-ciclohexanohexol, em uma quantidade efetiva para manter o composto dentro de uma 30 concentração de fármaco no CSF

efetiva que resulta em efeitos terapêuticos no indivíduo.

Em um aspecto adicional, a invenção considera uma forma de dosagem compreendendo um ou mais composto de poliálcool de ciclohexano, particularmente um ou mais composto de scilo-ciclohexanohexol ou composto de epi-ciclohexanohexol, em uma quantidade efetiva para manter o composto dentro de uma concentração de fármaco no cérebro efetiva que resulta em efeitos terapêuticos no indivíduo.

Em um outro aspecto, a invenção relaciona-se a uma forma de dosagem de liberação prolongada de um composto de poliálcool de ciclohexano, que fornece um perfil farmacocinético benéfico.

Os perfis de liberação das formas de dosagem podem exibir taxas e durações diferentes de liberação e podem ser contínuos ou pulsáteis. Os perfis de liberação contínuos incluem perfis de liberação em que uma quantidade de um ou mais compostos farmacêuticos é(são) liberado(s) continuamente por todo o intervalo de dosagem a uma taxa constante ou variável. Os perfis de liberação pulsáteis incluem perfis de liberação em que pelo menos duas quantidades distintas de um ou mais compostos farmacêuticos são liberadas em diferentes taxas e/ou durante diferentes períodos de tempo. Para qualquer composto farmacêutico dado ou combinação de tais compostos, o perfil de liberação para uma dada forma de dosagem da origem a um perfil de plasma associado em um paciente. Quando dois ou mais componentes de uma forma de dosagem possuem diferentes perfis de liberação, o perfil de liberação da forma de dosagem como um todo é uma combinação dos perfis de liberação individuais e pode ser descrito geralmente como

"multimodal". O perfil de liberação de uma forma de dosagem de dois componentes em que cada componente possui um perfil de liberação diferente pode ser descrito como "bimodal", e o perfil de liberação de uma forma de dosagem de três componentes em que cada componente possui um perfil de liberação diferente pode ser descrito como "trimodal". O efeito total destas formas de dosagem é fornecer um perfil de liberação substancialmente prolongado porque o perfil de liberação da forma de dosagem como um todo é uma combinação dos perfis de liberação individuais.

Similar às variáveis aplicáveis ao perfil de liberação, o perfil de plasma associado em um paciente pode exibir níveis de concentração de plasma no sangue constantes ou variáveis dos compostos farmacêuticos durante a duração da ação e pode ser contínuo ou pulsátil. Perfis de plasma contínuos incluem perfis de plasma de todas as taxas e duração que exibem um único máximo de concentração de plasma dependendo, pelo menos em parte, da farmacocinética dos compostos farmacêuticos inclusos na forma de dosagem assim como dos perfis de liberação dos componentes individuais da forma de dosagem, um perfil de liberação multimodal pode resultar em um perfil de plasma contínuo ou pulsátil sob administração a um paciente. Os perfis de liberação preferidos de formulações de liberação pulsáteis são aquelas que são perfis de liberação substancialmente contínuos.

A invenção também se relaciona a uma forma de dosagem de um composto de polialcool de ciclohexano que fornece um perfil de liberação de ordem zero ou próximo de ordem zero.

A invenção adicionalmente relaciona-se a formas de

dosagem de perfis que seguem mecanismos que não de cinética de ordem zero ou de cinética de primeira ordem, por exemplo, mas não estão limitados, a raiz quadrada dos perfis de liberação de tempo que são também considerados.

5 Em um outro aspecto, a invenção relaciona-se às formas de dosagem de um composto de poliálcool de ciclohexano que fornece perfis de liberação da combinação de qualquer um dos perfis de liberação acima mencionados.

Em um outro aspecto, a invenção também se relaciona a
 10 uma forma de dosagem de um composto de poliálcool de ciclohexano que fornece um perfil de liberação de ordem zero ou próximo de ordem zero.

A invenção relaciona-se adicionalmente a um método de preparação de uma formulação estável ou forma de dosagem
 15 compreendendo um ou mais composto de poliálcool de ciclohexano, particularmente um composto scilo-ciclohexanohexol ou composto de epi-ciclohexanohexol, adaptado para fornecer perfis farmacocinéticos benéficos, particularmente perfis farmacocinéticos prolongados, depois
 20 do tratamento. Em um aspecto adicional, a invenção fornece um método de preparação de uma forma de dosagem estável compreendendo misturar uma quantidade de um composto de poliálcool de ciclohexano com um veículo farmaceuticamente aceitável, excipiente ou diluente, a mistura sendo adaptada
 25 para fornecer um perfil médio de concentração de plasma caracterizado por um $AUC_{0-\infty}$ médio em $\mu\text{gh}/\text{mL}$ de, respectivamente, $43 \pm 20\%$, $130 \pm 20\%$, $215 \pm 20\%$, $467 \pm 20\%$, $507 \pm 20\%$ ou $885 \pm 20\%$, e um C_{MAX} médio em $\mu\text{g}/\text{mL}$ de, respectivamente, $5.8 \pm 20\%$, $17 \pm 20\%$, $33 \pm 20\%$, $75 \pm 20\%$,
 30 $110 \pm 20\%$ ou $155 \pm 20\%$. Após as formulações terem sido

preparadas, elas podem ser colocadas em um recipiente apropriado e rotuladas para o tratamento de uma condição indicada. Para administração de uma formulação da invenção, tal rótulo deve incluir quantidade, freqüência e método de 5 administração.

Em um outro aspecto, a invenção fornece métodos para tornar comercialmente disponíveis as formulações que contém um composto de poliálcool de ciclohexano, particularmente composto de scilo-ciclohexanohexol ou composto de epi-10 ciclohexanohexol, que fornece um perfil farmacocinético benéfico, particularmente um perfil farmacocinético prolongado, no tratamento de uma condição e/ou doença aqui divulgada.

Em um outro aspecto, a invenção considera o uso de 15 pelo menos um composto de poliálcool de ciclohexano, particularmente pelo menos um composto de scilo-ciclohexanohexol ou composto de epi-ciclohexanohexol, para a preparação de um medicamento para fornecer perfis farmacocinéticos benéficos, particularmente, perfis 20 farmacocinéticos prolongados, para prevenir e/ou tratar condições e/ou doenças aqui divulgadas.

Em um outro aspecto, a invenção relaciona-se ao uso de pelo menos um composto de poliálcool de ciclohexano para a preparação de um medicamento para fornecer, quando o 25 medicamento é administrado em uma dose de 500, 1000, 2000, 3500, 5000 ou 7000 mg do referido composto de poliálcool de ciclohexano, um perfil médio de concentração de plasma possuindo um $AUC_{0-\infty}$ médio em $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ de, respectivamente, 43 \pm 20%, 130 \pm 20%, 215 \pm 20%, 467 \pm 20%, 507 \pm 20% ou 885 \pm 30 20%, e um C_{MAX} médio em $\mu\text{g}/\text{mL}$ de, respectivamente, 5.8 \pm

20%, 17 ± 20%, 33 ± 20%, 75 ± 20%, 110 ± 20% ou 155 ± 20%, desta forma prevenindo e/ou tratando uma condição no dobramento da proteína e/ou agregação, e/ou formação de amilóide, deposição, acúmulo ou permanência.

5 As formulações da invenção podem ser administradas terapeuticamente ou profilaticamente para tratar condições e/ou doenças aqui divulgadas, particularmente uma condição e/ou doença associada com a formação, agregação ou deposição de amilóide.

10 Conseqüentemente, a invenção fornece um método para tratar e/ou prevenir condições e/ou doenças aqui divulgadas em um indivíduo compreendendo administrar ao indivíduo uma quantidade efetiva de uma formulação ou forma de dosagem da invenção.

15 Em um aspecto adicional, a invenção também fornece um método para tratar e/ou prevenir condições e/ou doenças em um indivíduo compreendendo administrar ao indivíduo um ou mais, particularmente duas, dosagens de uma formulação compreendendo um ou mais composto de polialcool de 20 ciclohexano, particularmente um ou mais composto de scilo-ciclohexanohexol ou composto de epi-ciclohexanohexol, em uma quantidade efetiva para manter o composto dentro da concentração de fármaco no plasma efetiva que resulta em efeitos terapêuticos no indivíduo.

25 Em um aspecto adicional, a invenção fornece um método para tratar e/ou prevenir condições e/ou doenças em um indivíduo compreendendo administrar ao indivíduo um ou mais, particularmente duas, dosagens de uma formulação compreendendo um ou mais composto de polialcool de 30 ciclohexano, particularmente um ou mais composto de scilo-

ciclohexanohexol ou composto de epi-ciclohexanohexol, em uma quantidade efetiva para manter o composto dentro da concentração de fármaco no CSF ou cérebro efetiva que resulta em efeitos terapêuticos no indivíduo.

5 Em um aspecto adicional, a invenção também fornece um método para tratar e/ou prevenir condições e/ou doenças em um indivíduo compreendendo administrar uma forma de dosagem de liberação prolongada de um ou mais composto de poliálcool de ciclohexano, particularmente um ou mais do
10 composto de scilo-ciclohexanohexol ou composto de epi-ciclohexanohexol

Em um aspecto adicional, a invenção fornece um método para tratar e/ou prevenir condições e/ou doenças em um indivíduo compreendendo administrar uma forma de dosagem de liberação prolongada de um ou mais composto de poliálcool de ciclohexano, particularmente um ou mais do composto de scilo-ciclohexanohexol ou composto de epi-ciclohexanohexol, que fornecem um perfil de liberação de ordem zero ou de próximo de ordem zero. Mais geralmente, a invenção fornece
15 um método para tratar doença de Alzheimer em um paciente em necessidade deste compreendendo administrar uma forma de dosagem de um ou mais composto de poliálcool de ciclohexano, particularmente um ou mais composto de scilo-ciclohexanohexol ou composto de epi-ciclohexanohexol, que
20 fornecem perfis de liberação contínua de taxas ou constantes ou variáveis assim como perfis de liberação pulsáteis.
25

Em um aspecto adicional, a invenção fornece um kit compreendendo um ou mais composto de poliálcool de
30 ciclohexano, particularmente um composto de scilo-

ciclohexanohexol ou composto de epi-ciclohexanohexol, ou uma formulação da invenção adaptada para fornecer um perfil farmacocinético benéfico, particularmente um perfil farmacocinético prolongado. Em um aspecto, a invenção 5 fornece um kit para prevenir e/ou tratar uma condição e/ou doença aqui divulgada, compreendendo uma formulação ou forma de dosagem da invenção, um recipiente e instruções para uso.

Estes e outros aspectos, características e vantagens 10 da presente invenção devem ser aparentes àqueles habilitados na técnica a partir da seguinte descrição detalhada e desenhos.

DESCRÍÇÃO DOS DESENHOS

A invenção será mais bem compreendida com referência 15 aos desenhos, nos quais:

A Figura 1 é um gráfico mostrando concentrações de log-plasma de doses únicas de 15, 50 e 150 mg/kg de scilo-ciclohexanohexol (AZD103) em ratos.

A Figura 2 é um gráfico mostrando concentrações de 20 log-plasma de doses únicas de 15, 50 e 150 mg/kg de scilo-ciclohexanohexol (AZD103) em cachorros.

A Figura 3 é um gráfico mostrando concentrações de log-plasma de uma administração oral e intravenosa de scilo-ciclohexanohexol de 80 mg/kg em cachorros.

A Figura 4 é um gráfico mostrando concentrações de 25 log-plasma de scilo-ciclohexanohexol depois de 28 dias de administração a 15, 50 e 150 mg/kg, duas vezes ao dia, em ratos.

A Figura 5 é um gráfico mostrando concentrações de 30 log-plasma de scilo-ciclohexanohexol depois de 14 dias de

administração a 15, 50 e 150 mg/kg, três vezes ao dia, em cachorros.

A Figura 6 é um gráfico mostrando concentrações de log-plasma de scilo-ciclohexanohexol em plasma e CSF depois 5 de uma administração oral única de 240 mg/kg em cachorros.

A Figura 7 são gráficos mostrando níveis de CSF e de cérebro de um scilo-ciclohexanohexol e mio-ciclohexanohexol após dosagem *ad libitum* com um scilo-ciclohexanohexol e mio-ciclohexanohexol por um mês, e em animais não tratados.

10 A Figura 8 mostra traços representativos de análise de GCMS detectando constituintes inositol de fosfatidilinositol lipídios de cérebros de camundongos que tinham recebido administração *ad libitum* de scilo-ciclohexanohexol por um mês, e em animais não tratados.

15 A Figura 9 é um gráfico mostrando o efeito de resposta da dose de um scilo-ciclohexanohexol na performance cognitiva de camundongos TgCRND8. Os níveis de dose indicados foram administrados a camundongos de 3 a 4 meses de idade.

20 Figura 10: Dano cognitivo dependente de A β é terapeuticamente aliviado por um scilo-ciclohexanohexol. Distância do nado no Teste Morris Water Maze foi avaliada em animais transgênicos (Tg) e não transgênicos (nTg), recebendo os tratamentos indicados entre 5 e 6 meses de 25 idade. Os animais foram avaliados em 6 meses.

Figura 11: A resposta da dose de scilo-ciclohexanohexol no resgate de dano cognitivo e redução da carga de placa. Os camundongos foram tratados a partir de 30 12 a 16 semanas de idade. Para a distância de nado no Teste de Morris Water Maze, dados de dosagem *ad libitum*

eram históricos.

Figura 12: Confirmação da resposta da dose de scilo-ciclohexanohexol: redução de amilóide. Os camundongos TgCRND8 foram tratados entre 5-6 meses com os níveis de 5 dose indicados de um scilo-ciclohexanohexol.

Figura 13: O tratamento com scilo-Inositol reduziu efetivamente os níveis de placa de TgCRND8 com nenhuma preferência pelo tamanho da placa. Camundongos TgCRND8 foram tratados por 2 meses com scilo-Inositol começando com 10 5 meses de idade. (a) o percentual de área cerebral coberto de placas foi significativamente reduzido nos animais tratados com scilo-Inositol em relação ao grupo de controle. * = $p < 0,0001$. (b) o tratamento com scilo-Inositol (barras cinzas) reduziu o número de placas 15 observadas, sem levar em consideração o tamanho da placa, quando comparado aos animais de controle (barras negras). A placas foram classificadas como sendo <100, 100-250, 250-500 ou >500 μm^2 de tamanho.

Figura 14: Concentrações de mio- e scilo-inositol em 20 CSF (a) e cérebro (b) de tratados ou não tratados com mio-inositol e scilo-inositol *ad libitum*. D-quiropinositol foi usado como um padrão interno para o ensaio de GC/MS. (a) Tratamento com mio-inositol *ad libitum* não mudou de forma significativa os níveis de mio-inositol (barras negras) ou 25 scilo-inositol (barras cinzas) no CSF, entretanto, o tratamento com scilo-inositol aumentou de forma significativa os níveis de scilo-inositol no CSF. (b) Tratamento com mio-inositol *ad libitum* diminuiu de forma significativa os níveis de scilo-inositol no cérebro 30 comparado com o grupo não tratado. Contrariamente, o

tratamento com scilo-inositol aumentou de forma significante os níveis de scilo-inositol no cérebro. *, * = $p < 0.001$ comparado ao grupo não tratado ($n = 5$ animais por tratamento).

5 Figura 15: A concentração de scilo-inositol em CSF de camundongos não tratados, tratados *ad libitum* e uma vez diariamente com scilo-inositol. O tratamento com uma dose diária era de 10 mg/kg, 30 mg/Kg ou 100 mg/kg de scilo-inositol à força e os camundongos foram sacrificados 8
10 horas depois do último tratamento. O tratamento *ad libitum* resultou em um aumento significante na concentração de scilo-inositol tanto no CSF quanto no cérebro quando comparados a todos os outros grupos. * = $p < 0.001$ comparado a todos os outros grupos ($n = 4$ por tratamento).

15 Figura 16: Biodisponibilidade de scilo (linha sólida) e mio-inositol (linha tracejada) em plasma e cérebro, determinada usando-se estudos de absorção de inositol tritiado administrado oralmente. Os níveis plasmáticos de mio- e scilo-inositol aumentaram rapidamente, tendo picos
20 em 2 horas e 12 horas após a administração, respectivamente. Os níveis cerebrais todos cresceram rapidamente e eram máximos em 8 horas e 32 horas, respectivamente.

Figura 17: Um ensaio de competição com mio-inositol
25 para competir com absorção de scilo-inositol, depois de uma dose forçada oral única foi examinado. (a) Os níveis de $^{3^H}$ -scilo-inositol do plasma depois da co-administração de 0, 50, 200 ou 400 μ g de mio-inositol. A carga de mio-inositol parece alterar a cinética da absorção de scilo-inositol via
30 oral de uma maneira dependente de dosagem. (b) os níveis

cerebrais de scilo-inositol em 4 horas depois da administração de mio-inositol. Os níveis de scilo-inositol não são mudados de forma significativa depôs da dosagem de mioinositol.

5 Figura 18: GC/MS. Derivação e detecção de mio-, scilo e quiro-inositóis.

Figura 19: Concentração de scilo-inositol no cérebro e CSF de camundongos não tratados, tratados *ad libitum* e uma vez diariamente com scilo-inositol. O tratamento com uma 10 dose diária era com uma dose forçada de 10 mg/kg, 30 mg/Kg ou 100 mg/kg de scilo-inositol e os camundongos foram sacrificados 8 horas depois do último tratamento. O tratamento *ad libitum* resultou em um aumento significante 15 nos níveis de scilo-inositol tanto no CSF quanto no cérebro quando comparados a todos os outros grupos. * = $p < 0,001$ comparado a todos os outros grupos.

Figura 20: Perfis de GC/MS de mio- e scilo-inositol isolado de fosfatidilinositol em camundongos não tratados (A) versus camundongos tratados com scilo-inositol (B). Os 20 compostos de inositol foram derivatizados, quiro-inositol foi adicionado como um padrão interno e íon de massa única m/z 168 foi usado para quantificar o inositol. O mio-inositol foi facilmente detectado mas o scilo-inositol não pode ser detectado em qualquer uma das amostras.

25 A Figura 21 é um gráfico mostrando os perfis de concentração-tempo médios para um estudo controlado por placebo, de dose crescente única de 1 fase, duplo-cego, escolhido aleatoriamente, para avaliar as doses orais de AZD-103 em voluntários machos saudáveis.

30 A Figura 22 é um gráfico mostrando os perfis médios de

concentração-tempo de log para um estudo controlado por placebo, de dose crescente única de 1 fase, duplo-cego, escolhido aleatoriamente, para avaliar as doses orais de AZD-103 em voluntários machos saudáveis.

5

DESCRIÇÃO DETALHADA DAS MODALIDADES

Glossário

Faixas numéricas citadas aqui por pontos finais incluem todos os números e frações agrupados dentro daquela faixa (por exemplo, a faixa de 1 a 5 inclui, 1; 1,5; 2; 10 2,75; 3; 3,90; 4 e 5). Deve ser também compreendido que todos os números e frações destes são supostos para serem modificados pelo termo "cerca de/aproximadamente". O termo "cerca de" significa mais ou menos 0,1 a 50%, 5-50% ou 10-40%, preferivelmente de 10-20%, mais preferivelmente 10% ou 15%, do número ao qual a referência está sendo feita. Também, deve-se compreender que "um/uma" e "o/a" incluem referentes no plural a menos que o contexto claramente declare diferente. Assim, por exemplo, referência a uma composição contendo "um composto" inclui uma mistura de 20 dois ou mais compostos.

Os termos "administrar" e "administração" referem-se ao processo pelo qual uma quantidade terapeuticamente efetiva de uma formulação ou forma de dosagem aqui contemplada é entregue a um indivíduo para propósitos de 25 tratamento, incluindo prevenção. As composições e formulações são administradas de acordo com boas práticas médicas levando-se em consideração a condição clínica do indivíduo, idade, sexo, peso corporal e outros fatores conhecidos dos médicos.

30 O termo "tratar" refere-se à reversão, alívio ou

inibição do progresso de uma condição e/ou doença aqui divulgada, ou um ou mais sintomas de tal condição e/ou doença, a qual tal termo se aplica. Dependendo da condição do indivíduo, o termo também se refere à prevenção de uma doença, e inclui prevenir o início de uma doença, ou prevenção dos sintomas associados com uma doença. Um tratamento pode ser ou executado de uma forma aguda ou crônica. O termo também se refere à redução da severidade de uma doença ou sintomas associados com tal doença antes 5 da aflição com a doença. Tal prevenção ou redução da severidade de uma doença antes da aflição refere-se à administração de uma formulação ou forma de dosagem da presente invenção a um indivíduo que não está no momento da administração afelegido com a doença. "Prevenção" também se 10 refere à prevenção do retorno de uma doença ou de um ou mais sintomas associados com tal doença. Os termos "tratamento" e "terapeuticamente" referem-se ao ato de tratar, como "tratamento" é definido acima. Os termos "tratamento" e "prevenção" podem também ser usados 15 independentemente aqui para se referirem à reversão, alívio 20 ou inibição do progresso ou sintomas de uma condição e/ou doença, ou à prevenção do início ou sintomas de uma doença, respectivamente.

Os termos "sujeito", "indivíduo" ou "paciente" são 25 usados de forma intercambiável aqui e referem-se a um animal incluindo um animal de sangue quente tal como um mamífero, que está afelegido ou suspeita-se possuir ou ser predisposto a uma condição e/ou doença descrita aqui. Mamífero inclui sem limitação quaisquer elementos de 30 Mammalia. Em aspectos da invenção, os termos referem-se a

um humano. Os termos também incluem criação animais para alimentação, ou como animais domésticos, incluindo cavalos, vacas, ovelhas/carneiros, aves, peixes, porcos, gatos, cachorros e animais de zoológicos, cabras, macacos (por exemplo, gorilas ou chimpanzés) e roedores tais como ratos e camundongos. Indivíduos típicos para tratamento incluem pessoas suscetíveis a sofrer de ou que sofreram de uma condição e/ou doença aqui discutida. Um indivíduo pode ou não pode ter uma pré-disposição genética para uma condição e/ou doença aqui divulgada tal como doença de Alzheimer. Em modalidades da invenção, os indivíduos são suscetíveis a, ou sofrem de doença de Alzheimer. Em alguns aspectos, um indivíduo apresenta sinais de déficits cognitivos e neuropatologia de placa amilóide.

O termo "perfil farmacocinético benéfico" refere-se a níveis de um composto de poliálcool de ciclohexano no plasma e/ou fluido espinham cerebral, quantidades ou doses de um composto de poliálcool de ciclohexano que forneçam níveis do composto no plasma e/ou fluido espinhal cerebral, ou uma dose exigida, que resulta em efeitos terapêuticos na prevenção, tratamento ou controle de sintomas de uma doença e/ou condição aqui divulgada. O termo "perfil farmacocinético prolongado" conforme aqui usado refere-se a um comprimento de tempo durante o qual níveis eficazes de um composto de poliálcool de ciclohexano biologicamente ativo estão em seu ambiente de uso. É preferível que o perfil farmacocinético prolongado seja tal que uma administração diária única ou de duas vezes ao dia, preferivelmente administração diária de duas vezes, previne adequadamente, trata ou controla os sintomas de uma doença

e/ou condição aqui divulgada. É também preferível que níveis eficazes do composto permaneçam no plasma, cérebro e/ou CSF de cerca de 12 horas a cerca de 36 horas, mais preferivelmente 12 horas a cerca de 24 horas, e ainda mais preferivelmente de cerca de 20 horas a cerca de 24 horas.

5 Um "efeito terapêutico" refere-se a um efeito de uma formulação, forma de dosagem, tecnologia de entrega de fármaco ou método aqui divulgado, incluindo atividade biológica e eficácia melhoradas. Um efeito terapêutico pode ser um efeito terapêutico prolongado que se correlacione com uma concentração de plasma, cérebro e/ou CSF substancialmente constantes de um composto de poliálcool de ciclohexano durante um período de dosagem, particularmente um período de dosagem prolongado. Um efeito terapêutico pode ser um efeito estatisticamente significante em termos de análise estatística de um efeito de um composto de poliálcool de ciclohexano, particularmente um composto de scilo-ciclohexanohexol ou epi-ciclohexanohexol, contra os efeitos sem o composto. Efeitos ou níveis "estatisticamente significantes" ou "significativamente diferentes" podem representar níveis que são maiores ou menores que um padrão. Nas modalidades da invenção, a diferença pode ser 1,5, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 or 50 vezes maior ou menor comparada com o efeito obtido sem um composto de poliálcool de ciclohexano.

25 Em uma modalidade, onde a doença é uma doença de Alzheimer, os efeitos terapêuticos de uma formulação, forma de dosagem ou método da invenção podem manifestar pelo menos um, dois, três, quatro, cinco, seis, sete, oito, nove, dez, doze, treze, quatorze, quinze ou todos os

seguintes, particularmente cinco ou dez ou mais, mais particularmente quinze ou mais do seguinte:

a) Prevenção, aumento ou restauração de potenciação de longa duração em relação ao nível na ausência de uma formulação ou forma de dosagem aqui divulgada após a administração a um indivíduo com sintomas de doença de Alzheimer. Em aspectos da invenção, uma formulação ou forma de dosagem induz pelo menos cerca de 0,05%, 0,1%, 0,5%, 1%, 2%, 5%, 10%, 15%, 20%, 30%, 33%, 35%, 40%, 45%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% ou 99% de aumento na potenciação de longa duração em um indivíduo.

b) Prevenção, aumento ou manutenção da função sináptica em relação ao nível da função sináptica na ausência de uma formulação ou forma de dosagem aqui divulgada após a administração a um indivíduo com sintomas de doença de Alzheimer. Em aspectos da invenção, uma formulação ou forma de dosagem induz pelo menos cerca de 0,05%, 0,1%, 0,5%, 1%, 2%, 5%, 10%, 15%, 20%, 30%, 33%, 35%, 40%, 45%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 99%, 100%, 125%, 150%, 175% ou 200% de aumento na função sináptica em um indivíduo.

c) Um aumento em sinaptofisina. Em aspectos da invenção, há pelo menos cerca de 2%, 5%, 10%, 15%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 99%, 100%, 125%, 150%, 175% ou 200% de aumento na sinaptofisina.

d) Um aumento em terminações reativas a sinaptofisina e corpos celulares. Em aspectos da invenção, há pelo menos cerca de 2%, 5%, 10%, 15%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 99%, 100%, 125%, 150%, 175% ou 200%, mais particularmente cerca de 100-150% ou 140-150% de aumento em

terminações reativas a sinaptofisina e corpos celulares.

e) Prevenção, redução ou uma ausência de sintomas de inflamação, particularmente um resposta inflamatória induzida por A_β, após a administração a um indivíduo com 5 sintomas de doença de Alzheimer.

f) Prevenção, redução em acúmulo cerebral de A_β em relação aos níveis medido na ausência de uma formulação ou forma de dosagem da invenção em indivíduo com sintomas de doença de Alzheimer. Em aspectos da invenção, a formulação 10 ou forma de dosagem induz pelo menos cerca de 2%, 5%, 10%, 15%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80% ou 90% de diminuição no acúmulo cerebral de A_β.

g) Prevenção, redução na deposição de placas amilóides cerebrais, em relação aos níveis medidos na ausência de uma 15 formulação ou forma de dosagem da invenção em indivíduos com sintomas de doença de Alzheimer. Em aspectos da invenção, a formulação ou forma de dosagem induz pelo menos cerca de 2%, 5%, 10%, 15%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80% ou 90% de diminuição na deposição de placas amilóides 20 cerebrais.

h) Uma redução no número de placas. Em aspectos da invenção, a formulação ou forma de dosagem da invenção induz pelo menos cerca de 2%, 5%, 10%, 15%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80% ou 90% de redução no número de placas. 25 Em aspectos particulares, uma formulação ou forma de dosagem induz de 5-15% ou de 10-15% de redução no número de placas.

i) Uma redução no tamanho da placa. Em aspectos da invenção, a formulação ou forma de dosagem da invenção 30 induz pelo menos cerca de 2%, 5%, 10%, 15%, 20%, 30%, 40%,

50%, 60%, 70%, 80% ou 90% de redução no tamanho da placa. Em aspectos particulares, uma formulação ou forma de dosagem induz de 5-15% ou de 10-15% de redução no tamanho da placa.

5 j) Uma redução na área percentual do cérebro coberta de placas. Em aspectos da invenção, a formulação ou forma de dosagem da invenção induz pelo menos cerca de 2%, 5%, 10%, 15%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80% ou 90% de redução na área percentual do cérebro coberta de placas. Em
10 aspectos particulares, uma formulação ou forma de dosagem da invenção induz de 5-15% ou de 10-15% de redução na área percentual do cérebro coberta de placas.

15 k) Uma redução em oligômeros A β solúveis no cérebro, em relação aos níveis medidos na ausência de uma formulação ou forma de dosagem da invenção em indivíduos com sintomas de doença de Alzheimer. Em aspectos da invenção, a formulação ou forma de dosagem da invenção induz pelo menos cerca de 2%, 5%, 10%, 15%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80% ou 90% de diminuição nos oligômeros A β solúveis.

20 l) Uma redução em níveis cerebrais de A β 40. Em aspectos da invenção, uma formulação ou forma de dosagem da invenção induz pelo menos cerca de 2%, 5%, 10%, 15%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80% ou 90% de redução em A β 40. Em aspectos particulares, uma formulação ou forma de dosagem
25 da invenção induz uma redução de 10-50%, 20-45% ou 25-35% nos níveis cerebrais de A β 40.

30 m) Uma redução em níveis cerebrais de A β 42. Em aspectos da invenção, uma formulação ou forma de dosagem da invenção induz pelo menos cerca de 2%, 5%, 10%, 15%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80% ou 90% de redução em A β 42. Em

aspectos particulares, uma formulação ou forma de dosagem da invenção induz uma redução de 10-50%, 15-40% ou 20-25% nos níveis cerebrais de A_β 42.

5 n) Uma redução na atividade glial no cérebro, em relação aos níveis medidos na ausência de uma formulação ou forma de dosagem da invenção em indivíduos com sintomas de doença de Alzheimer. Preferivelmente, uma formulação ou forma de dosagem induz pelo menos cerca de 2%, 5%, 10%, 15%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80% ou 90% de diminuição 10 na atividade glial.

15 o) Manutenção da função sináptica próximo do normal por um período de tempo prolongado, particularmente por pelo menos 5 semanas, 6 semanas, 8 semanas, 10 semanas, 12 semanas, 14 semanas, 16 semanas, 20 semanas, 24 semanas, 30 semanas, 40 semanas, 52 semanas ou 78 semanas, mais particularmente, de 2 a 4 semanas, de 2 a 5 semanas, de 3 a 5 semanas, de 2 a 6 semanas, de 2 a 8 semanas, de 2 a 10 semanas, de 2 a 12 semanas, de 2 a 16 semanas, de 2 a 24 semanas, de 2 semanas a 12 meses, ou de 2 semanas a 24 20 meses depois do tratamento.

p) Uma redução ou retardo da taxa de progressão da doença em um indivíduo com doença de Alzheimer. Particularmente, uma redução ou retardo do declínio cognitivo em um indivíduo com doença de Alzheimer.

25 q) Prevenção, redução ou retardo dos déficits cognitivos ou melhoramento das capacidades cognitivas.

r) Prevenção, redução ou retardo da angiopatia amilóide.

s) Uma redução na mortalidade acelerada.

30 t) Um aumento na sobrevivência de um indivíduo com

sintomas de doença de Alzheimer.

Em aspectos da invenção, os efeitos terapêuticos de uma formulação, forma de dosagem ou tratamento da invenção podem se manifestar como (a) e (b); (a), (b) e (c); (a), 5 (b), (e), (f) e (g); (a), (b), (e), (f) até (h); (a), (b), (e), (f) até (i); (a), (b), (e), (f) até (j); (a), (b), (e), (f) até (k); (a), (b), (e), (f) até (l); (a), (b), (e), (f) até (m); (a), (b), (e), (f) até (n); (a), (b), (e), (f) até (o); (a), (b), (e), (f) até (p); (a), (b), 10 (e), (f) até (q); (a), (b), (e), (f) até (r); (a), (b), (e), (f) até (s); (a), (b), (e), (f) até (t); (a) até (d); (a) até (e); (a) até (f); (a) até (g); (a) até (h); (a) até (i); (a) até (j); (a) até (k); (a) até (l); (a) até (m); 15 (a) até (n); (a) até (o); (a) até (p); (a) até (q); (a) até (r); (a) até (s); e (a) até (t).

A expressão "quantidade terapeuticamente efetiva" relaciona-se à quantidade ou dose de um composto de poliálcool de ciclohexano em uma formulação ou forma de dosagem que irá fornecer ou levar a um perfil 20 farmacocinético benéfico, mais particularmente um perfil farmacocinético prolongado.

A expressão "concentração terapeuticamente efetiva" refere-se a níveis de um composto de poliálcool de ciclohexano no plasma, cérebro e/ou fluido espinhal 25 cerebral para fornecer um perfil farmacocinético benéfico, mais particularmente um perfil farmacocinético prolongado, ou pelo menos um efeito terapêutico.

O termo "puro" em geral significa mais de 90%, 92%, 95%, 97%, 98% or 99% puro, e "substancialmente puro" 30 significa um composto sintetizado de forma que o composto,

tornados disponíveis para consideração em uma formulação ou forma de dosagem da invenção, possui apenas aquelas impurezas que podem não ser facilmente nem razoavelmente removidas por processos de purificação convencionais.

5 Um "composto de poliálcool de ciclohexano" pretende referir-se a qualquer composto, que fornece, completamente ou parcialmente, diretamente ou indiretamente, um ou mais efeitos benéficos aqui descritos e inclui um composto da fórmula I, II, III ou IV aqui descrita, ou um análogo ou 10 derivado deste. Em aspectos da invenção, o composto de poliálcool de ciclohexano é um inositol.

Um composto de poliálcool de ciclohexano inclui um sal farmaceuticamente aceitável. A expressão "sal(ais) farmaceuticamente aceitável(is)" significa um sal que é farmaceuticamente aceitável e possui as propriedades farmacocinéticas desejadas. Por sais farmaceuticamente aceitáveis pretende-se dizer aqueles sais que são adequados para uso em contato com os tecidos de um indivíduo ou paciente sem toxicidade indevida, irritação, resposta alérgica e etc., e são proporcionais com uma relação benefício/risco razoável. Os sais farmaceuticamente aceitáveis são descritos, por exemplo, em S. M. Berge, e outros, J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66:1. Sais adequados incluem sais que podem ser formados onde os prótons ácidos nos compostos são capazes de reagir com bases inorgânicas ou orgânicas. Sais inorgânicos adequados incluem aqueles formados com metais alcalinos, por exemplo, sódio e potássio, magnésio, cálcio e alumínio. Sais orgânicos adequados incluem aqueles formados com bases orgânicas tais como bases amina, por exemplo, etanolamina,

dietanolamina, trietanolamina, trometamina, N-metilglucamina e etc. Sais adequados também incluem sais de adição de ácido formados com ácidos inorgânicos (por exemplo, hidrocloroeto e ácido hidrobrômico) e ácidos orgânicos (por exemplo, ácido acético, ácido cítrico, ácido maléico e ácidos alcano- e areno-sulfônicos tais como ácido metanossulfônico e ácido benzenossulfônico). Quando há dois grupos ácidos presentes, um sal farmaceuticamente aceitável pode ser um mono-ácido-mono-sal ou um di-sal; e 10 similarmente onde há mais de dois grupos ácidos presentes, alguns ou todos estes grupos podem ser salificados.

Um composto de poliálcool de ciclohexano inclui um derivado funcional. Um "derivado funcional" refere-se a um composto que possui uma atividade biológica (ou funcional 15 ou estrutural) que é substancialmente similar à atividade biológica de um composto aqui divulgado. O termo "derivado funcional" é objetivado para incluir "variantes", "análogos" ou "derivados químicos" de um composto de poliálcool de ciclohexano. O termo "variante" pretende 20 referir-se a uma molécula substancialmente similar em estrutura e função em relação a um composto de poliálcool de ciclohexano ou uma parte deste. Uma molécula é "substancialmente similar" a um composto de poliálcool de ciclohexano se ambas as moléculas possuem estruturas 25 substancialmente similares ou se ambas as moléculas possuem atividade biológica similar. O termo "análogo" refere-se a uma molécula substancialmente similar em função em relação a um composto de poliálcool de ciclohexano. O termo "derivado químico" descreve uma molécula que contém metades 30 químicas adicionais que não são normalmente uma parte da

molécula de base.

Um composto de polialcool de ciclohexano inclui formas cristalinas que podem existir como polimorfos. Solvatos dos compostos formados com água ou solventes orgânicos comuns 5 são também objetivados para serem abrangidos por este termo. Além disso, formas hidratadas dos compostos e seus sais são abrangidos por esta invenção. Pró-fármacos adicionais dos compostos de composto de polialcool de ciclohexano são abrangidas por este termo.

10 O termo "solvato" significa uma associação física de um composto com uma ou mais moléculas de solvente ou um complexo de estequiometria variável formado por um soluto (por exemplo, um composto de invenção) e um solvente, por exemplo, água, etanol ou ácido acético. Esta associação 15 física pode envolver graus variáveis de ligação iônica e covalente, incluindo ligação de hidrogênio. Em certos exemplos, o solvato será capaz de isolamento, por exemplo, quando uma ou mais moléculas de solvente estão incorporadas na estrutura do cristal do sólido cristalino. Em geral, os 20 solventes selecionados não interferem com a atividade biológica do soluto. Os solvatos abrangem tanto solvatos de solução-fase quanto solvatos passíveis de isolamento. Solvatos representativos incluem hidratos, etanolatos, metanolatos e etc. Formas desidratadas, co-cristais, 25 anidras ou amorfas dos compostos da invenção são também incluídas. O termo "hidrato" significa um solvato onde a(s) molécula(s) de solvente é/são H₂O, incluindo, mono-, di- e vários poli-hidratos destes. Os solvatos podem ser formados usando-se vários métodos conhecidos na técnica.

30 Os compostos cristalinos da invenção podem estar na

forma de uma base livre, um sal ou um co-cristal. Compostos de base livre podem ser cristalizados na presença de uma solvente apropriados a fim de formar um solvato. Compostos de sal ácido da invenção (por exemplo, HCl, HBr, ácido 5 benzóico) podem também ser usados na preparação de solvatos. Por exemplo, os solvatos podem ser formados pelo uso de ácido acético ou acetato de etila. As moléculas de solvato podem formar estruturas de cristal através de ligação de hidrogênio, forças de van der Waals, ou forças de dispersão, ou uma combinação de quaisquer duas ou todas 10 as três forças.

A quantidade de solvente usada para fazer os solvatos pode ser determinada por testes rotineiros. Por exemplo, um monohidrato de um composto da invenção terá cerca de 1 15 equivalente (H_2O) para cada equivalente de um composto da invenção. Entretanto, mais ou menos solvente pode ser usado dependendo da escolha do solvato desejado.

Os composto da invenção podem ser amorfos ou podem ter diferentes polimorfos cristalinos diferentes, possivelmente 20 existindo nos diferentes estados de solvatação ou hidratação. Variando-se a forma de um fármaco, é possível variar as propriedades físicas desta. Por exemplo, polimorfos cristalinos tipicamente possuem diferentes solubilidades entre si, de forma que um polimorfo mais 25 termodinamicamente estável é menos solúvel que um polimorfo menos termodinamicamente estável. Polimorfos farmacêuticos podem também diferirem em propriedades tais como vida útil, biodisponibilidade, morfologia, pressão de vapor, densidade, cor e compressibilidade.

30 O termo "pró-fármaco" significa um derivado

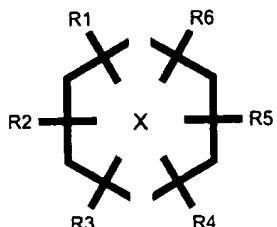
covalentemente ligado ou veículo do composto mãe ou substância ativa do fármaco que passa pelo menos por alguma biotransformação antes de exibir seu(s) efeito(s) farmacológico(s). Em geral, tais pró-fármacos possuem 5 grupos metabolicamente cliváveis e são rapidamente transformados *in vivo* para produzir o composto mãe, por exemplo, por hidrólise em sangue, e geralmente inclui ésteres e análogos de amida dos compostos mãe. A pró-fármaco é formulação com o objetivo de estabilidade química 10 aumentada, aceitação e consentimento pelo paciente aumentados, biodisponibilidade aumentada, duração de ação prolongada, seletividade a órgão melhorada, formulação melhorada (por exemplo, hidrossolubilidade aumentada), e/ou efeitos colaterais diminuídos (por exemplo, toxicidade). 15 Em geral, as próprias pró-fármacos possuem atividade biológica fraca ou nenhuma atividade biológica e são estáveis sob condições ordinárias. As pró-fármacos podem ser facilmente preparadas a partir de compostos mãe usando-se métodos conhecidos na técnica, tais como aqueles 20 descritos em A Textbook of Drug Design and Development, Krogsgaard-Larsen and H. Bundgaard (eds.), Gordon & Breach, 1991, particularmente Capítulo 5: "Design and Applications of Prodrugs"; Design of Prodrugs, H. Bundgaard (ed.), Elsevier, 1985; Prodrugs: Topical and Ocular Drug Delivery, 25 K. B. Sloan (ed.), Marcel Dekker, 1998; Methods in Enzymology, K. Widder e outros (eds.), Vol. 42, Academic Press, 1985, particularmente páginas 309 396; Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery, 5th Ed., M. Wolff (ed.), John Wiley & Sons, 1995, particularmente Vol. 1 e 30 páginas 172 178 e páginas 949 982; Pro-Drugs as Novel

Delivery Systems, T. Higuchi and V. Stella (eds.), Am. Chem. Soc, 1975; and Bioreversible Carriers in Drug Design, E. B. Roche (ed.), Elsevier, 1987, cada um dos quais está aqui incorporado por referência integralmente.

5 Exemplos de pró-fármacos incluem, mas não estão limitados a ésteres (por exemplo, acetato, formato e derivados de benzoato), carbamatos (por exemplo, N,N-dimetilaminocarbonil) de grupos funcionais hidróxi em compostos da presente invenção e semelhantes.

10 Em geral, todas as formas físicas são objetivadas para estarem dentro do escopo da presente invenção.

Em aspectos da invenção, o composto de polialcool de ciclohexano inclui um composto com a estrutura de base da fórmula I, particularmente um composto substancialmente 15 puro da fórmula I.

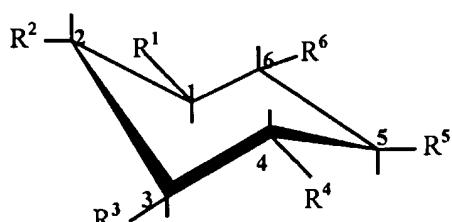


20 Fórmula I

onde X é um ciclo hexano, particularmente um radical mio-, scilo-, epi-, quiro ou allo-inositol, onde um ou mais de R¹, R², R³, R⁴, R⁵ e R⁶ são independentemente hidroxil, alquil, alquenil, alquinil, alquileno, alquenileno, alcóxi, 25 alqueniloxi, cicloalquil, cicloalquenil, cicloalcoxi, cicloalquinil, aril, ariloxi, arilalcoxi, aroil, heteroaril, heterocíclico, acil, aciloxi, sulfóxido, sulfato, sulfonil, sulfenil, sulfonato, sulfinil, amino, imino, azido, tiol, tioalquil, tioalcoxi, tioaril, nitro, 30 ciano, isocianato, halo, seleno, silil, sililoxi, sililtio,

carboxil, éster carboxílico, carbonil, carbamoil ou carboxamida, e um sal farmaceuticamente aceitável, isômero, solvato ou pró-fármaco destes. Em aspectos da invenção, quatro ou cinco ou todos de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , and/or R^6 são hidroxil. Em aspecto particulares da invenção, um composto de poliálcool de ciclohexano da fórmula I é usado onde X é um radical de scilo-inositol ou epi-inositol.

Aspectos da invenção usam classes de compostos de poliálcool de ciclohexano da fórmula II, particularmente isolado e puro, particularmente substancialmente compostos substancialmente puros da fórmula II:

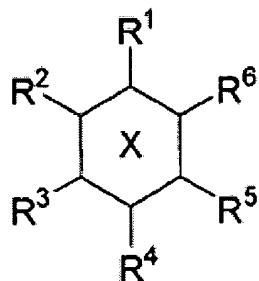


Fórmula II

onde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , e R^6 são hidroxil ou um ou mais de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 e/ou R^6 são independentemente alquil, alquenil, alquinil, alquíleno, alqueníleno, alcóxi, 15 alqueniloxi, cicloalquil, cicloalquenil, cicloalcoxi, aril, ariloxi, arilalcoxi, aroil, heteroaril, heterocíclico, acil, aciloxi, sulfóxido, sulfato, sulfonil, sulfenil, sulfonato, sulfinil, amino, imino, azido, tiol, tioalquil, tioalcoxi, tioaril, nitro, ciano, isocianato, 20 halo, seleno, silil, sililoxi, sililtio, carboxil, éster carboxílico, carbonil, carbamoil ou carboxamida, e o outro de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 e/ou R^6 são hidroxil, ou um sal farmaceuticamente aceitável deste.

Em aspectos da invenção, o composto de poliálcool de 25 ciclohexano é um composto substancialmente puro da fórmula

I ou II conforme definido aqui com a condição de que quando
 (a) um de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 e/ou R^6 são alquil ou flúor não
 mais que quatro do outro de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 e/ou R^6 são
 hidroxil (b) um de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , e/ou R^6 é amino ou
 5 azida, não mais que quatro de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 e R^6 são
 hydroxil, (c) dois de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , e/ou R^6 são amino,
 não mais de três de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , e R^6 são hidroxil, e
 (d) três de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 e/ou R^6 são amino, carboxil,
 carbamil, sulfonil, isoxasolil, imidazolil ou tiazolil, o
 10 outro de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 e/ou R^6 não podem todos ser
 hidroxil. Em aspectos da invenção, o composto de polialcool
 de ciclohexano é um composto substancialmente puro da
 fórmula III,

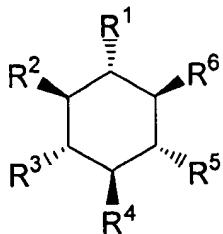


Fórmula III

onde X é um anel de ciclohexano, onde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 ,
 20 R^5 e R^6 são hidroxil, ou pelo menos um de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 ,
 e R^6 é independentemente selecionado de hidrogênio, alquil
 de C_1-C_6 , alquenil de C_2-C_6 , alquinil de C_2-C_6 , alcoxi de C_1-C_6 ,
 alqueniloxi de C_2-C_6 , cicloalquil C_3-C_{10} , cicloalquenil
 de C_4-C_{10} , cicloalcoxi de C_3-C_{10} , aril de C_6-C_{10} , ariloxi de
 25 C_6-C_{10} , aril de C_6-C_{10} -alcoxi de C_1-C_3 , aroil de C_6-C_{10} ,
 heteroaril de C_6-C_{10} , heretocíclico de C_3-C_{10} , acil de C_1-C_{10} ,
 aciloxi de C_1-C_6 , $-NH_2$, $-NHR^7$, $-NR^7R^8$, $=NR^7$, $-S(O)_2R^7$,
 $-SH$, $-SO_3H$, nitro, ciano, halo, haloalquil, haloalkoxi,
 hidroxialquil, $-Si(R^7)_3$, $-OSi(R^7)_3$, $-CO_2H$, $-CO_2R^7$, oxo,
 30 $-PO_3H$, $-NHC(O)R^7$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NHR^7$, $-C(O)NR^7R^8$,

-NHS(O)₂R⁷, -S(O)₂NH₂, -S(O)₂NHR⁷, e -S(O)₂NR⁷R⁸ onde R⁷ e R⁸ são independentemente selecionados a partir de alquil de C₁-C₆, alquenil de C₂-C₆, alquinil de C₂-C₆, cicloalquil C₃-C₁₀, cicloalquenil de C₄-C₁₀, aril de C₆-C₁₀, aril de C₆-C₁₀-5 alcoxi de C₁-C₃, heteroaril de C₆-C₁₀ e heretocíclico de C₃-C₁₀, e pelo menos um do restante de R¹, R², R³, R⁴, R⁵ ou R⁶ é hidroxil ou um sal farmaceuticamente aceitável deste. Em aspectos particulares, a invenção utiliza isômeros do composto da fórmula III, mais particularmente isômeros 10 scilo- ou epi-.

Em aspectos da invenção, o composto de polialcool de ciclohexano é um composto substancialmente puro da fórmula IV,



Fórmula IV

onde R¹, R², R³, R⁴, R⁵ e R⁶ são definidos como para a 20 fórmula III, ou uma sal farmaceuticamente aceitável deste.

Os termos aqui usados para radicais incluindo "alquil", "alcoxi", "alquenil", "alquinil", "hidroxil" e etc., referem-se tanto aos radicais não substituídos quanto aos radicais substituídos. O termo "substituído", conforme 25 aqui usado, significa que qualquer um ou mais da metade em átomo designado (por exemplo, hidroxil) é substituído com um grupo selecionado desde que a valência normal do átomo designado não seja excedida, e que a substituição resulte em um composto estável. Combinações de substituintes e/ou 30 radicais são permissíveis apenas se tais combinações

resultam em compostos estáveis. "Composto estável" refere-se a um composto que é suficientemente robusto para resistir ao isolamento a um grau útil de pureza de uma mistura reacional, e a formulação em um agente terapêutico 5 eficaz.

"Alquil", sozinho ou em outros termos tais como "arilalquil" significa um radical de hidrocarboneto saturado monovalente que pode ser de cadeia reta (isto é, linear) ou de cadeia ramificada. Em certos aspectos da 10 invenção, um radical alquil compreende de cerca de 1 a 24 ou de 1 a 20 átomos de carbono, preferivelmente de cerca de 1 a 10, de 1 a 8, de 3 a 8, de 1 a 6 ou de 1 a 3 átomos de carbono. Exemplos de radicais alquil incluem metil, etil, n-propil, n-butil, n-pentil, n-hexil, isopropil, isobutil, 15 isopentil, amil, sec-butil, terc-butil, terc-pentil, n-heptil, n-octil, n-nonil, n-decil, undecil, n-dodecil, n-tretradecil, pentadecil, n-hexadecil, heptadecil, n-octacedil, nonadecil, eicosil, dosil, n-tetracosil, e etc., junto com as variações ramificadas destes. Em certas 20 modalidades da invenção, um radical alquil é um alquil inferior de C₁-C₆ compreendendo ou selecionado a partir do grupo consistindo de metil, etil, n-propil, n-butil, n-pentil, n-hexil, isopropil, isobutil, isopentil, amil, tributil, sec-butil, terc-butil, terc-pentil e n-hexil. Um 25 radical alquil pode ser opcionalmente substituído com substituintes nas posições que não interferem de forma significante na preparação dos compostos de polialcool de ciclohexano e não reduzem de forma significativa a eficácia dos compostos. Um radical alquil pode ser opcionalmente substituído. Em certos aspectos, um radical 30

alquil é substituído com um a cinco substituintes incluindo halo, alcoxi inferior, haloalcoxi, alquilalcoxi, haloalcoxialquil, hidroxil, ciano, nitro, tio, amino, amino substituído, carboxil, sulfonil, sulfenil, sulfinil, sulfato, sulfoxido, carboxil substituído, alquil inferior halogenado (por exemplo CF_3), alcoxi inferior halogenado, hidroxicarbonil, alcoxycarbonil inferior, alquilcarboniloxi inferior, alquilcarbonilamino inferior, aril (por exemplo, fenilmetil (isto é, benzil)), heteroaril (por exemplo, 10 piridil), e heterocíclico (por exemplo, piperidinil, morfolinil).

Em aspectos da invenção, "alquil substituído" refere-se a um grupo alquil substituído, por exemplo, por um a cinco substituintes, e preferivelmente de 1 a 3 substituintes, tais como alquil, alcoxi, oxo, alcanoil, aril, aralquil, ariloxi, alcanoiloxi, cicloalquil, acil, amino, hidroxiamino, alquilamino, arilamino, alcoxiamino, aralquilamino, ciano, halogênio, hidroxil, carboxil, carbamil, carboxilalquil, ceto, tioceto, tiol, alquiltiol, 20 ariltio, aralquiltio, sulfonamida, tioalcoxi e nitro.

O termo "alquenil" refere-se a um radical hidrocarboneto de cadeia linear ou ramificada acíclico e insaturado compreendendo pelo menos uma ligação dupla. Os radicais alquenil podem conter de cerca de 2 a 24 ou de 2 a 25 10 átomos de carbono, preferivelmente de cerca de 3 a 8 átomos de carbono e mais preferivelmente de cerca de 3 a 6 ou de 2 a 6 átomos de carbono. Exemplos de radicais alquenil incluem etenil, propenil tal como prop-1-en-1-il, prop-1-en-2-il, prop-2-en-1-il (alil), prop-2-en-2-il, 30 buten-1-il, but-1-en-2-il, 2-methyl-prop-1-en-1-il, but-2-

en-1-il, but-2-en-2-il, buta-1,3-dien-1-il, buta-1,3-dien-2-il, hexen-1-il, 3-hidroxihexen-1-il, hepten-1-il, e octen-1-il, e etc. Grupos alquenil preferidos incluem etenil (-CH=CH₂), n-propenil (-CH₂CH=CH₂), iso-propenil (-C(CH₃)=CH₂), e etc. Um radical alquenil pode ser opcionalmente substituído similar ao alquil.

Em aspectos da invenção, "alquenil substituído" refere-se a um grupo alquenil substituído, por exemplo, por um a três substituintes, e preferivelmente de um a dois substituintes, tais como alquil, alcoxi, haloalcoxi, alquilalcoxi, haloalcoxialquil, alcanoil, alcanoiloxi, cicloalquil, cicloalcoxi, acil, acilamino, aciloxi, amino, alquilamino, alcanoilamino, aminoacil, aminoaciloxi, ciano, halogen, hidroxil, carboxil, carboxilalquil, carbamil, ceto, tioceto, tiol, alquiltio, sulfonil, sulfonamido, tioalcoxi, aril, nitro, e etc.

O termo "alquinil" refere-se a um radical hidrocarboneto de cadeia linear ou ramificada insaturado compreendendo uma ou mais ligações triplas. Os radicais alquinil podem conter de cerca de 1 a 20, de 1 a 15 ou de 2 a 10 átomos de carbono, preferivelmente de cerca de 3 a 8 átomos de carbono e mais preferivelmente de cerca de 3 a 6 ou de 2 a 6 átomos de carbono. Em aspectos da invenção, "alquinil" refere-se a grupos hidrocarboneto de cadeia linear ou ramificada de 2 a 6 átomos de carbono possuindo de uma a quatro ligações triplas. Exemplos de radicais alquinil incluem etinil, propinils, tais como os radicais prop-1-in-1-il, prop-2-in-1-il, butinils tais como but-1-in-1-il, but-1-in-3-il, e but-3-in-1-il, pentinils tais como pentin-1-il, pentin-2-il, e 4-metoxipentin-2-il, e 3-

metilbutin-1-il, hexinils tais como hexin-1-il, hexin-2-il, e hexin-3-il, e 3,3-dimetilbutin-1-il e etc. Este radical pode ser opcionalmente substituído de forma similar ao alquil. O termo "cicloalquinil" refere-se a grupos alquinil 5 cíclicos.

Em aspectos da invenção, "alquinil substituído" refere-se a um grupo alquinil substituído, por exemplo, por um substituinte tais como alquil, alcoxi, alcanoil, alcanoiloxi, cicloalquil, cicloalcoxi, acil, acilamino, 10 aciloxi, amino, alquilamino, alcanoilamino, aminoacil, aminoaciloxi, ciano, halogen, hidroxil, carboxil, carboxilalquil, carbamil, ceto, tioceto, tiol, alquiltio, sulfonil, sulfonamido, tioalcoxi, aril, nitro, e etc.

O termo "alquíleno" refere-se a um radical linear ou 15 ramificado possuindo de cerca de 1 a 10, de 1 a 8, de 1 a 6 ou de 2 a 6 átomos de carbono e possuindo pontos de fixação para duas ou mais ligações covalentes. Exemplos de tais radicais são metíleno, etíleno, etilideno, metiletíleno e isopropilideno.

20 O termo "alqueníleno" refere-se a um radical linear ou ramificado possuindo de cerca de 2 a 10, de 2 a 8 ou de 2 a 6 átomos de carbono, pelo menos uma ligação dupla e possuindo pontos de fixação para duas ou mais ligações covalentes. Exemplos de tais radicais são 1,1-vinilideno 25 (CH₂=C), 1,2-vinilideno (-CH=CH-) e 1,4-butadienil (-CH=CH-CH=CH-).

Conforme aqui usado, "halogênio" ou "halo" referem-se a flúor, cloro, bromo e iodo, especialmente flúor ou cloro.

O termo "hidroxil" ou "hidroxi" referem-se a um grupo 30 -OH único.

O termo "ciano" refere-se a um radical carbono possuindo três de quatro ligações covalentes compartilhadas por um átomo de nitrogênio, em particular -CN.

O termo "alcoxi" refere-se a um radical contendo 5 óxido- linear ou ramificado possuindo uma porção alquil de um a cerca de dez átomos de carbono, que pode ser substituído. Radicais alcoxi particulares são radicais "alcoxi inferior" possuindo de 1 a 6, de 1 a 4 ou de 1 a 3 átomos de carbono. Um alcoxi possuindo cerca de 1 a 6 10 átomos de carbono inclui um radical -O-alquil de C₁-C₆ onde o alquil de C₁-C₆ possui o significado aqui exposto. Exemplos ilustrativos de radicais alcoxi incluem sem limitação metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, isopropoxi e terc-butoxi. Um radical "alcoxi" pode opcionalmente ser 15 também substituído com um ou mais substituintes aqui divulgados incluindo átomos de alquil (particularmente, alquil inferior) para fornecer radicais "alquilalcoxi"; átomos de de halogênio tais como flúor, cloro ou bromo, para fornecer radicais "haloalcoxi" (por exemplo, 20 fluorometoxi, clorometoxi, trifluorometoxi, difluorometoxi, trifluoroetoxi, fluoroetoxi, tetrafluoroetoxi, pentafluoroetoxi e fluoropropoxi) e radicais "haloalcoxialquil" (por exemplo, fluorometoximetil, clorometoxietil, trifluorometoximetil, difluorometoxietil e 25 trifluoroetoximetil).

O termo "acil", sozinho ou em combinação, significa um grupo carbonil ou tiocarbonil ligado a um radical selecionado, por exemplo, a partir de hidreto opcionalmente substituído, alquil (por exemplo, haloalquil), alquenil, 30 alquinil, alkoxi ("aciloxi" incluindo acetiloxi,

butiriloxi, iso-valeriloxi, fenilacetiloxi, benzoiloxi, p-metoxibenzoiloxi e aciloxi substituído tal como alcoxialquil e haloalcoxi), aril, halo, heterociclicil, heteroaril, sulfinil (por exemplo, alquilsulfinilalquil), sulfonil (por exemplo, alquilsulfonilalquil), cicloalquil, cicloalquenil, tioalquil, tioaril, amino (por exemplo, alquilamino ou dialquilamino), e aralcoxi. Exemplos ilustrativos de radicais "acil" são formil, acetil, 2-cloroacetil, 2-bromacetil, benzoil, trifluoroacetil, 10 ftaloil, malonil, nicotinil e etc.

Em aspectos da invenção, "acil" refere-se a um grupo $-C(O)R^{10}$, onde R^{10} é hidrogênio, alquil cicloalquil, cicloheteroalquil, aril, arilalquil, heteroalquil, heteroaril, e heteroarilalquil. Exemplos incluem, mas não 15 estão limitados a formil, acetil, ciclohexilcarbonil, ciclohexilmetylcarbonil, benzoil, benzilcarbonil e etc.

O termo "cicloalquil" refere-se a radicais possuindo de cerca de 3 a 16 ou de 3 a 15 átomos de carbono e contendo um, dois, três ou quatro anéis onde tais anéis 20 podem ser ligado de uma maneira pendente ou podem ser fundidos. Em aspectos da invenção, "cicloalquil" refere-se a um sistema de anel de hidrocarboneto saturado, opcionalmente substituído, contendo de 1 a 2 anéis e de 3 a 7 átomos de carbono por anel que pode também ser 25 adicionalmente fundido com um anel carbocíclico de C₃-C₇ insaturado. Exemplos de grupos cicloalquil incluem estruturas de anel único tais como ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, ciclohexil cicloheptil, ciclooctil, ciclononil, ciclodecil, ciclododecil, e etc. ou estruturas 30 de anéis múltiplos tais como adamantanil e etc. Em certos

aspectos da invenção, os radicais de cicloalquil são radicais de "cicloalquil inferior" possuindo de cerca de 3 a 10, de 3 a 8, de 3 a 6 ou de 3 a 4 átomos de carbono, particularmente ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, 5 ciclohexil e cicloheptil. O termo "cicloalquil" também abrange radicais onde os radicais cicloalquil são fundidos com radicais aril ou radicais heterociclicos. Um radical cicloalquil pode ser opcionalmente substituído.

Em aspectos da invenção, "cicloalquil substituído" refere-se a grupos cicloalquil possuindo de 1 a 5 (particularmente de 1 a 3) substituintes incluindo sem limitação alquil, alquenil, alcoxi, cicloalquil, cicloalquil substituído, acil, acilamino, aciloxi, amino, aminoacil, aminoaciloxi, oxiacilamino, ciano, halogênio, hidroxil, carboxil, carboxilalquil, ceto, tioceto, tiol, tioalcoxi, aril, ariloxi, heteroaril, heteroariloxi, hidroxiamino, alcoxiamino e nitro.

O termo "cicloalquenil" refere-se a radicais compreendendo de cerca de 2 a 16, de 4 a 16, de 2 a 15, de 20 2 a 10, de 4 a 10, de 3 a 8, de 3 a 6 ou de 4 a 6 átomos de carbono, uma ou mais ligações duplas carbono-carbono e um, dois, três, ou quatro anéis onde tais anéis podem ser ligados de uma maneira pendente ou podem ser fundidos. Em certos aspectos da invenção, os radicais cicloalquenil são 25 radicais "cicloalquenil inferiores" possuindo de três a sete átomos de carbono, particularmente ciclobutenil, ciclopentenil, ciclohexenil e cicloheptenil. Um radical cicloalquenil pode ser opcionalmente substituído com grupos conforme aqui divulgado.

30 O termo "cicloalcoxi" refere-se a radicais cicloalquil

(particularmente, radicais cicloalquil possuindo de 3 a 15, de 3 a 8, ou de 3 a 6 átomos de carbono) ligados a um radical oxi. Exemplos de radicais cicloalcoxi incluem ciclohexoxi e ciclopentoxi. Um radical cicloalcoxi pode ser 5 opcionalmente substituído com grupos conforme aqui divulgado.

O termo "aril", sozinho ou em combinação, refere-se a um sistema aromático carbocíclico contendo um, dois ou três anéis onde tais anéis podem ser ligados juntos de uma 10 maneira pendente ou podem ser fundidos. O termo "fundido" significa que um segundo anel está presente (isto é, ligado ou formado) tendo-se dois átomos adjacentes em comum ou compartilhados com o primeiro anel. Em aspectos da invenção, um radical aril compreende de 4 a 24 átomos de 15 carbono, particularmente de 4 a 10, de 4 a 8 ou de 4 a 6 átomos de carbono. O termo "aril" inclui sem limitação radicais aromáticos tais como fenil, naftil, indenil, benzociclooctenil, benzocicloheptenil, pentalenil, azulenil, tetrahidronaftil, indanil, bifenil, difenil, 20 aceftilenil, fluorenil, fenalenil, fenantrenil e antracenil, preferivelmente fenil. Um radical aril pode ser opcionalmente substituído com um a quatro substituintes tais como alquil, alquil substituído, alquenil, alquenil substituído, alquinil, alquinil substituído, aril, aril 25 substituído, aralquil, halo, trifluorometoxi, trifluorometil, hidroxi, alcoxi, alcanoil, alcanoiloxi, ariloxi, aralquiloxi, amino, alquilamino, arilamino, aralquilamino, dialquilamino, alcanoilamino, tiol, alquiltio, ureido, nitro, ciano, carboxi, carboxialquil, 30 carbamil, alcoxicarbonil, alquiltiono, ariltiono,

arilsulfonilamina, ácido sulfônico, alquilssulfonil, sulfonamido, ariloxi e etc. Um substituinte pode ser também substituído por hidroxi, halo, alquil, alcoxi, alquenil, alquinil, aril ou aralquil. Em aspectos da invenção, um radical aril é substituído com hidroxil, alquil, carbonil, carboxil, tiol, amino, e/ou halo. O termo "aralquil" refere-se a um grupo aril ou um grupo aril substituído ligado diretamente através de um grupo alquil, tal como benzil. Outros exemplos particulares de radicais aril substituídos incluem clorobenzil, e amino benzil.

O termo "ariloxi" refere-se a radicais aril, conforme definido aciam, ligados a um átomo de oxigênio. Grupos ariloxi exemplares incluem naftiloxi, quinoliloxi, isoquinoliziniloxi e etc.

O termo "arilalcoxi" conforme aqui usado, refere-se a um grupo aril ligado a um grupo alcoxi. Exemplos representativos de arilalcoxi incluem, mas não estão limitados a 2-feniletoxi, 3-naft-2-ilpropoxi e 5-fenilpentiloxi.

O termo "aroil" refere-se a radicais aril, conforme definido acima, ligado a um radical carbonil conforme definido aqui, incluindo sem limitação benzoil e toluonil. Um radical aroil pode ser opcionalmente substituído com grupos conforme aqui divulgado.

O termo "heteroaril" refere-se a radicais aromáticos em forma de anel contendo heteroátomo completamente insaturado possuindo de 3 a 15, de 3 a 10, de 5 a 15, de 5 a 10 ou de 5 a 8 elementos de anel selecionados a partir de carbono, nitrogênio, enxofre e oxigênio, onde pelo menos um átomo do anel é um heteroátomo. Um radical heteroaril pode

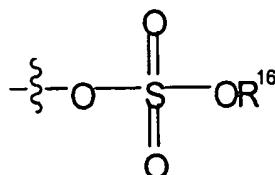
conter um, dois ou três anéis e os anéis podem ser ligados de uma maneira pendente ou podem ser fundidos. Exemplos de radicais "heteroaril" incluem sem limitação, um grupo heteromonocíclico de 5 a 6 elementos insaturado contendo de 5 1 a 4 átomos de nitrogênio, particularmente pirrolil, pirrolinil, imidazolil, pirazolil, 2-piridil, 3-piridil, 4-piridil, pirimidil, pirazinil, piridazinil, triazolil, tetrazolil e etc.; um grupo heterocíclico condensado insaturado contendo de 1 a 5 átomos de nitrogênio, 10 particularmente indolil, isoindolil, indolizinil, benzimidazolil, quinolil, isoquinolil, indazolil, benzotriazolil, tetrazolopiridazinil e etc.; um grupo heteromonocíclico de 3 a 6 elementos insaturado contendo um átomo de oxigênio, particularmente, 2-furil, 3-furil, e 15 etc.; um grupo heteromonocíclico de 5 a 6 elementos insaturado contendo um átomo de enxofre, particularmente, 2-tienil, 3-tienil, e etc.; um grupo heteromonocíclico de 5 a 6 elementos insaturado contendo de 1 a 2 átomos de oxigênio e de 1 a 3 átomos de nitrogênio, particularmente 20 oxazolil, isoxazolil, e oxadiazolil; um grupo heterocíclico condensado insaturado contendo de 1 a 2 átomos de oxigênio e de 1 a 3 átomos de nitrogênio, particularmente benzoxazolil, benzoxadiazolil e etc.; um grupo heteromonocíclico de 5 a 6 elementos insaturado contendo de 25 1 a 2 átomos de enxofre e de 1 a 3 átomos de nitrogênio, por exemplo, tiazolil, tiadiazolil e etc.; um grupo heterocíclico condensado insaturado contendo de 1 a 2 átomos de enxofre e de 1 a 3 átomos de nitrogênio tal como benzotiazolil, benzotiadiazolil e etc. O termo também 30 inclui radicais onde os radicais heterocíclicos são

fundidos com radicais aril, particularmente, radicais bicíclicos tais como benzofurano, benzotiofeno e etc. Um radical heteroaril pode ser opcionalmente substituído com grupos conforme aqui divulgados.

5 O termo "heterocíclico" refere-se a radicais em forma de anel contendo heteroátomo saturado ou parcialmente saturado possuindo de 3 a 15, de 3 a 10, de 5 a 15, de 5 a 10 ou de 5 a 8 elementos de anel selecionados a partir de carbono, nitrogênio, enxofre e oxigênio, onde pelo menos um 10 átomo do anel é um heteroátomo. Um radical heterocíclico pode conter um, dois ou três anéis onde tais anéis podem ser ligados de uma maneira pendente ou podem ser fundidos. Exemplos de radicais heterocíclicos saturados incluem sem limitação um grupo heteromonocíclico de 3 a 6 elementos 15 saturados contendo de 1 a 4 átomos de nitrogênio [por exemplo, pirrolidinil, imidazolidinil, piperidinil, e piperazinil]; um grupo hetromonocíclico de 3 a 6 elementos saturados contendo de 1 a 2 átomos de oxigênio e de 1 a 3 átomos de nitrogênio [por exemplo, morfolinil]; e um grupo 20 heteromonocíclico de 3 a 6 elementos saturados contendo de 1 a 2 átomos de enxofre e de 1 a 3 átomos de nitrogênio [por exemplo, tiazolidinil] etc. Exemplos de radicais heterocíclicos parcialmente saturados incluem, sem limitação, dihidrotiofeno, dihidropirano, dihidrofuran e 25 dihidrotiazol. Radicais heterocíclicos ilustrativos incluem sem limitação 2-pirrolinil, 3-pirrolinil, pirrolindinil, 1,3-dioxolanil, 2H-piranil, 4H-piranil, piperidinil, 1,4-dioxanil, morfolinil, 1,4-ditianil, tiomorfolinil e etc.

30 O termo "sulfato" usado sozinho ou ligada a outros

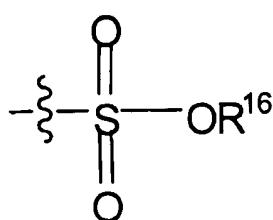
termos, é técnica conhecida e inclui um grupo que pode ser representado pela fórmula:



onde R^{16} é um par de elétron, hidrogênio, alquil alquenil, alquinil, cicloalquil, cicloalquenil, cicloalquinil, aril, heterocíclico, carboidrato, peptídeo ou derivado de peptídeo.

10 O termo "sulfonil" usado sozinho ou ligado a outros termos tais como alquilsulfonil ou arilsulfonil, refere-se aos radicais divalentes $-\text{SO}_2-$. Em aspectos da invenção onde um ou mais de R^1 , R^3 , R^4 , R^5 ou R^6 é um grupo sulfonil, o grupo sulfonil pode ser ligado a um alquil substituído ou 15 não substituído, alquenil, alquinil, aril, cicloalquil, cicloalquenil, cicloalquinil, ou grupo heterocíclico, carboidrato, peptídeo ou derivado de peptídeo.

O termo "sulfonato" é conhecido na técnica e inclui um grupo representado pela fórmula:



onde R^{16} é um par de elétron, hidrogênio, alquil, 25 cicloalquil, aril, alquenil, alquinil, cicloalquenil, cicloalquinil, heterocíclico, carboidrato, peptídeo ou derivado de peptídeo.

Exemplos de grupos alquil sulfonados incluem ácido etil sulfúrico, ácido etanossulfônico, ácido 2-aminoetan-1-ol sulfúrico, ácido 1-propanossulfônico, ácido 2-

propanossulfônico, ácido 1,2-dietanodissulfônico, ácido 1,2-etanediol dissulfúrico, ácido 1,3-propanodissulfônico, ácido 1-propanol sulfúrico, ácido 1,3-propanodiol dissulfúrico, ácido 1-butanossulfônico, ácido 1,4-butanodiol dissulfúrico, ácido 1,2-etanediol dissulfúrico, ácido 3-amino-1-propanossulfônico, sulfato de ácido 3-hidroxipropanossulfônico, ácido 1,4-butanossulfônico, ácido 1,4-butanodiol monossulfúrico, ácido 1-pentanessulfônico, ácido 1,5-pentanodisulfônico, ácido 1,5-pentanodiol sulfúrico, ácido 4-heptanosulfônico, trisulfato de 1,3,5-heptanetriol, trisulfato de 2-hidroximetil-1,3-propanodiol, trisulfato de 2-hidroximetil-2-metil-1,3-propanodiol, tetrasulfato de 1,3,5,7-heptanotetraol, pentasulfato de 1,3,5,7,9-nonano, ácido 1-decanosulfônico, e sais farmaceuticamente aceitáveis destes.

Exemplos de grupos cicloalquil sulfonatados incluem dissulfato de 1,3-ciclohexanodiol e trissulfato de 1,3,5-heptanotriol.

Exemplos de grupos aril sulfonatados incluem ácido 1,3-benzenodissulfônico, ácido 2,5-dimetoxi-1,4-benzenodissulfônico, ácido 4-amino-3-hidroxi-1-naftalenossulfônico, ácido 3,4-diamino-1-naftalenossulfônico e sais farmaceuticamente aceitáveis destes.

Exemplos de compostos sulfonatados heterocíclicos incluem ácido 3-(N-morfolino)propanossulfônico e ácido tetrahidrotiofeno-1,1-dióxido-3,4-dissulfônico e sais farmaceuticamente aceitáveis destes.

Exemplos de carboidratos sulfonatados são 30 octassulfonato de sacaraose, ácido 5-desoxi-1,2-O-

isopropilideno- α -D-xilofuranose-5-sulfônico ou um sal de metal alcalino terroso deste, metil- α -D-glicopiranosida 2,3-dissulfato, metil 4, -O-benzilideno- α -D-glicopiranosida 2,3-dissulfato, 2,3,4,3',4'-sacarose-pentassulfato, 2,5-dissulfato de 1,3:4,6-di-O-benzilideno-D-manitol, 2,5-dissulfato de D-manitol, tetrassulfato de 2,5-di-O-benzil-D-manitol e sais farmaceuticamente aceitáveis destes.

O termo "sulfinil" usado sozinho ou ligado a outros termos tais como alquilsulfinil (isto é, $-S(O)-$ alquil) ou arilsulfinil, refere-se aos radicais divalentes $-(SO)-$.

O termo "sulfóxido" refere-se ao radical $-S=O$.

O termo "amino", sozinho ou em combinação, refere-se a um radical onde um átomo de nitrogênio (N) está ligado a três substituintes sendo qualquer combinação de hidrogênio, hidroxil, alquil, cicloalquil, alquenil, alquinil, aril ou silih com o fórmula química geral $-NR^{10}R^n$ onde R^{10} e R^{11} podem ser qualquer combinação de hidrogênio, hidroxil, alquil, cicloalquil, alquenil, alquinil, aril, silih, heteroaril ou heterocíclico que podem ser ou não substituídos. Opcionalmente, um substituinte no átomo de nitrogênio pode ser um grupo hidroxil (-OH) para fornecer uma amina conhecida como hidroxilamina. Exemplos ilustrativos de grupos amino são amino ($-NH_2$), alquilamino, acilamino, cicloamino, acicloalquilamino, arilamino, arilalquilamino, e alquilsililamino inferior, particularmente metilamino, etilamino, dimetilamino, 2-propilamino, butilamino, isobutilamino, ciclopropilamino, benzilamino, alilamino, hidroxilamino, ciclohexilamino, piperidina, benzilamino, difenilmetilamino, tritilamino, trimetilsililamino e dimetil-terc-butilsililamino.

O termo "tiol" significa -SH.

O termo "sulfenil" refere-se ao radical -SR⁹ onde R⁹ não é hidrogênio. R⁹ pode ser alquil, alquenil, alquinil, cicloalquil, aril, silih, heterocíclico, heteroaril, 5 carbonil ou carboxil.

O termo "tioalquil", sozinho ou em combinação, refere-se a um grupo químico funcional onde um átomo de enxofre (S) está ligado a um alquil, que pode ser substituído. Exemplos de grupos tioalquil são tiometil, tioetil e 10 tiopropil.

O termo "tioaril", sozinho ou em combinação, refere-se a um grupo químico funcional onde um átomo de enxofre (S) está ligado a um grupo aril com a fórmula química geral -SR¹² onde R¹² é um grupo aril que pode ser substituído. 15 Exemplos ilustrativos de grupos tioaril e grupos tioaril substituídos são tiofenil, para-clorotiofenil, tiobenzil, 4-metoxi-tiofenil, 4-nitro-tiofenil e para-nitrotiobenzil.

O termo "tioalcoxi", sozinho ou em combinação, refere-se a um grupo químico funcional onde um átomo de enxofre (S) está ligado a um grupo alcoxi com a fórmula química geral -SR¹³ onde R¹³ é um grupo alcoxi que pode ser substituído. Em aspectos da invenção, um "grupo tioalcoxi" possui de 1 a 6 átomos de carbono e refere-se a um grupo -S-(O)-alquil de C₁-C₆ onde alquil de C₁-C₆ possui o 25 significado conforme aqui definido. Exemplos ilustrativos de um grupo tioalcoxi linear ou ramificado ou radical possuindo de 1 a 6 átomos de carbono, também conhecido como tioalcoxi de C₁-C₆, incluem tiometoxi e tioetoxi.

O termo "carbonil" refere-se a um radical carbono 30 possuindo duas das quatro ligações covamente compartilhadas

com um átomo de oxigênio.

O termo "carboxil", sozinho ou em combinação, refere-se a $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{14}$ - onde R^{14} é hidrogênio, alquil, alquenil, alquinil, cicloalquil, cicloalquenil, amino, tiol, aril, 5 heteroaril, tioalquil, tioaril, tioalcoxi ou um anel heterocíclico, que pode ser opcionalmente substituído. Em aspectos da invenção, os grupos carboxil estão em uma forma esterificada e podem conter como um grupo esterificante grupos alquil inferiores. Em aspectos particulares da 10 invenção, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{14}$ fornece um éster ou um derivado de aminoácido. Uma forma esterificada é também particularmente referida aqui como um "éster carboxílico". Em aspectos da invenção, um "carboxil" pode ser substituído, particularmente substituído com alquil que é opcionalmente 15 substituído com um ou mais de amino, amina, halo, alquilamino, aril, carboxil ou um hetocíclico. Em aspectos particulares da invenção, o grupo carbonil é metoxicarbonil, butoxicarbonil, terc-alcoxycarbonil tal como terc-butoxicarbonil, arilmethoxycarbonil possuindo um 20 ou dois radicais aril, incluindo sem limitação, fenil opcionalmente substituído, por exemplo, por alquil inferior, alcoxi inferior, hidroxil, halo e/ou nitro, tal como benziloxicarbonil, metoxibenziloxicarbonil, difenilmetoxicarbonil, 2-bromoetoxicarbonil, 2- 25 iodoetoxicarbonil-terc-butilcarbonil, 4-nitrobenziloxicarbonil, difenilmetoxi-carbonil, benzhidroxycarbonil, di-4-metoxifenil-metoxicarbonil, 2-bromoetoxicarbonil, 2-iodoetoxicarbonil, 2-trimetilsililetoxicarbonil ou 2-trifenilsililetoxicarbonil. 30 Grupos carboxil adicionais na forma esterificada são grupos

sililoxicarbonil incluindo sililoxicarbonil orgânico. O substituinte de silício em tais compostos pode ser substituído com alquil inferior (por exemplo, metil), alcoxi (por exemplo, metoxi) e/ou halo (por exemplo, 5 cloro). Exemplos de substituintes de silício incluem trimetilsilil e dimetil-terc-butilsilil.

O termo "carboxamida", sozinho ou em combinação, refere-se a um amino, radicais monoalquilamino, dialquilamino, monocicloalquilamino, alquilcicloalquilamino 10 e dicicloalquilamino, ligados a uma de duas ligações não compartilhadas em um grupo carbonil.

O termo "nitro" significa $-NO_2^-$.

Um radical em um composto de polialcool de ciclohexano pode ser substituído com um ou mais substituintes naturais 15 àqueles habilitados na técnic, incluindo sem limitação, grupos alquil, alquenil, alquinil, alcanoil, alquileno, alquenileno, hidroxialquil, haloalquil, haloalquileno, haloalquenil, alcoxi, alqueniloxi, alqueniloxialquil, alcoxialquil, aril, alquilaril, haloalcoxi, 20 haloalqueniloxi, heterocíclico, heteroaril, sulfonil, sulfenil, alquilsulfonil, sulfinil, alquilsulfinil, aralquil, heteroaralquil, cicloalquil, cicloalquenil, cicloalcoxi, cicloalqueniloxi, amino, oxi, halo, azido, tio, ciano, hidroxil, fosfonato, fosfinato, tioalquil, 25 alquilamino, arilamino, arilsulfonil, alquilcarbonil, arilcarbonil, heteroarilcarbonil, heteroarilsulfinil, heteroarilsulfonil, heteroarilamino, heteroariloxi, heteroariloxilalquil, arilacetamidoil, ariloxi, aroil, aralcanoil, aralcoxi, ariloxialquil, 30 haloariloxialquil, heteroaroil, heteroaralcanoil,

heteroaralcoxi, heteroaralcoxialquil, tioaril, ariltioalquil, alcoxialquil, e acil. Nas modalidades da invenção, os substituintes incluem alquil, alcoxi, alquinil, halo, amino, tio, oxi e hidroxil.

5 Embora amplas definições dos compostos de poliálcool de ciclohexano sejam aqui adescritas para uso na presente invenção, certos compostos de formulação I, II, III ou IV podem ser mais particularmente descritos. Nas modalidades da invenção, o composto de poliálcool de ciclohexano é um
 10 composto isolado, particularmente puro, mais particularmente substancialmente puro da fórmula I, onde X é um radical scilo-inositol, epi-inositol ou um isômero de configuração deste, onde:

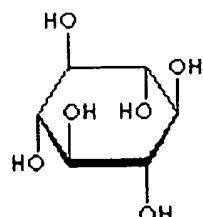
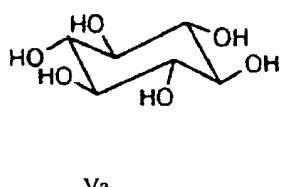
(a) R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 e R^6 são hidroxil ou
 15 (b) um ou mais de, dois ou mais de, ou três ou mais de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , e/ou R^6 são independentemente alquil opcionalmente substituído, alquenil, alquinil, alquileno, alquenileno, alcoxi, alqueniloxi, cicloalquil, cicloalquenil, cicloalcoxi, aril, ariloxi, arilalcoxi,
 20 aroyl, heteroaril, heterocíclico, acil, aciloxi, sulfoxido, sulfato, sulfonil, sulfenil, sulfinil, sulfonato, amino, imino, azido, tiol, tioalquil, tioalcoxi, tioaril, nitro, ciano, isocyanato, halo, seleno, silil, sililoxi, sililtio, carboxil, éster carboxílico, carbonil, carbamoil,
 25 ou carboxamida e o outro de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , e/ou R^6 é um hidroxil.

Em aspectos da invenção, o composto de poliálcool de ciclohexano é um composto de scilo-ciclohexanohexol, particularmente scilo-inositol puro ou substancialmente puro. O composto "scilo-inositol" é também referido aqui

como AZD-103 ou ELND005.

Um "composto scilo-ciclohexanohexol" inclui compostos possuindo a estrutura da fórmula Va ou Vb:

5



10

Em modalidades, um composto scilo-ciclohexanohexol, sal, ou derivado deste, particularmente um composto scilo-ciclohexanohexol puro ou substancialmente puro, é usado nas formulações, formas de dosagem, métodos e usos aqui divulgados. Um composto scilo-ciclohexanohexol inclui um composto da fórmula Va ou Vb onde um, dois, três ou quatro, preferivelmente um, dois ou três, mais preferivelmente um ou dois grupos hidroxil são substituídos por substituintes, particularmente substituintes univalentes, com retenção de configuração. Substituintes adequados incluem sem limitação, hidrogênio, alquil, acil, alquenil, cicloalquil, halogênio, $-NHR^1$ onde R^1 é hidrogênio, acil, alquil ou $-R^2R^3$ onde R^2 e R^3 são iguais ou diferentes e representam acil ou alquil; $-PO_3H_2$; $-SR^4$ onde R^4 é hidrogênio, alquil, ou $-O_3H$; e $-OR^3$ onde R^3 é hidrogênio, alquil, ou $-SO_3H$. Em aspectos da invenção, um composto scilo-ciclohexanohexol não incluem scilo-ciclohexanohexol substituído com um ou mais grupo fosfato.

20

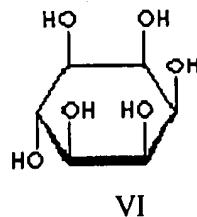
Aspectos particulares da invenção utilizam compostos scilo-ciclohexanohexol da fórmula Va ou Vb onde um ou mais dos grupos hidroxil é substituído com alquil, acil, alquenil, $-NHR^1$ onde R^1 é hidrogênio, acil, alquil ou $-R^2R^3$ onde R^2 e R^3 são iguais ou diferentes e representam acil ou

alquil; $-SR^4$ onde R^4 é hidrogênio, alquil, ou $-O_3H$; e $-OR^3$ onde R^3 é hidrogênio, alquil, ou $-SO_3H$, mais particularmente $-SR^4$ onde R^4 é hidrogênio, alquil, ou $-O_3H$ ou $-SO_3H$. Em modalidades da invenção, um composto epi-5 ciclohexanohexol, sal, ou derivado deste, particularmente um composto epi-ciclohexanohexol puro ou substancialmente puro, é usado nas formulações, formas de dosagem, métodos e usos aqui divulgados.

Em aspectos da invenção, o composto de polialcool de 10 ciclohexano é um composto de epi-ciclohexanohexol, particularmente epi-ciclohexanohexol puro ou substancialmente puro.

Um "composto epi-ciclohexanohexol" inclui compostos possuindo a estrutura de base da fórmula VI:

15



Um composto epi-ciclohexanohexol inclui um composto da 20 fórmula VI onde um, dois, três ou quatro, preferivelmente um, dois ou três, mais preferivelmente um ou dois grupos hidroxil são substituídos por substituintes, particularmente substituintes univalentes, com retenção de configuração. Substituintes adequados incluem sem 25 limitação, hidrogênio, alquil, acil, alquenil, cicloalquil, halogênio, $-NHR^1$ onde R^1 é hidrogênio, acil, alquil ou $-R^2R^3$ onde R^2 e R^3 são iguais ou diferentes e representam acil ou alquil; $-PO_3H_2$; $-SR^4$ onde R^4 é hidrogênio, alquil, ou $-O_3H$; e $-OR^3$ onde R^3 é hidrogênio, alquil, ou $-SO_3H$.

30 Aspectos particulares da invenção utilizam compostos

epi-ciclohexanohexol da fórmula VI onde um ou mais dos grupos hidroxil é substituído com alquil, acil, alquenil, -NHR¹ onde R¹ é hidrogênio, acil, alquil ou -R²R³ onde R² e R³ são iguais ou diferentes e representam acil ou alquil; -SR⁴ onde R⁴ é hidrogênio, alquil, ou -O₃H; e -OR³ onde R³ é hidrogênio, alquil, ou -SO₃H, mais particularmente -SR⁴ onde R⁴ é hidrogênio, alquil, ou -O₃H ou -SO₃H.

Em aspectos da invenção, o composto de poliálcool de ciclohexano é um composto de epi-ciclohexanohexol (isto é, epi-inositol) particularmente epi-inositol puro ou substancialmente puro.

Em modalidades da invenção, o composto de poliálcool de ciclohexano é um composto isolado, particularmente puro, mais particularmente, substancialmente puro da fórmula II onde:

(a) R¹, R², R³, R⁴, R⁵ e R⁶ são hidroxil, ou
 (b) um ou mais de, dois ou mais de, ou três ou mais de R¹, R², R³, R⁴, R⁵, e/ou R⁶ são independentemente alquil opcionalmente substituído, alquenil, alquinil, alquíleno, 20 alqueníleno, alcoxi, alqueniloxi, cicloalquil, cicloalquenil, cicloalcoxi, aril, ariloxi, arilalcoxi, aroyl, heteroaril, heterocíclico, acil, aciloxi, sulfoxido, sulfato, sulfonil, sulfenil, sulfinil, sulfonato, amino, imino, azido, tiol, tioalquil, tioalcoxi, tioaril, nitro, 25 ciano, isocyanato, halo, seleno, silil, sililoxi, sililtio, carboxil, éster carboxílico, carbonil, carbamoil, ou carboxamida e o outro de R¹, R², R³, R⁴, R⁵, e/ou R⁶ é um hidroxil.

Em aspectos particulares da invenção, um composto de 30 poliálcool de ciclohexano não inclui um composto da fórmula

I ou II onde (a) quando um de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , and/or R^6 são alquil ou flúor, mais de 4 do outros de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , e/ou R^6 são hidroxil, (b) quando um de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , e/ou R^6 é amino ou azida, mais de quatro de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , e/ou R^6 são hidroxil, (c) quando dois de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , e/ou R^6 são amino, mais de três de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , e/ou R^6 são hidroxil, e (d) R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 e/ou R^6 são isopropilideno.

Em alguns aspectos da invenção, um composto de poliálcool de ciclohexano é utilizado onde um ou mais de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , e/ou R^6 são alquil, alcoxi ou halo, e o outro de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , e/ou R^6 é hidrogênio.

Em modalidades da invenção, o composto de poliálcool de ciclohexano é um composto da fórmula I ou II onde o hidrogênio em uma ou mais das posições 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 da fórmula I ou II é substituído com um radical aqui divulgado para R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 e R^6 , incluindo alquil opcionalmente substituído, alquenil, alquinil, alquileno, alquenileno, alcoxi, alqueniloxi, cicloalquil, 20 cicloalquenil, cicloalcoxi, aril, ariloxi, arilalcoxi, aroyl, heteroaril, heterocíclico, acil, aciloxi, sulfoxido, sulfato, sulfonil, sulfenil, sulfinil, sulfonato, amino, imino, azido, tiol, tioalquil, tioalcoxi, tioaril, nitro, ciano, isocyanato, halo, seleno, silih, sililoxi, sililtio, 25 carboxil, éster carboxílico, carbonil, carbamoil, ou carboxamida, particularmente alquil opcionalmente substituído, alquenil, alcoxi, amino, imino, tiol, nitro, ciano, halo, ou carboxil.

Em modalidades da invenção, o composto de poliálcool de ciclohexano é um composto da fórmula I ou II onde um ou

mais de, dois ou mais de, ou três ou mais de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 ,
 R^5 , e/ou R^6 são independentemente alquenil, alquinil,
alquíleno, alqueníleno, alcoxi, alqueniloxi, cicloalquil,
cicloalquenil, cicloalcoxi, aril, ariloxi, arilalcoxi,
5 aroyl, heteroaril, heterocíclico, acil, aciloxi, sulfonil,
sulfenil, sulfinil, sulfonato, sulfóxido, sulfato, nitro
ciano, isocianato, tioaril, tioalcoxi, seleno, silil,
sililoxi, silílio, Cl, I, Br, carboxil, éster carboxílico,
carbonil, carbamoil, ou carboxamida e o outro de R^1 , R^2 , R^3 ,
10 R^4 , R^5 , e/ou R^6 é um hidroxil.

Em modalidades da invenção, o composto de polialcool
de ciclohexano é um composto isolado, particularmente puro,
mais particularmente, substancialmente puro da fórmula I ou
II onde um ou mais de, dois ou mais de, ou três ou mais de
15 R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , e/ou R^6 são independentemente alquil de
 C_1 - C_6 , alquenil de C_3 - C_6 , alquinil de C_2 - C_6 , alquíleno de C_2 -
 C_6 , alqueníleno de C_2 - C_8 , alcoxi de C_1 - C_6 , alqueniloxi de C_2 -
 C_6 , cicloalquil de C_3 - C_8 , cicloalquenil de C_3 - C_8 , aciloxi,
20 sulfonil, sulfenil, sulfinil, sulfonato, sulfoxido,
sulfato, isocianato, tioaril, tioalcoxi, seleno, silil,
sililoxi, silílio, aril, aroil, ariloxi, aril-alcoxi de C_1 -
 C_6 , acetil, heteroaril, heterocíclico, amino, tiol,
tioalquil, tioalcoxi, nitro, ciano, halo (por exemplo, Cl,
25 I, ou Br), carboxil, éster carboxílico, carbonil,
carbamoil, ou carboxamida e o outro de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 ,
e/ou R^6 é um hidroxil. Em aspectos particulares, (a) quando
um de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , and/or R^6 são alquil ou flúor, não
mais de 4 do outros de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , e/ou R^6 são
30 hidroxil, (b) quando um de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , e/ou R^6 é

amino, não mais de quatro de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , e/ou R^6 são hidroxil, (c) quando dois de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , e/ou R^6 são amino, não mais de três de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , e/ou R^6 são hidroxil, e (d) R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 e/ou R^6 não são 5 isopropilideno.

Em modalidades da invenção, o composto de poliálcool de ciclohexano é um composto da fórmula I onde R^2 é hidroxil em uma posição equatorial, pelo menos um, dois, três ou quatro de R^1 , R^3 , R^4 , R^5 , e/ou R^6 são 10 independentemente alquil, alquenil, alquinil, alquileno, alquenileno, alcoxi, alqueniloxi, cicloalquil, cicloalquenil, cicloalcoxi, aril, ariloxi, arilalcoxi, aroil, heteroaril, heterocíclico, acil, aciloxi, sulfoxido, sulfato, sulfenil, sulfonil, sulfonato, sulfinil, amino, 15 imino, azido, tiol, tioalquil, tioalcoxi, tioaril, nitro, ciano, isocianato, halo, seleno, silil, sililoxi, sililtio, carboxil, éster carboxílico, carbonil, carbamoil, ou carboxamida, particularmente alquil de C_1-C_6 , alquenil de C_3-C_6 , alquinil de C_2-C_6 , alquileno de C_2-C_6 , alquenileno $C_2-20 C_8$, alcoxi de C_1-C_6 , alqueniloxi de C_2-C_6 , cicloalquil de C_3-C_8 , cicloalquenil C_3-C_8 , cicloalcoxi C_3-C_8 , aril-alcoxi de C_1-C_6 , Cl, I, ou Br, e o outro de R^1 , R^3 , R^4 , R^5 , e/ou R^6 é 25 um hidroxil.

Em modalidades da invenção, o composto de poliálcool de ciclohexano é um composto da fórmula I onde R^2 é hidroxil em uma posição equatorial, pelo menos um, dois, três ou quatro de R^1 , R^3 , R^4 , R^5 , e/ou R^6 são 25 independentemente alquil, alquenil, alquinil, alquileno, alquenileno, alcoxi, alqueniloxi, cicloalquil, 30 cicloalquenil, cicloalcoxi, aril, ariloxi, arilalcoxi,

aroil, heteroaril, heterocíclico, acil, aciloxi, sulfoxido, sulfato, sulfonil, sulfenil, sulfonato, sulfinil, amino, imino, azido, tiol, tioalquil, tioalcoxi, tioaril, nitro, ciano, isocianato, halo, seleno, silil, sililoxi, sililtio, 5 carboxil, éster carboxílico, carbonil, carbamoil, ou carboxamida, particularmente alquil de C₁-C₆, alquenil de C₃-C₆, alquinil de C₂-C₆, alquileno de C₂-C₆, alquenileno C₂-C₈, alcoxi de C₁-C₆, alqueniloxi de C₂-C₆, cicloalquil de C₃-C₈, cicloalquenil C₃-C₈, cicloalcoxi C₃-C₈, aril-alcoxi de 10 C₁-C₆, Cl, I, ou Br, e o outro de R¹, R³, R⁴, R⁵, e/ou R⁶ é um hidroxil.

Em modalidades da invenção, o composto de poliálcool de ciclohexano é um composto da fórmula I ou II onde pelo menos dois de R¹, R², R³, R⁴, R⁵, e/ou R⁶ são hidroxil, e um, 15 dois, três ou quatro ou mais do outro de R¹, R², R³, R⁴, R⁵ e/ou R⁶ são alquil, alquenil, alquinil, alquileno, alquenileno, alcoxi, alqueniloxi, cicloalquil, cicloalquenil, cicloalcoxi, aril, ariloxi, arilalcoxi, aroil, heteroaril, heterocíclico, acil, aciloxi, sulfoxido, 20 sulfato, sulfonil, sulfenil, sulfonato, sulfinil, amino, imino, azido, tiol, tioalquil, tioalcoxi, tioaril, nitro, ciano, isocianato, halo, seleno, silil, sililoxi, sililtio, carboxil, éster carboxílico, carbonil, carbamoil, ou carboxamida, particularmente alquil de C₁-C₆, alquenil de 25 C₃-C₆, alquinil de C₂-C₆, alquileno de C₂-C₆, alquenileno C₂-C₈, alcoxi de C₁-C₆, alqueniloxi de C₂-C₆, cicloalquil de C₃-C₈, cicloalquenil C₃-C₈, cicloalcoxi C₃-C₈, aril-alcoxi de C₁-C₆, Cl, I, ou Br.

Em modalidades da invenção, o composto de poliálcool 30 de ciclohexano é um composto da fórmula I ou II onde pelo

menos dois de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , e/ou R^6 são hidroxil, e
 dois ou mais do outro de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 e/ou R^6 são
 alquil, cicloalquil, alquenil, cicloalquenil, alquinil,
 alquíleno, alqueníleno, alcoxi, alqueniloxi, cicloalcoxi,
 5 aril, ariloxi, arilalcoxi, aroil, heteroaril,
 heterocíclico, acil, ou aciloxi, sulfonil, sulfenil,
 sulfinil, amino, imino, ciano, isocianato, seleno, silil,
 sililoxi, sililtio, tiol, tioalquil, tioalcoxi, halo,
 carboxil, éster carboxílico, carbonil, carbamoil e
 10 carboxamida, particularmente alquil de C_1 - C_6 , alquenil de
 C_3 - C_6 , alquinil de C_2 - C_6 , alquíleno de C_2 - C_6 , alqueníleno C_2 - C_8 ,
 alcoxi de C_1 - C_6 , alqueniloxi de C_2 - C_6 , cicloalquil de C_3 - C_8 ,
 cicloalquenil C_3 - C_8 , cicloalcoxi C_3 - C_8 , aril-alcoxi de
 C_1 - C_6 , Cl, I, ou Br.

15 Em modalidades da invenção, o composto de polialcool
 de ciclohexano é um composto da fórmula I ou II onde pelo
 menos dois de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , e/ou R^6 são hidroxil, e
 três ou mais do outro de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 e/ou R^6 são
 independentemente alquil, alquenil, alquinil, alquíleno,
 20 alqueníleno, alcoxi, alqueniloxi, cicloalquil,
 cicloalquenil, cicloalcoxi, aril, ariloxi, arilalcoxi,
 aroil, heteroaril, heterocíclico, acil, aciloxi, sulfoxido,
 sulfato, sulfonil, sulfenil, sulfonato, sulfinil, amino,
 imino, azido, tiol, tioalquil, tioalcoxi, tioaril, azido,
 25 nitro, ciano, isocianato, halo, seleno, silil, sililoxi,
 sililtio, carboxil, éster carboxílico, carbonil, carbamoil,
 ou carboxamida, particularmente alquil de C_1 - C_6 , alquenil
 de C_3 - C_6 , alquinil de C_2 - C_6 , alquíleno de C_2 - C_6 , alqueníleno
 C_2 - C_8 , alcoxi de C_1 - C_6 , alqueniloxi de C_2 - C_6 , cicloalquil de
 30 C_3 - C_8 , cicloalquenil C_3 - C_8 , cicloalcoxi C_3 - C_8 , aril-alcoxi de

C_1-C_6 , Cl, I, ou Br.

Em modalidades da invenção, o composto de polialcool de ciclohexano é um composto da fórmula I ou II onde pelo menos três de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , e/ou R^6 são hidroxil, e um, 5 dois ou três do outro de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 e/ou R^6 são alquil, alquenil, alquinil, alquíleno, alqueníleno, alcoxi, alqueniloxi, cicloalquil, cicloalquenil, cicloalcoxi, aril, ariloxi, arilalcoxi, aroil, heteroaril, heterocíclico, acil, aciloxi, sulfoxido, sulfato, sulfonil, sulfenil, 10 sulfonato, sulfinil, amino, imino, azido, tiol, tioalquil, tioalcoxi, tioaril, nitro, ciano, isocianato, halo, seleno, silil, sililoxi, sililtio, carboxil, éster carboxílico, carbonil, carbamoil, ou carboxamida, particularmente alquil de C_1-C_6 , alquenil de C_3-C_6 , alquinil de C_2-C_6 , 15 alquíleno de C_2-C_6 , alqueníleno C_2-C_8 , alcoxi de C_1-C_6 , alqueniloxi de C_2-C_6 , cicloalquil de C_3-C_8 , cicloalquenil C_3-C_8 , cicloalcoxi C_3-C_8 , aril-alcoxi de C_1-C_6 , Cl, I, ou Br.

Em modalidades da invenção, o composto de polialcool de ciclohexano é um composto da fórmula I ou II onde pelo 20 menos quatro de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , e/ou R^6 são hidroxil, e um ou dois do outro de R^1 , R^3 , R^4 , R^5 e/ou R^6 são alquil, alquenil, alquinil, alquíleno, alqueníleno, alcoxi, alqueniloxi, cicloalquil, cicloalquenil, cicloalcoxi, aril, ariloxi, arilalcoxi, aroil, heteroaril, heterocíclico, 25 acil, aciloxi, sulfoxido, sulfato, sulfonil, sulfonato, sulfenil, sulfinil, amino, imino, azido, tiol, tioalquil, tioalcoxi, tioaril, azido, nitro, ciano, isocianato, halo, seleno, silil, sililoxi, sililtio, carboxil, éster carboxílico, carbonil, carbamoil, ou carboxamida, particularmente 30 alquil de C_1-C_6 , alquenil de C_3-C_6 , alquinil

de C₂-C₆, alquíleno de C₂-C₆, alqueníleno C₂-C₈, alcoxi de C₁-C₆, alqueniloxi de C₂-C₆, cicloalquil de C₃-C₈, cicloalquenil C₃-C₈, cicloalcoxi C₃-C₈, aril-alcoxi de C₁-C₆, Cl, I, ou Br.

5 Em modalidades da invenção, o composto de polialcool de ciclohexano é um composto da fórmula I ou II onde R¹, R², R⁴, R⁵, e/ou R⁶ são hidroxil, e R³ é alquil opcionalmente substituído, alquenil, alquinil, alquíleno, alqueníleno, alcoxi, alqueniloxi, cicloalquil, 10 cicloalquenil, cicloalcoxi, aril, ariloxi, arilalcoxi, aroyl, heteroaril, heterocíclico, acil, aciloxi, sulfoxido, sulfato, sulfonil, sulfenil, sulfonato, sulfinil, amino, imino, azido, tiol, tioalquil, tioalcoxi, tioaril, azido, nitro, ciano, isocianato, halo, seleno, silil, sililoxi, 15 sililtio, carboxil, éster carboxílico, carbonil, carbamoil, ou carboxamida. Em modalidades, R³ é selecionado a partir do grupo consistindo de alquenil, alquinil, alquíleno, alqueníleno, alcoxi, alqueniloxi, cicloalquil, cicloalquenil, cicloalcoxi, aril, ariloxi, arilalcoxi, 20 aroil, imino, heteroaril, heterocíclico, acil, aciloxi, sulfonil, sulfenil, sulfinil, sulfoxido, sulfato, tioalcoxi, tioaril, carboxil, carbonil, carbamoyl, ou carboxamida, particularmente alcoxi, sulfonil, sulfenil, sulfinil, sulfoxido, sulfato, tioalcoxi, carboxil, 25 carbonil, carbamoil, ou carboxamida. Em uma modalidade particular, R³ é selecionado a partir do grupo consistindo de alquil de C₁-C₆, alquenil de C₃-C₆, alquinil de C₂-C₆, alquíleno de C₂-C₆, alqueníleno C₂-C₈, alcoxi de C₁-C₆, alqueniloxi de C₂-C₆, cicloalquil de C₃-C₈, cicloalquenil 30 C₃-C₈, cicloalcoxi C₃-C₈, aril, ariloxi, aril-alcoxi de C₁-

C₆, acetil, halo, e éster carboxílico, particularmente alquil de C₁-C₆, alquenil de C₃-C₆, alquinil de C₂-C₆, alquíleno de C₂-C₆, alqueníleno C₂-C₈, alcoxi de C₁-C₆, alqueniloxi de C₂-C₆, cicloalquil de C₃-C₈, cicloalquenil C₃-C₈, cicloalcoxi C₃-C₈, aril-alcoxi de C₁-C₆, Cl, I, ou Br.

Em modalidades da invenção, o composto de polialcool de ciclohexano é um composto da fórmula I ou II onde R¹, R³, R⁴, R⁵, e/ou R⁶ são hidroxil, e R² é alquil opcionalmente substituído, alquenil, alquinil, alquíleno, 10 alqueníleno, alcoxi, alqueniloxi, cicloalquil, cicloalquenil, cicloalcoxi, aril, ariloxi, arilalcoxi, aroyl, heteroaril, heterocíclico, acil, aciloxi, sulfoxido, sulfato, sulfonil, sulfenil, sulfonato, sulfinil, amino, imino, azido, tiol, tioalquil, tioalcoxi, tioaril, azido, 15 nitro, ciano, isocianato, halo, seleno, silil, sililoxi, sililtio, carboxil, éster carboxílico, carbonil, carbamoil, ou carboxamida. Em modalidades, R² é selecionado a partir do grupo consistindo de alquil de C₁-C₆, alquenil de C₃-C₆, alquinil de C₂-C₆, alquíleno de C₂-C₆, alqueníleno C₂-C₈, 20 alcoxi de C₁-C₆, alqueniloxi de C₂-C₆, cicloalquil de C₃-C₈, cicloalquenil C₃-C₈, cicloalcoxi C₃-C₈, aril, ariloxi, aril-alcoxi de C₁-C₆, acetil, halo, e éster carboxílico.

Em modalidades da invenção, o composto de polialcool de ciclohexano é um composto da fórmula I, II, III ou IV, 25 onde um, dois, três, quatro ou cinco de R¹, R², R³, R⁴, R⁵ e/ou R⁶ são, cada um, independentemente:

- (a) alquil com 1 a 24 átomos de carbono, particularmente, de 1 a 10 ou de 1 a 6 átomos de carbono;
- (b) cicloalquil com 3 a 16 átomos de carbono, 30 particularmente, de 3 a 10 ou de 3 a 6 átomos de carbono;

(c) alquenil com 2 a 24 átomos de carbono, particularmente, de 2 a 10 ou de 2 a 6 átomos de carbono;

(d) cicloalquenil com 4 a 16 átomos de carbono, particularmente, de 4 a 10 ou de 4 a 6 átomos de carbono;

5 (e) aril com 4 a 24 átomos de carbono, particularmente, de 4 a 10, de 4 a 8, ou de 4 a 6 átomos de carbono;

(f) aralquil, alcaril, aralquenil ou alquenilaril;

10 (g) grupo heterocíclico compreendendo de 3 a 10, particularmente de 3 a 8 ou de 3 a 6 elementos de anel e pelo menos um átomo selecionado a partir do grupo consistindo de oxigênio, nitrogênio e enxofre;

15 (h) alcoxi com 1 a 6 átomos de carbono ou de 1 a 3 átomos de carbono, particularmente metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, isopropoxi ou terc-butoxi, especialmente metoxi, ou

(i) halo, particularmente flúor, cloro ou bromo, especialmente cloro.

Nas modalidades da invenção, o composto de polialcool de ciclohexano é um composto da fórmula I, II, III ou IV 20 onde R² é hidroxil e um, dois, três, quatro, ou cinco de R¹, R³, R⁴, R⁵ e/ou R⁶ é, cada um, independentemente methyl, etil, propil, butil, pentil, hexil, heptil, octil, nonil, decil, dodecil, tetradecil, pentadecil, hexadecil, heptadecil, octadecil, eicosil, docosil, metoxi, etoxi, 25 propoxi, butoxi, isopropoxi, terc-butoxi, cloro, ciclopropil, ciclopentil, ciclohexil, vinil, alil, propenil, octadienil, octenil, decenil, dodecenil, tetradecenil, hexadecenil, octadecenil, octadecadienil, nonadecenil, octadecatrienil, araquidonil, ciclopentenil, 30 ciclopentadienil, ciclohexenil, cyclohexadienil, fenil,

bifenil, terfenil, naftil, antracenil, fenantrenil, piridil, furil, ou tiazolil.

Nas modalidades da invenção, o composto de poliálcool de ciclohexano é um composto da fórmula I, II, III ou IV 5 onde R¹ é hidroxil e um, dois, três, quatro, ou cinco de R², R³, R⁴, R⁵ e/ou R⁶ é, cada um, independentemente methyl, etil, propil, butil, pentil, hexil, heptil, octil, nonil, decil, dodecil, tetradecil, pentadecil, hexadecil, heptadecil, octadecil, eicosil, docosil, metoxi, etoxi, 10 propoxi, butoxi, isopropoxi, terc-butoxi, cloro, ciclopropil, ciclopentil, ciclohexil, vinil, alil, propenil, octadienil, octenil, decenil, dodecenil, tetradecenil, hexadecenil, octadecenil, octadecadienil, nonadecenil, octadecatrienil, araquidonil, ciclopentenil, 15 ciclopentadienil, ciclohexenil, ciclohexadienil, fenil, bifenil, terfenil, naftil, antracenil, fenantrenil, piridil, furil, ou tiazolil.

Em modalidades da invenção, o composto de poliálcool de ciclohexano é um composto da fórmula I, II, III ou IV 20 onde um ou dois de R¹, R², R³, R⁴, R⁵ e/ou R⁶ são carboxil, carbamil, sulfonil, ou a heterocíclico compreendendo um átomo de N, mais particularmente N-metilcarbamil, N-propilcarbamil, N-cianocarbamil, aminossulfonil, isoxazolil, imidazolil e tiazolil.

25 Em modalidades da invenção, o composto de poliálcool de ciclohexano é um composto da fórmula I, II, III ou IV onde R² é hidroxil; e R¹, R³, R⁴, R⁵ e R⁶ são independentemente selecionados a partir de alquil de C₁-C₆, alquenil de C₂-C₆, alquinil de C₂-C₆, alcoxi de C₁-C₆, 30 alqueniloxi de C₂-C₆, cicloalquil de C₃-C₁₀, cicloalquenil

de C₄-C₁₀, cicloalcoxi de C₃-C₁₀, aril de C₆-C₁₀, ariloxi de C₆-C₁₀, aril de C₆-C₁₀-alcoxi de C₁-C₃, aroil de C₆-C₁₀, heteroaril de C₆-C₁₀, heterocíclico de C₃-C₁₀, acil de C₁-C₆, aciloxi de C₁-C₆, hidroxil, -NH₂, -NHR⁷, -NR⁷R⁸-, =NR⁷, -S(O)₂R⁷, -SH, -SO₃H, nitro, ciano, halo, haloalquil, haloalcoxi, hidroxialquil, -Si(R⁷)₃, -OSi(R⁷)₃, -CO₂H, -CO₂R⁷, oxo, -PO₃H, -NHC(O)R⁷, -C(O)NH₂, -C(O)NHR⁷, -C(O)NR⁷R⁸, -NHS(O)₂R⁷, -S(O)₂NH₂, -S(O)₂NHR⁷ e -S(O)₂NR⁷R⁸ onde R⁷ e R⁸ são independentemente selecionados a partir de alquil de C₁-C₆, alquenil de C₂-C₆, alquinil de C₂-C₆, cicloalquil de C₃-C₁₀, cicloalquenil de C₄-C₁₀, aril de C₆-C₁₀, aril de C₆-C₁₀-alquil de C₁-C₃, heteroaril de C₆-C₁₀ e heterocíclico de C₃-C₁₀; desde que R¹, R², R³, R⁴, R⁵ e R⁶ não sejam todos hidroxil.

Em modalidades da invenção, o composto de polialcool de ciclohexano é um composto da fórmula I, II, III ou IV onde R² é hidroxil; um de R¹, R³, R⁴, R⁵ e R⁶ é hidroxil e quatro de R¹, R³, R⁴, R⁵ e R⁶ são independentemente selecionados a partir de alquil de C₁-C₆, alquenil de C₂-C₆, alquinil de C₂-C₆, alcoxi de C₁-C₆, alqueniloxi de C₂-C₆, cicloalquil de C₃-C₁₀, cicloalquenil de C₄-C₁₀, cicloalcoxi de C₃-C₁₀, aril de C₆-C₁₀, ariloxi de C₆-C₁₀, aril de C₆-C₁₀-alcoxi de C₁-C₃, aroil de C₆-C₁₀, heteroaril de C₆-C₁₀, heterocíclico de C₃-C₁₀, acil de C₁-C₆, aciloxi de C₁-C₆, -NH₂, -NHR⁷, -NR⁷R⁸-, =NR⁷, -S(O)₂R⁷, -SH, -SO₃H, nitro, ciano, halo, haloalquil, haloalcoxi, hidroxialquil, -Si(R⁷)₃, -OSi(R⁷)₃, -CO₂H, -CO₂R⁷, oxo, -PO₃H, -NHC(O)R⁷, -C(O)NH₂, -C(O)NHR⁷, -C(O)NR⁷R⁸, -NHS(O)₂R⁷, -S(O)₂NH₂, -S(O)₂NHR⁷ e -S(O)₂NR⁷R⁸ onde R⁷ e R⁸ são independentemente selecionados a partir de alquil de C₁-C₆, alquenil de C₂-

C₆, alquinil de C₂-C₆, cicloalquil de C₃-C₁₀, cicloalquenil de C₄-C₁₀, aril de C₆-C₁₀, aril de C₆-C₁₀-alquil de C₁-C₃, heteroaril de C₆-C₁₀ e heterocíclico de C₃-C₁₀.

Em modalidades da invenção, o composto de poliálcool de ciclohexano é um composto da fórmula I, II, III ou IV onde R² é hidroxil; dois de R¹, R³, R⁴, R⁵ e R⁶ são hidroxil e três de R¹, R³, R⁴, R⁵ e R⁶ são independentemente selecionados a partir de alquil de C₁-C₆, alquenil de C₂-C₆, alquinil de C₂-C₆, alcoxi de C₁-C₆, alqueniloxi de C₂-C₆, cicloalquil de C₃-C₁₀, cicloalquenil de C₄-C₁₀, cicloalcoxi de C₃-C₁₀, aril de C₆-C₁₀, ariloxi de C₆-C₁₀, aril de C₆-C₁₀-alcoxi de C₁-C₃, aroil de C₆-C₁₀, heteroaril de C₆-C₁₀, heterocíclico de C₃-C₁₀, acil de C₁-C₆, aciloxi de C₁-C₆, -NH₂, -NHR⁷, -NR⁷R⁸-, =NR⁷, -S(O)₂R⁷, -SH, -SO₃H, nitro, 15 ciano, halo, haloalquil, haloalcoxi, hidroxialquil, -Si(R⁷)₃, -OSi(R⁷)₃, -CO₂H, -CO₂R⁷, oxo, -PO₃H, -NHC(O)R⁷, -C(O)NH₂, -C(O)NHR⁷, -C(O)NR⁷R⁸, -NHS(O)₂R⁷, -S(O)₂NH₂, -S(O)₂NHR⁷ e -S(O)₂NR⁷R⁸ onde R⁷ e R⁸ são independentemente selecionados a partir de alquil de C₁-C₆, alquenil de C₂-C₆, alquinil de C₂-C₆, cicloalquil de C₃-C₁₀, cicloalquenil de C₄-C₁₀, aril de C₆-C₁₀, aril de C₆-C₁₀-alquil de C₁-C₃, heteroaril de C₆-C₁₀ e heterocíclico de C₃-C₁₀.

Em modalidades da invenção, o composto de poliálcool de ciclohexano é um composto da fórmula III ou IV onde R² é hidroxil; três de R¹, R³, R⁴, R⁵ e R⁶ são hidroxil e dois de R¹, R³, R⁴, R⁵ e R⁶ são independentemente selecionados a partir de alquil de C₁-C₆, alquenil de C₂-C₆, alquinil de C₂-C₆, alcoxi de C₁-C₆, alqueniloxi de C₂-C₆, cicloalquil de C₃-C₁₀, cicloalquenil de C₄-C₁₀, cicloalcoxi de C₃-C₁₀, aril de C₆-C₁₀, ariloxi de C₆-C₁₀, aril de C₆-C₁₀-alcoxi de C₁-C₃,

5 aroil de C₆-C₁₀, heteroaril de C₆-C₁₀, heterocíclico de C₃-C₁₀, acil de C₁-C₆, aciloxi de C₁-C₆, -NH₂, -NHR⁷, -NR⁷R⁸-, =NR⁷, -S(O)₂R⁷, -SH, -SO₃H, nitro, ciano, halo, haloalquil, haloalcoxi, hidroxialquil, -Si(R⁷)₃, -OSi(R⁷)₃, -CO₂H, -CO₂R⁷, oxo, -PO₃H, -NHC(O)R⁷, -C(O)NH₂, -C(O)NHR⁷, -C(O)NR⁷R⁸, -NHS(O)₂R⁷, -S(O)₂NH₂, -S(O)₂NHR⁷ e -S(O)₂NR⁷R⁸ onde R⁷ e R⁸ são independentemente selecionados a partir de alquil de C₁-C₆, alquenil de C₂-C₆, alquinil de C₂-C₆, cicloalquil de C₃-C₁₀, cicloalquenil de C₄-C₁₀, aril de C₆-C₁₀, aril de C₆-C₁₀-alquil de C₁-C₃, heteroaril de C₆-C₁₀ e heterocíclico de C₃-C₁₀.

10 Em modalidades da invenção, o composto de poliálcool de ciclohexano é um composto da fórmula III ou IV onde R² é hidroxil; quatro de R¹, R³, R⁴, R⁵ e R⁶ é hidroxil e um de R¹, R³, R⁴, R⁵ e R⁶ é independentemente selecionado a partir de alquil de C₁-C₆, alquenil de C₂-C₆, alquinil de C₂-C₆, alcoxi de C₁-C₆, alqueniloxi de C₂-C₆, cicloalquil de C₃-C₁₀, cicloalquenil de C₄-C₁₀, cicloalcoxi de C₃-C₁₀, aril de C₆-C₁₀, ariloxi de C₆-C₁₀, aril de C₆-C₁₀-alcoxi de C₁-C₃, 15 aroil de C₆-C₁₀, heteroaril de C₆-C₁₀, heterocíclico de C₃-C₁₀, acil de C₁-C₆, aciloxi de C₁-C₆, -NH₂, -NHR⁷, -NR⁷R⁸-, =NR⁷, -S(O)₂R⁷, -SH, -SO₃H, nitro, ciano, halo, haloalquil, haloalcoxi, hidroxialquil, -Si(R⁷)₃, -OSi(R⁷)₃, -CO₂H, -CO₂R⁷, oxo, -PO₃H, -NHC(O)R⁷, -C(O)NH₂, -C(O)NHR⁷, -C(O)NR⁷R⁸, -NHS(O)₂R⁷, -S(O)₂NH₂, -S(O)₂NHR⁷ e -S(O)₂NR⁷R⁸ onde R⁷ e R⁸ são independentemente selecionados a partir de alquil de C₁-C₆, alquenil de C₂-C₆, alquinil de C₂-C₆, cicloalquil de C₃-C₁₀, cicloalquenil de C₄-C₁₀, aril de C₆-C₁₀, aril de C₆-C₁₀-alquil de C₁-C₃, heteroaril de C₆-C₁₀ e 20 heterocíclico de C₃-C₁₀.

25

Em modalidade da invenção, o composto de poliálcool de ciclohexano é um composto da fórmula III ou IV onde um de R¹, R³, R⁴, R⁵ e R⁶ é alquil de C₁-C₆, alcoxi de C₁-C₆, acil de C₁-C₆, halo, oxo, =NR⁷, -NHC(O)R⁷, -C(O)NH₂, -C(O)NHR⁷, -C(O)NR⁷R⁸, CO₂R⁷, ou -SO₂R⁷, onde R⁷R⁸ são conforme definido acima; e não mais de quatro do restante de R¹, R², R³, R⁴, R⁵ e R⁶ são hidroxil.

Em modalidade da invenção, o composto de poliálcool de ciclohexano é um composto da fórmula III ou IV onde dois de R¹, R³, R⁴, R⁵ e R⁶ são alquil de C₁-C₆, alcoxi de C₁-C₆, acil de C₁-C₆, halo, oxo, =NR⁷, -NHC(O)R⁷, -C(O)NH₂, -C(O)NHR⁷, -C(O)NR⁷R⁸, CO₂R⁷, ou -SO₂R⁷, onde R⁷R⁸ são conforme definido acima; e não mais de três de R¹, R², R³, R⁴, R⁵ e R⁶ são hidroxil.

Em modalidade da invenção, o composto de poliálcool de ciclohexano é um composto da fórmula III ou IV onde três de R¹, R³, R⁴, R⁵ e R⁶ são alquil de C₁-C₆, alcoxi de C₁-C₆, alquil de C₁-C₆, halo, oxo, =NR⁷, -NHC(O)R⁷, -C(O)NH₂, -C(O)NHR⁷, -C(O)NR⁷R⁸, CO₂R⁷, ou -SO₂R⁷, onde R⁷R⁸ são conforme definido acima; e não mais de dois de R¹, R², R³, R⁴, R⁵ e R⁶ são hidroxil.

Nas modalidades da invenção, o composto de poliálcool de ciclohexano é um composto da fórmula I, II, III ou IV onde um, dois, três, quatro ou cinco de R¹, R², R³, R⁴, R⁵ e/ou R⁶ são hidroxil, o outro de R¹, R², R³, R⁴, R⁵ e/ou R⁶ são independentemente hidrogênio, alquil, alquenil, alquinil, alquíleno, alqueníleno, alcoxi, alqueniloxi, cicloalquil, cicloalquenil, cicloalcoxi, aril, ariloxi, arilalcoxi, aroyil, heteroaril, heterocíclico, acil, aciloxi, sulfoxido, sulfato, sulfonil, sulfenil, sulfonato,

sulfinil, amino, imino, azido, tiol, tioalquil, tioalcoxi, tioaril, nitro, ciano, isocianato, halo, seleno, silil, sililoxi, sililtio, carboxil, éster carboxílico, carbonil, carbamoil ou carboxamida, especialmente alquil, alcoxi, 5 acetil, halo, éster carboxílico, amino, imino, azido, tiol, tioalquil, nitro, tioalcoxi, ciano, ou halo, preferivelmente alquil de C₁-C₆, alcoxi de C₁-C₆, acetil, halo, ou éster carboxílico, e pelo menos um de R¹, R², R³, R⁴, R⁵ e/ou R⁶ é alcoxi, particularmente alcoxi possuindo 10 cerca de 1 a 6 átomos de carbono, mais particularmente metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, isopropoxi e terc-butoxi, que podem ser substituídos com alquil, halo (por exemplo, flúor), alquil substituído (por exemplo, alquilhalo, haloalquilhalo, alquilhaloalquil), ciano, amino, nitro, ou 15 cicloalquil, mais particularmente CF₃, CF₃CF₂, CF₃CH₂, CH₂NO₂, CH₂NH₂, C(CH₂)₃, ou um cicloalquil de 3 a 4 elementos (por exemplo, ciclopropil).

Nas modalidades da invenção, o composto de polialcool de ciclohexano é um composto da fórmula I, II, III ou IV 20 onde dois de R¹, R², R³, R⁴, R⁵ e/ou R⁶ são hidroxil, o outro de R¹, R², R³, R⁴, R⁵ e/ou R⁶ são independentemente hidrogênio, alquil, alquenil, alquinil, alquieno, alquenileno, alcoxi, alqueniloxi, cicloalquil, cicloalquenil, cicloalcoxi, aril, ariloxi, arilalcoxi, 25 aroyil, heteroaril, heterocíclico, acil, aciloxi, sulfoxido, sulfato, sulfonil, sulfenil, sulfonato, sulfinil, amino, imino, azido, tiol, tioalquil, tioalcoxi, tioaril, nitro, ciano, isocianato, halo, seleno, silil, sililoxi, sililtio, carboxil, éster carboxílico, carbonil, 30 carbamoil ou carboxamida, especialmente alquil, alcoxi,

acetil, halo, éster carboxílico, amino, imino, azido, tiol, tioalquil, nitro, tioalcoxi, ciano, ou halo, preferivelmente alquil de C₁-C₆, alcoxi de C₁-C₆, acetil, halo, ou éster carboxílico, e pelo menos um de R¹, R², R³, 5 R⁴, R⁵ e/ou R⁶ é alcoxi, particularmente alcoxi possuindo cerca de 1 a 6 átomos de carbono, mais particularmente metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, isopropoxi e terc-butoxi, que podem ser substituídos com alquil, halo (por exemplo, flúor), alquil substituído (por exemplo, alquilhalo, 10 haloalquilhalo, alquilhaloalquil), ciano, amino, nitro, ou cicloalquil, mais particularmente CF₃, CF₃CF₂, CF₃CH₂, CH₂NO₂, CH₂NH₂, C(CH₂)₃, ou um cicloalquil de 3 a 4 elementos (por exemplo, ciclopropil).

Nas modalidades da invenção, o composto de poliálcool de ciclohexano é um composto da fórmula I, II, III ou IV onde três de R¹, R², R³, R⁴, R⁵ e/ou R⁶ são hidroxil, o outro de R¹, R², R³, R⁴, R⁵ e/ou R⁶ são independentemente hidrogênio, alquil, alquenil, alquinil, alquieno, alquenileno, alcoxi, alqueniloxi, cicloalquil, 15 cicloalquenil, cicloalcoxi, aril, ariloxi, arilalcoxi, aroyil, heteroaril, heterocíclico, acil, aciloxi, sulfoxido, sulfato, sulfonil, sulfenil, sulfonato, sulfinil, amino, imino, azido, tiol, tioalquil, tioalcoxi, tioaril, nitro, ciano, isocianato, halo, seleno, silil, 20 sililoxi, sililtio, carboxil, éster carboxílico, carbonil, carbamoil ou carboxamida, especialmente alquil, alcoxi, acetil, halo, éster carboxílico, amino, imino, azido, tiol, tioalquil, nitro, tioalcoxi, ciano, ou halo, preferivelmente alquil de C₁-C₆, alcoxi de C₁-C₆, acetil, 25 halo, ou éster carboxílico, e pelo menos um de R¹, R², R³, 30 R⁴, R⁵ e/ou R⁶.

R^4 , R^5 e/ou R^6 é alcoxi, particularmente alcoxi possuindo cerca de 1 a 6 átomos de carbono, mais particularmente metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, isopropoxi e terc-butoxi, que podem ser substituídos com alquil, halo (por exemplo, 5 flúor), alquil substituído (por exemplo, alquilhalo, haloalquilhalo, alquilhaloalquil), ciano, amino, nitro, ou cicloalquil, mais particularmente CF_3 , CF_3CF_2 , CF_3CH_2 , CH_2NO_2 , CH_2NH_2 , $C(CH_2)_3$, ou um cicloalquil de 3 a 4 elementos (por exemplo, ciclopropil).

10 Nas modalidades da invenção, o composto de polialcool de ciclohexano é um composto da fórmula I, II, III ou IV onde quatro de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 e/ou R^6 são hidroxil, o outro de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 e/ou R^6 são independentemente hidrogênio, alquil, alquenil, alquinil, alquileno, 15 alquenileno, alcoxi, alqueniloxi, cicloalquil, cicloalquenil, cicloalcoxi, aril, ariloxi, arilalcoxi, aroyil, heteroaril, heterocíclico, acil, aciloxi, sulfoxido, sulfato, sulfonil, sulfenil, sulfonato, sulfinil, amino, imino, azido, tiol, tioalquil, tioalcoxi, 20 tioaril, nitro, ciano, isocianato, halo, seleno, silil, sililoxi, sililtio, carboxil, éster carboxílico, carbonil, carbamoil ou carboxamida, especialmente alquil, alcoxi, acetil, halo, éster carboxílico, amino, imino, azido, tiol, tioalquil, nitro, tioalcoxi, ciano, ou halo, 25 preferivelmente alquil de C_1-C_6 , alcoxi de C_1-C_6 , acetil, halo, ou éster carboxílico, e pelo menos um de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 e/ou R^6 é alcoxi, particularmente alcoxi possuindo cerca de 1 a 6 átomos de carbono, mais particularmente metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, isopropoxi e terc-butoxi, 30 que podem ser substituídos com alquil, halo (por exemplo,

flúor), alquil substituído (por exemplo, alquilhalo, haloalquilhalo, alquilhaloalquil), ciano, amino, nitro, ou cicloalquil, mais particularmente CF_3 , CF_3CF_2 , CF_3CH_2 , CH_2NO_2 , CH_2NH_2 , $\text{C}(\text{CH}_2)_3$, ou um cicloalquil de 3 a 4 elementos 5 (por exemplo, ciclopropil).

Nas modalidades da invenção, o composto de polialcool de ciclohexano é um composto da fórmula I, II, III ou IV onde cinco de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 e/ou R^6 são hidroxil, o outro de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 e/ou R^6 é alcoxi, particularmente 10 alcoxi possuindo de cerca de 1 a 6 átomos de carbono, mais particularmente metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, isopropoxi e terc-butoxi, que podem ser substituídos com alquil, halo (por exemplo, flúor), alquil substituído (por exemplo, alquilhalo, haloalquilhalo, alquilhaloalquil), ciano, 15 amino, nitro, ou cicloalquil, mais particularmente CF_3 , CF_3CF_2 , CF_3CH_2 , CH_2NO_2 , CH_2NH_2 , $\text{C}(\text{CH}_2)_3$, ou um cicloalquil de 3 a 4 elementos (por exemplo, ciclopropil).

Em modalidades da invenção, o composto de polialcool de ciclohexano é um composto da fórmula I, II, III ou IV 20 onde um, dois ou três de R^1 , R^3 , R^4 , R^5 e/ou R^6 é, cada um, independentemente $-\text{OR}^{15}$ onde R^{15} é alquil, alquenil, alquinil, alquíleno, alqueníleno, alcoxi, alqueniloxi, cicloalquil, cicloalquenil, cicloalcoxi, aril, ariloxi, arilalcoxi, aroil, heteroaril, heterocíclico, acil, 25 aciloxi, sulfoxido, sulfato, sulfonil, sulfenil, sulfonato, sulfinil, amino, imino, azido, tiol, tioalquil, tioalcoxi, tioaril, nitro, ciano, isocianato, halo, seleno, silil, sililoxi, sililtio, carboxil, éster carboxílico, carbonil, carbamoil ou carboxamida ou a carboidrato. Em um aspecto, 30 onde um, dois ou três de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 e/ou R^6 é cada um

independente -OR¹⁵ onde R¹⁵ é alquil de C₁-C₆, mais particularmente alquil de C₁-C₃.

Nos compostos de poliálcool de ciclohexano selecionados da fórmula I, II, III ou IV, pelo menos um de R¹, R², R³, R⁴, R⁵ e/ou R⁶ é -OR²⁰ onde R²⁰ é - CF₃, CF₃CF₂, CF₃CH₂, CH₂NO₂, CH₂NH₂, C(CH₂)₃, ou ciclopropil.

Nas modalidades da invenção, o composto de poliálcool de ciclohexano é um composto da fórmula I, II, III ou IV onde R¹, R², R³, R⁴ e R⁵ são hidroxil, e R⁶ é alcoxi, particularmente alcoxi possuindo de cerca de 1 a 6 átomos de carbono, mais particularmente metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, isopropoxi e terc-butoxi, que podem ser substituídos com alquil, halo (por exemplo, flúor), alquil substituído (por exemplo, alquilhalo, haloalquilhalo, alquilhaloalquil), ciano, amino, nitro, ou cicloalquil, mais particularmente CF₃, CF₃CF₂, CF₃CH₂, CH₂NO₂, CH₂NH₂, C(CH₂)₃, ou um cicloalquil de 3 a 4 elementos (por exemplo, ciclopropil). Em uma modalidade particular da invenção, R¹, R², R³, R⁴ e R⁵ são hidroxil e R⁶ é -OR²⁰ onde R²⁰ é CF₃, CF₃CF₂, CF₃CH₂, CH₂NO₂, CH₂NH₂, C(CH₂)₃, ou ciclopropil. Em uma outra modalidade particular da invenção, R¹, R², R³, R⁴ e R⁵ são hidroxil e R⁶ é metoxi.

Nas modalidades da invenção, o composto de poliálcool de ciclohexano é um composto da fórmula I, II, III ou IV onde R¹, R², R³, R⁴ e R⁶ são hidroxil, e R⁵ é alcoxi, particularmente alcoxi possuindo de cerca de 1 a 6 átomos de carbono, mais particularmente metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, isopropoxi e terc-butoxi, que podem ser substituídos com alquil, halo (por exemplo, flúor), alquil substituído (por exemplo, alquilhalo, haloalquilhalo,

alquilhaloalquil), ciano, amino, nitro, ou cicloalquil, mais particularmente CF_3 , CF_3CF_2 , CF_3CH_2 , CH_2NO_2 , CH_2NH_2 , $\text{C}(\text{CH}_2)_3$, ou um cicloalquil de 3 a 4 elementos (por exemplo, ciclopropil). Em uma modalidade particular da invenção, R^1 , 5 R^2 , R^3 , R^4 e R^6 são hidroxil e R^5 é $-\text{OR}^{20}$ onde R^{20} é CF_3 , CF_3CF_2 , CF_3CH_2 , CH_2NO_2 , CH_2NH_2 , $\text{C}(\text{CH}_2)_3$, ou ciclopropil. Em uma outra modalidade particular da invenção, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 e R^6 são hidroxil e R^5 é metoxi.

Nas modalidades da invenção, o composto de poliálcool 10 de ciclohexano é um composto da fórmula I, II, III ou IV onde R^1 , R^2 , R^3 , R^5 e R^6 são hidroxil, e R^4 é alcoxi, particularmente alcoxi possuindo de cerca de 1 a 6 átomos 15 de carbono, mais particularmente metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, isopropoxi e terc-butoxi, que podem ser substituídos com alquil, halo (por exemplo, flúor), alquil substituído (por exemplo, alquilhalo, haloalquilhalo, alquilhaloalquil), ciano, amino, nitro, ou cicloalquil, mais particularmente CF_3 , CF_3CF_2 , CF_3CH_2 , CH_2NO_2 , CH_2NH_2 , $\text{C}(\text{CH}_2)_3$, ou um cicloalquil de 3 a 4 elementos (por exemplo, 20 ciclopropil). Em modalidades particulares da invenção, R^1 , R^2 , R^3 , R^5 e R^6 são hidroxil e R^4 é $-\text{OR}^{20}$ onde R^{20} é CF_3 , CF_3CF_2 , CF_3CH_2 , CH_2NO_2 , CH_2NH_2 , $\text{C}(\text{CH}_2)_3$, ou ciclopropil. Em uma outra modalidade particular da invenção, R^1 , R^2 , R^3 , R^5 e R^6 são hidroxil e R^4 é metoxi.

Nas modalidades da invenção, o composto de poliálcool 25 de ciclohexano é um composto da fórmula I, II, III ou IV onde R^1 , R^2 , R^4 , R^5 e R^6 são hidroxil, e R^3 é alcoxi, particularmente alcoxi possuindo de cerca de 1 a 6 átomos 30 de carbono, mais particularmente metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, isopropoxi e terc-butoxi, que podem ser

substituídos com alquil, halo (por exemplo, flúor), alquil substituído (por exemplo, alquilhalo, haloalquilhalo, alquilhaloalquil), ciano, amino, nitro, ou cicloalquil, mais particularmente CF_3 , CF_3CF_2 , CF_3CH_2 , CH_2NO_2 , CH_2NH_2 , 5 $\text{C}(\text{CH}_2)_3$, ou um cicloalquil de 3 a 4 elementos (por exemplo, ciclopropil). Em modalidades particulares da invenção, R^1 , R^2 , R^4 , R^5 e R^6 são hidroxil e R^3 é $-\text{OR}^{20}$ onde R^{20} é CF_3 , CF_3CF_2 , CF_3CH_2 , CH_2NO_2 , CH_2NH_2 , $\text{C}(\text{CH}_2)_3$, ou ciclopropil. Em uma outra modalidade particular da invenção, R^1 , R^2 , R^4 , R^5 10 e R^6 são hidroxil e R^3 é metoxi.

Nas modalidades da invenção, o composto de poliálcool de ciclohexano é um composto da fórmula I, II, III ou IV onde R^1 , R^3 , R^4 , R^5 e R^6 são hidroxil, e R^2 é alcoxi, particularmente alcoxi possuindo de cerca de 1 a 6 átomos 15 de carbono, mais particularmente metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, isopropoxi e terc-butoxi, que podem ser substituídos com alquil, halo (por exemplo, flúor), alquil substituído (por exemplo, alquilhalo, haloalquilhalo, alquilhaloalquil), ciano, amino, nitro, ou cicloalquil, mais particularmente CF_3 , CF_3CF_2 , CF_3CH_2 , CH_2NO_2 , CH_2NH_2 , 20 $\text{C}(\text{CH}_2)_3$, ou um cicloalquil de 3 a 4 elementos (por exemplo, ciclopropil). Em modalidades particulares da invenção, R^1 , R^3 , R^4 , R^5 e R^6 são hidroxil e R^2 é $-\text{OR}^{20}$ onde R^{20} é CF_3 , CF_3CF_2 , CF_3CH_2 , CH_2NO_2 , CH_2NH_2 , $\text{C}(\text{CH}_2)_3$, ou ciclopropil. Em 25 uma outra modalidade particular da invenção, R^1 , R^3 , R^4 , R^5 e R^6 são hidroxil e R^2 é metoxi.

Nas modalidades da invenção, o composto de poliálcool de ciclohexano é um composto da fórmula I, II, III ou IV onde R^2 , R^3 , R^4 , R^5 e R^6 são hidroxil, e R^1 é alcoxi, 30 particularmente alcoxi possuindo de cerca de 1 a 6 átomos

de carbono, mais particularmente metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, isopropoxi e terc-butoxi, que podem ser substituídos com alquil, halo (por exemplo, flúor), alquil substituído (por exemplo, alquilhalo, haloalquilhalo, 5 alquilhaloalquil), ciano, amino, nitro, ou cicloalquil, mais particularmente CF_3 , CF_3CF_2 , CF_3CH_2 , CH_2NO_2 , CH_2NH_2 , $\text{C}(\text{CH}_2)_3$, ou um cicloalquil de 3 a 4 elementos (por exemplo, ciclopropil). Em modalidades particulares da invenção, R^2 , R^3 , R^4 , R^5 e R^6 são hidroxil e R^1 é $-\text{OR}^{20}$ onde R^{20} é CF_3 , 10 CF_3CF_2 , CF_3CH_2 , CH_2NO_2 , CH_2NH_2 , $\text{C}(\text{CH}_2)_3$, ou ciclopropil. Em uma outra modalidade particular da invenção, R^2 , R^3 , R^4 , R^5 e R^6 são hidroxil e R^1 é metoxi.

Em modalidades da invenção, o composto de poliálcool de ciclohexano é um composto da fórmula III ou IV onde 15 dois, três, quatro ou cinco de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 ou R^6 são hidroxil e pelo menos um de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , ou R^6 é alcoxi opcionalmente substituído; e o restante de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , ou R^6 se houver são independentemente selecionados a partir de alquil de $\text{C}_1\text{-C}_6$, alquenil de $\text{C}_2\text{-C}_6$, alquinil de $\text{C}_2\text{-C}_6$, alcoxi de $\text{C}_1\text{-C}_6$, alqueniloxi de $\text{C}_2\text{-C}_6$, cicloalquil de $\text{C}_3\text{-C}_{10}$, acil de $\text{C}_1\text{-C}_6$, aciloxi de $\text{C}_1\text{-C}_6$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHR}^7$, $-\text{NR}^7\text{R}^8-$, $=\text{NR}^7$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^7$, $-\text{SH}$, nitro, ciano, halo, haloalquil, haloalcoxi, hidroxialquil, $-\text{CO}_2\text{R}^7$, oxo, $-\text{PO}_3\text{H}$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^7$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{NHR}^7$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^7\text{R}^8$, $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{R}^7$, 25 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NHR}^7$ e $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^7\text{R}^8$ onde R^7 e R^8 são independentemente selecionados a partir de alquil de $\text{C}_1\text{-C}_6$, alquenil de $\text{C}_2\text{-C}_6$, alquinil de $\text{C}_2\text{-C}_6$, cicloalquil de $\text{C}_3\text{-C}_{10}$, cicloalquenil de $\text{C}_4\text{-C}_{10}$, aril de $\text{C}_6\text{-C}_{10}$, aril de $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ -alquil de $\text{C}_1\text{-C}_3$, heteroaril de $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ e heterocíclico de $\text{C}_3\text{-C}_{10}$.

30 Nas modalidades da invenção, o composto de poliálcool

de ciclohexano é um composto da fórmula III ou IV, onde cinco de R¹, R², R³, R⁴, R⁵ ou R⁶ são hidroxil; e um de R¹, R², R³, R⁴, R⁵ ou R⁶ é alcoxi de C₁-C₆; por exemplo, pelo menos um de R¹, R², R³, R⁴, R⁵ ou R⁶ é metoxi.

5 Em modalidades da invenção, o composto de poliálcool de ciclohexano é um composto da fórmula IV onde dois, três ou quatro de R², R³, R⁴, R⁵ ou R⁶ são hidroxil; R¹ é alcoxi opcionalmente substituído; e o restante de R², R³, R⁴, R⁵, ou R⁶ são independentemente selecionado a partir de
10 alquil de C₁-C₆, alquenil de C₂-C₆, alquinil de C₂-C₆, alcoxi de C₁-C₆, alqueniloxi de C₂-C₆, cicloalquil de C₃-C₁₀, acil de C₁-C₆, aciloxi de C₁-C₆, hidroxil, -NH₂, -NHR⁷, -NR⁷R⁸-, =NR⁷, -S(O)₂R⁷, -SH, nitro, ciano, halo, haloalquil, haloalcoxi, hidroxialquil, -CO₂R⁷, oxo, -PO₃H, -
15 NHC(O)R⁷, -C(O)NH₂, -C(O)NHR⁷, -C(O)NR⁷R⁸, -NHS(O)₂R⁷, -S(O)₂NH₂, -S(O)₂NHR⁷ e -S(O)₂NR⁷R⁸ onde R⁷ e R⁸ são independentemente selecionados a partir de alquil de C₁-C₆, alquenil de C₂-C₆, alquinil de C₂-C₆, cicloalquil de C₃-C₁₀, cicloalquenil de C₄-C₁₀, aril de C₆-C₁₀, aril de C₆-C₁₀-alquil
20 de C₁-C₃, heteroaril de C₆-C₁₀ e heterocíclico de C₃-C₁₀.

Em modalidades da invenção, o composto de poliálcool de ciclohexano é um composto da fórmula IV, onde R¹ é alcoxi de C₁-C₆; e R², R³, R⁴, R⁵ e R⁶ são hidroxil; por exemplo, R¹ é metoxi.

25 Nas modalidades da invenção, o composto de poliálcool de ciclohexano é um composto da fórmula I, II, III ou IV onde cinco de R¹, R², R³, R⁴, R⁵ e/ou R⁶ são hidroxil e o outro de R¹, R², R³, R⁴, R⁵ e/ou R⁶ é alcoxi substituído, particularmente alcoxi possuindo de cerca de 1 a 6 átomos
30 de carbono, mais particularmente metoxi, etoxi, propoxi,

butoxi, isopropoxi e terc-butoxi, substituídos com alquil, particularmente alquil de C₁-C₆, mais particularmente alquil de C₁-C₃.

Nas modalidades da invenção, o composto de poliálcool de ciclohexano é um composto da fórmula I, II, III ou IV onde cinco de R¹, R², R³, R⁴, R⁵ e/ou R⁶ são hidroxil e o outro de R¹, R², R³, R⁴, R⁵ e/ou R⁶ é alcoxi, particularmente alcoxi possuindo de cerca de 1 a 6 átomos de carbono, mais particularmente metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, isopropoxi e terc-butoxi, substituídos com halo (por exemplo, flúor, cloro ou bromo) que podem ser substituídos. Em modalidades particulares, cinco de R¹, R², R³, R⁴, R⁵ e/ou R⁶ são hidroxil e o outro de R¹, R², R³, R⁴, R⁵ e/ou R⁶ é fluorometoxi, clorometoxi, trifluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, fluoroetoxi, tetrafluoroetoxi, pentafluoroetoxi ou fluoropropoxi.

Nas modalidades da invenção, o composto de poliálcool de ciclohexano é um composto da fórmula I, II, III ou IV, onde cinco de R¹, R², R³, R⁴, R⁵ ou R⁶ são hidroxil e o outro de R¹, R², R³, R⁴, R⁵ ou R⁶ é um haloalcoxialquil, particularmente fluorometoximetil, clorometoxietil, trifluorometoximetil, difluorometoxietil ou trifluoroetoximetil.

Nas modalidades da invenção, o composto de poliálcool de ciclohexano é um composto da fórmula I, II, III ou IV onde R¹, R², R³, R⁴ e/ou R⁵ são hidroxil e R⁶ é alcoxi substituído, particularmente alcoxi possuindo de cerca de 1 a 6 átomos de carbono, mais particularmente metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, isopropoxi e terc-butoxi, substituídos com alquil, particularmente alquil inferior.

Nas modalidades da invenção, o composto de poliálcool de ciclohexano é um composto da fórmula I, II, III ou IV onde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 e R^6 são hidroxil e R^5 é alcoxi substituído, particularmente alcoxi possuindo de cerca de 1 a 6 átomos de carbono, mais particularmente metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, isopropoxi e terc-butoxi, substituídos com alquil, particularmente alquil inferior, mais particularmente alquil de C_1-C_3 .

Nas modalidades da invenção, o composto de poliálcool de ciclohexano é um composto da fórmula I, II, III ou IV onde R^1 , R^2 , R^3 , R^5 e R^6 são hidroxil e R^4 é alcoxi substituído, particularmente alcoxi possuindo de cerca de 1 a 6 átomos de carbono, mais particularmente metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, isopropoxi e terc-butoxi, substituídos com alquil, particularmente alquil inferior, mais particularmente alquil de C_1-C_3 .

Nas modalidades da invenção, o composto de poliálcool de ciclohexano é um composto da fórmula I, II, III ou IV onde R^1 , R^2 , R^4 , R^5 e R^6 são hidroxil e R^3 é alcoxi substituído, particularmente alcoxi possuindo de cerca de 1 a 6 átomos de carbono, mais particularmente metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, isopropoxi e terc-butoxi, substituídos com alquil, particularmente alquil inferior, mais particularmente alquil de C_1-C_3 .

Nas modalidades da invenção, o composto de poliálcool de ciclohexano é um composto da fórmula I, II, III ou IV onde R^1 , R^3 , R^4 , R^5 e R^6 são hidroxil e R^2 é alcoxi substituído, particularmente alcoxi possuindo de cerca de 1 a 6 átomos de carbono, mais particularmente metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, isopropoxi e terc-butoxi, substituídos com

alquil, particularmente alquil inferior, mais particularmente alquil de C₁-C₃.

Nas modalidades da invenção, o composto de poliálcool de ciclohexano é um composto da fórmula I, II, III ou IV 5 onde R², R³, R⁴, R⁵ e R⁶ são hidroxil e R¹ é alcoxi substituído, particularmente alcoxi possuindo de cerca de 1 a 6 átomos de carbono, mais particularmente metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, isopropoxi e terc-butoxi, substituídos com alquil, particularmente alquil inferior, mais 10 particularmente alquil de C₁-C₃.

Nas modalidades da invenção, o composto de poliálcool de ciclohexano é um composto da fórmula I, II, III ou IV onde R¹, R², R³, R⁴ e R⁵ são hidroxil e R⁶ é alcoxi, particularmente alcoxi possuindo de cerca de 1 a 6 átomos 15 de carbono, mais particularmente metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, isopropoxi e terc-butoxi, substituídos com halo (por exemplo, flúor, cloro ou bromo). Em modalidades particulares, R¹, R², R³, R⁴ e R⁵ são hidroxil e R⁶ é fluorometoxi, clorometoxi, trifluorometoxi, difluorometoxi, 20 trifluoroetoxi, fluoroethoxy, tetrafluoroetoxi, pentafluoroetoxi ou fluoropropoxi.

Nas modalidades da invenção, o composto de poliálcool de ciclohexano é um composto da fórmula I, II, III ou IV onde R¹, R², R³, R⁴ e R⁶ são hidroxil e R⁵ é alcoxi, 25 particularmente alcoxi possuindo de cerca de 1 a 6 átomos de carbono, mais particularmente metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, isopropoxi e terc-butoxi, substituídos com halo (por exemplo, flúor, cloro ou bromo). Em modalidades particulares, R¹, R², R³, R⁴ e R⁶ são hidroxil e R⁵ é 30 fluorometoxi, clorometoxi, trifluorometoxi, difluorometoxi,

trifluoroetoxi, fluoroethoxy, tetrafluoroetoxi,
pentafluoroetoxi ou fluoropropoxi.

Nas modalidades da invenção, o composto de polialcool de ciclohexano é um composto da fórmula I, II, III ou IV 5 onde R^1 , R^2 , R^3 , R^5 e R^6 são hidroxil e R^4 é alcoxi, particularmente alcoxi possuindo de cerca de 1 a 6 átomos de carbono, mais particularmente metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, isopropoxi e terc-butoxi, substituídos com halo (por exemplo, flúor, cloro ou bromo). Em modalidades 10 particulares, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 e R^6 são hidroxil e R^5 é fluorometoxi, clorometoxi, trifluorometoxi, difluorometoxi, trifluoroetoxi, fluoroethoxy, tetrafluoroetoxi, pentafluoroetoxi ou fluoropropoxi.

Nas modalidades da invenção, o composto de polialcool 15 de ciclohexano é um composto da fórmula I, II, III ou IV onde cinco de R^1 , R^2 , R^4 , R^5 e/ou R^6 são hidroxil e R^3 é alcoxi, particularmente alcoxi possuindo de cerca de 1 a 6 átomos de carbono, mais particularmente metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, isopropoxi e terc-butoxi, substituídos com 20 halo (por exemplo, flúor, cloro ou bromo). Em modalidades particulares, R^1 , R^2 , R^4 , R^5 , e R^6 são hidroxil e R^3 é fluorometoxi, clorometoxi, trifluorometoxi, difluorometoxi, trifluoroetoxi, fluoroethoxy, tetrafluoroetoxi, pentafluoroetoxi ou fluoropropoxi.

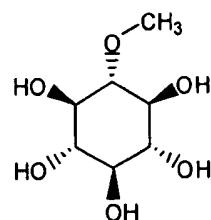
25 Nas modalidades da invenção, o composto de polialcool de ciclohexano é um composto da fórmula I, II, III ou IV onde cinco de R^1 , R^3 , R^4 , R^5 e/ou R^6 são hidroxil e R^2 é alcoxi, particularmente alcoxi possuindo de cerca de 1 a 6 átomos de carbono, mais particularmente metoxi, etoxi, 30 propoxi, butoxi, isopropoxi e terc-butoxi, substituídos com

halo (por exemplo, flúor, cloro ou bromo). Em modalidades particulares, R¹, R³, R⁴, R⁵, e R⁶ são hidroxil e R² é fluorometoxi, clorometoxi, trifluorometoxi, difluorometoxi, trifluoroetoxi, fluoroethoxy, tetrafluoroetoxi, 5 pentafluoroetoxi ou fluoropropoxi.

Nas modalidades da invenção, o composto de poliálcool de ciclohexano é um composto da fórmula I, II, III ou IV onde cinco de R², R³, R⁴, R⁵ e/ou R⁶ são hidroxil e R¹ é alcoxi, particularmente alcoxi possuindo de cerca de 1 a 6 10 átomos de carbono, mais particularmente metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, isopropoxi e terc-butoxi, substituídos com halo (por exemplo, flúor, cloro ou bromo). Em modalidades particulares, R², R³, R⁴, R⁵, e R⁶ são hidroxil e R¹ é fluorometoxi, clorometoxi, trifluorometoxi, difluorometoxi, 15 trifluoroetoxi, fluoroethoxy, tetrafluoroetoxi, pentafluoroetoxi ou fluoropropoxi.

Em modalidades da invenção, o composto de poliálcool de ciclohexano é um metil-scilo-inositol.

20



30

Em modalidades da invenção, o composto de poliálcool de ciclohexano é um composto da fórmula I, II, III ou IV onde um, dois, três, quatro ou cinco de R¹, R², R³, R⁴, R⁵, e/ou R⁶ são hidroxil, o outro de R¹, R², R³, R⁴, R⁵ e/ou R⁶ são independentemente hidrogênio, alquil, alquenil, alquinil, alquíleno, alqueníleno, alcoxi, alqueniloxi, cicloalquil, cicloalquenil, cicloalcoxi, aril, ariloxi, arilalcoxi, aroil, heteroaril, heterocíclico, acil,

aciloxi, sulfoxido, sulfato, sulfonil, sulfenil, sulfonato, sulfinil, amino, imino, azido, tiol, tioalquil, tioalcoxi, tioaril, nitro, ciano, isocianato, halo, seleno, silih, sililoxi, sililtio, carboxil, éster carboxílico, carbonil, 5 carbamoil, ou carboxamida, especialmente alquil, amino, azido, tiol, tioalquil, nitro, tioalcoxi, ciano ou halo, preferivelmente alquil de C₁-C₆, alcoxi de C₁-C₆, acetil, halo, ou éster carboxílico, e pelo menos um de R¹, R², R³, R⁴, R⁵ e/ou R⁶ é um éster carboxílico. Em aspectos da 10 invenção, pelo menos um de R¹, R², R³, R⁴, R⁵ e/ou R⁶ é - C(O)OR¹⁴ onde R¹⁴ é hidrogênio, alquil, alquenil, alquinil, cicloalquil, cicloalquenil, amino, tiol, aril, heteroaril, tioalquil, tioaril, tioalcoxi, ou a anel heterocíclico, que 15 pode ser opcionalmente substituído, particularmente substituído com um alquil substituído com um ou mais de alquil, amino, halo, alquilamino, aril, carboxil, aril, ou a heterocíclico.

Em modalidades da invenção, o composto de polialcool de ciclohexano é um composto da fórmula I, II, III ou IV 20 onde dois de R¹, R², R³, R⁴, R⁵, e/ou R⁶ são hidroxil, o outro de R¹, R², R³, R⁴, R⁵ e/ou R⁶ são independentemente hidrogênio, alquil, alquenil, alquinil, alquieno, alquenieno, alcoxi, alqueniloxi, cicloalquil, cicloalquenil, cicloalcoxi, aril, ariloxi, arilalcoxi, 25 aroil, heteroaril, heterocíclico, acil, aciloxi, sulfoxido, sulfato, sulfonil, sulfenil, sulfonato, sulfinil, amino, imino, azido, tiol, tioalquil, tioalcoxi, tioaril, nitro, ciano, isocianato, halo, seleno, silil, sililoxi, sililtio, carboxil, éster carboxílico, carbonil, carbamoil, ou 30 carboxamida, especialmente alquil, amino, azido, tiol,

tioalquil, nitro, tioalcoxi, ciano ou halo, preferivelmente alquil de C₁-C₆, alcoxi de C₁-C₆, acetil, halo, ou éster carboxílico, e pelo menos um de R¹, R², R³, R⁴, R⁵ e/ou R⁶ é um éster carboxílico.

5 Em modalidades da invenção, o composto de polialcool de ciclohexano é um composto da fórmula I, II, III ou IV onde três de R¹, R², R³, R⁴, R⁵, e/ou R⁶ são hidroxil, o outro de R¹, R², R³, R⁴, R⁵ e/ou R⁶ são independentemente hidrogênio, alquil, alquenil, alquinil, alquíleno, 10 alqueníleno, alcoxi, alqueniloxi, cicloalquil, cicloalquenil, cicloalcoxi, aril, ariloxi, arilalcoxi, aroil, heteroaril, heterocíclico, acil, aciloxi, sulfoxido, sulfato, sulfonil, sulfenil, sulfonato, sulfinil, amino, imino, azido, tiol, tioalquil, tioalcoxi, tioaril, nitro, 15 ciano, isocianato, halo, seleno, silil, sililoxi, sililtio, carboxil, éster carboxílico, carbonil, carbamoil, ou carboxamida, especialmente alquil, amino, azido, tiol, tioalquil, nitro, tioalcoxi, ciano ou halo, preferivelmente alquil de C₁-C₆, alcoxi de C₁-C₆, acetil, halo, ou éster 20 carboxílico, e pelo menos um de R¹, R², R³, R⁴, R⁵ e/ou R⁶ é um éster carboxílico.

Em modalidades da invenção, o composto de polialcool de ciclohexano é um composto da fórmula I, II, III ou IV onde quatro de R¹, R², R³, R⁴, R⁵, e/ou R⁶ são hidroxil, o 25 outro de R¹, R², R³, R⁴, R⁵ e/ou R⁶ são independentemente hidrogênio, alquil, alquenil, alquinil, alquíleno, alqueníleno, alcoxi, alqueniloxi, cicloalquil, cicloalquenil, cicloalcoxi, aril, ariloxi, arilalcoxi, aroil, heteroaril, heterocíclico, acil, aciloxi, sulfoxido, 30 sulfato, sulfonil, sulfenil, sulfonato, sulfinil, amino,

imino, azido, tiol, tioalquil, tioalcoxi, tioaril, nitro, ciano, isocianato, halo, seleno, silil, sililoxi, sililtio, carboxil, éster carboxílico, carbonil, carbamoil, ou carboxamida, especialmente alquil, amino, azido, tiol, 5 tioalquil, nitro, tioalcoxi, ciano ou halo, preferivelmente alquil de C₁-C₆, alcoxi de C₁-C₆, acetil, halo, ou éster carboxílico, e pelo menos um de R¹, R², R³, R⁴, R⁵ e/ou R⁶ é um éster carboxílico.

Nas modalidades da invenção, o composto de poliálcool de ciclohexano é um composto da fórmula I, II, III ou IV, 10 onde cinco de R¹, R², R³, R⁴, R⁵ ou R⁶ são hidroxil e o outro de R¹, R², R³, R⁴, R⁵ ou R⁶ é um éster carboxílico.

Em modalidades da invenção, o composto de poliálcool de ciclohexano é um composto da fórmula I, II, III ou IV, 15 onde pelo menos um de R¹, R², R³, R⁴, R⁵ e/ou R⁶ é -C(O)OR¹⁴ onde R¹⁴ é hidrogênio, alquil, alquenil, alquinil, cicloalquil, cicloalquenil, amino, tiol, aril, heteroaril, tioalquil, tioaril, tioalcoxi, ou a anel heterocíclico, que pode ser opcionalmente substituído, particularmente 20 substituído com um alquil substituído com um ou mais de alquil, amino, halo, alquilamino, aril, carboxil, aril, ou a heterocíclico.

Em modalidades da invenção, o composto de poliálcool de ciclohexano é um composto da fórmula I, II, III ou IV, 25 onde R¹, R², R³, R⁴ e R⁵ são hidroxil e R⁶ é um éster carboxílico. Em aspectos da invenção, R⁶ é -C(O)OR¹⁴ onde R¹⁴ é hidrogênio, alquil, alquenil, alquinil, cicloalquil, cicloalquenil, amino, tiol, aril, heteroaril, tioalquil, tioaril, tioalcoxi, ou a anel heterocíclico, que pode ser 30 opcionalmente substituído, particularmente substituído com

um alquil substituído com um ou mais de alquil, amino, halo, alquilamino, aril, carboxil, aril, ou a heterocíclico.

Em modalidades da invenção, o composto de polialcool de ciclohexano é um composto da fórmula I, II, III ou IV, onde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 e R^6 são hidroxil e R^5 é um éster carboxílico. Em aspectos da invenção, R^5 é $-C(O)OR^{14}$ onde R^{14} é hidrogênio, alquil, alquenil, alquinil, cicloalquil, cicloalquenil, amino, tiol, aril, heteroaril, tioalquil, tioaril, tioalcoxi, ou a anel heterocíclico, que pode ser opcionalmente substituído, particularmente substituído com um alquil substituído com um ou mais de alquil, amino, halo, alquilamino, aril, carboxil, aril, ou a heterocíclico.

Em modalidades da invenção, o composto de polialcool de ciclohexano é um composto da fórmula I, II, III ou IV, onde R^1 , R^2 , R^3 , R^5 e R^6 são hidroxil e R^4 é um éster carboxílico. Em aspectos da invenção, R^4 é $-C(O)OR^{14}$ onde R^{14} é hidrogênio, alquil, alquenil, alquinil, cicloalquil, cicloalquenil, amino, tiol, aril, heteroaril, tioalquil, tioaril, tioalcoxi, ou a anel heterocíclico, que pode ser opcionalmente substituído, particularmente substituído com um alquil substituído com um ou mais de alquil, amino, halo, alquilamino, aril, carboxil, aril, ou a heterocíclico.

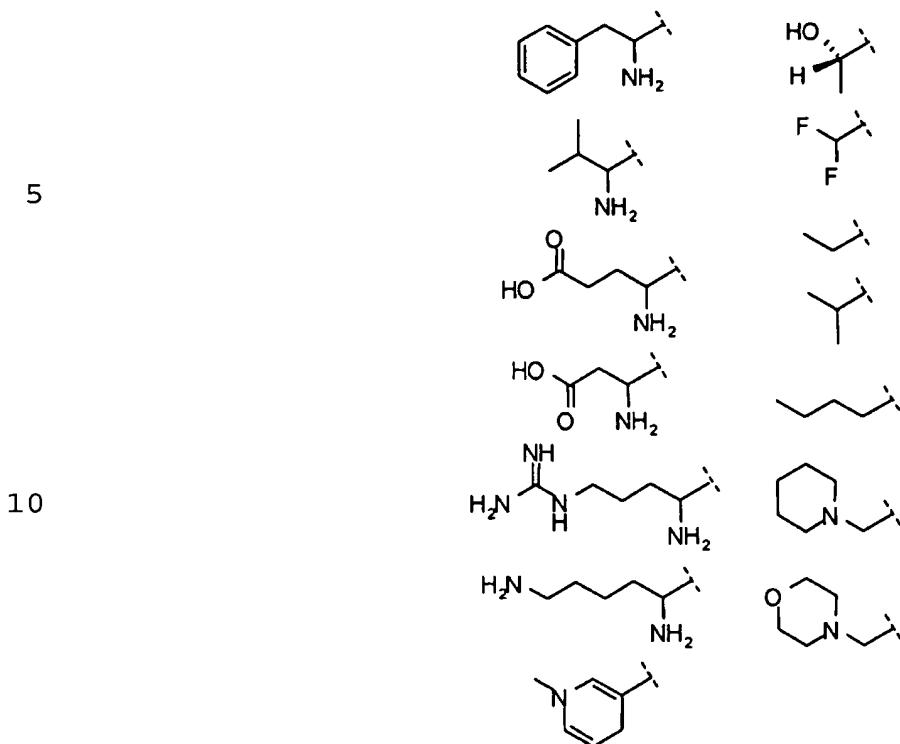
Em modalidades da invenção, o composto de polialcool de ciclohexano é um composto da fórmula I, II, III ou IV, onde R^1 , R^2 , R^4 , R^5 e R^6 são hidroxil e R^3 é um éster carboxílico. Em aspectos da invenção, R^3 é $-C(O)OR^{14}$ onde R^{14} é hidrogênio, alquil, alquenil, alquinil, cicloalquil,

cicloalquenil, amino, tiol, aril, heteroaril, tioalquil, tioaryl, tioalcoxi, ou a anel heterocíclico, que pode ser opcionalmente substituído, particularmente substituído com um alquil substituído com um ou mais de alquil, amino, 5 halo, alquilamino, aril, carboxil, aril, ou a heterocíclico.

Em modalidades da invenção, o composto de polialcool de ciclohexano é um composto da fórmula I, II, III ou IV, onde R¹, R³, R⁴, R⁵ e R⁶ são hidroxil e R² é um éster 10 carboxílico. Em aspectos da invenção, R² é -C(O)OR¹⁴ onde R¹⁴ é hidrogênio, alquil, alquenil, alquinil, cicloalquil, cicloalquenil, amino, tiol, aril, heteroaril, tioalquil, tioaryl, tioalcoxi, ou a anel heterocíclico, que pode ser opcionalmente substituído, particularmente substituído com 15 um alquil substituído com um ou mais de alquil, amino, halo, alquilamino, aril, carboxil, aril, ou a heterocíclico.

Em modalidades da invenção, o composto de polialcool de ciclohexano é um composto da fórmula I, II, III ou IV, 20 onde R², R³, R⁴, R⁵ e R⁶ são hidroxil e R¹ é um éster carboxílico. Em aspectos da invenção, R¹ é -C(O)OR¹⁴ onde R¹⁴ é hidrogênio, alquil, alquenil, alquinil, cicloalquil, cicloalquenil, amino, tiol, aril, heteroaril, tioalquil, tioaryl, tioalcoxi, ou a anel heterocíclico, que pode ser 25 opcionalmente substituído, particularmente substituído com um alquil substituído com um ou mais de alquil, amino, halo, alquilamino, aril, carboxil, aril, ou a heterocíclico. Em modalidades particulares, R¹⁴ é selecionado para fornecer um derivado de aminoácido ou um 30 derivado de éster. Em modalidades preferidas da invenção

R¹⁴ é um do seguinte:



15 Em modalidades da invenção, o composto de polialcool de ciclohexano é um composto da fórmula I, II, III ou IV, onde um, dois ou três de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 e/ou R^6 são, cada um, independentemente:



onde R^3 é alquil, alquenil, alquinil, alquilenos, alquenileno, alcoxi, alqueniloxi, cicloalquil, cicloalquenil, cicloalcoxi, aril, ariloxi, arilalcoxi, 25 aroyl, heteroaril, heterocíclico, acil, aciloxi, sulfoxido, sulfato, sulfonil, sulfenil, sulfonato, sulfinil, amino, imino, azido, tiol, tioalquil, tioalcoxi, tioaril, azido, nitro, ciano, isocianato, halo, seleno, silil, sililoxi, sililtio, carboxil, éster carboxílico, carbonil, carbamoil, 30 ou carboxamida, e o outro de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 e/ou R^6 é

hidroxil.

Em modalidades da invenção, o composto de polialcool de ciclohexano é um composto da fórmula I, II, III ou IV, onde pelo menos um, dois, três ou quatro de R^1 , R^3 , R^4 , R^5 , 5 e/ou R^6 são hidroxil e o outro de R^1 , R^3 , R^4 , R^5 e/ou R^6 são alquil, halo, alcoxi, sulfonil, sulfinil, tiol, tioalquil, tioalcoxi, carboxil, particularmente alquil de C_1-C_6 , alcoxi de C_1-C_6 , ou halo.

Nas modalidades da invenção, o composto de polialcool 10 de ciclohexano é um composto da fórmula I, II, III ou IV onde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 e/ou R^6 é, cada um, independentemente $-CH_3$, $-OCH_3$, F , N_3 , NH_2 , SH , NO_2 , CF_3 , OCF_3 , SeH , Cl , Br , I ou CN , com a condição de que quatro ou cinco de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 e/ou R^6 é hidroxil.

Nas modalidades da invenção, o composto de polialcool 15 de ciclohexano é um composto da fórmula I, II, III ou IV, onde cinco de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 ou R^6 são hidroxil e um de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 ou R^6 , e mais particularmente R^2 ou R^3 , é selecionado a partir do grupo consistindo de $-CH_3$, $-OCH_3$, 20 CF_3 , F , SeH , Cl , Br , I e CN .

Nas modalidades da invenção, o composto de polialcool de ciclohexano é um composto da fórmula I, II, III ou IV, onde quatro de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 ou R^6 são hidroxil e dois de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 ou R^6 são selecionados a partir do 25 grupo consistindo de $-CH_3$, $-OCH_3$, CF_3 , $-NO_2$, SH , SeH , Cl , Br , I e CN .

Nas modalidades da invenção, o composto de polialcool de ciclohexano é um composto da fórmula III ou IV, onde quatro de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 ou R^6 são hidroxil; e um de R^1 , 30 R^2 , R^3 , R^4 , R^5 ou R^6 é, cada um, independentemente

selecionado a partir do grupo consistindo de CH_3 , OCH_3 , NO_2 , CF_3 , OCF_3 , F , Cl , Br , I e CN .

Nas modalidades da invenção, o composto de poliálcool de ciclohexano é um composto da fórmula III ou IV, onde 5 cinco de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 ou R^6 são hidroxil; e um de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 ou R^6 é selecionado a partir do grupo consistindo de CH_3 , OCH_3 , NO_2 , CF_3 , OCF_3 , F , Cl , Br , I e CN .

Nas modalidades da invenção, o composto de poliálcool de ciclohexano é um composto da fórmula I, II, III ou IV, 10 onde quatro de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 ou R^6 são hidroxil e os outros dois de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 ou R^6 são alquil inferior, especialmente metil, etil, butil ou propil, preferivelmente metil.

Nas modalidades da invenção, o composto de poliálcool 15 de ciclohexano é um composto da fórmula I, II, III ou IV, onde quatro de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 ou R^6 são hidroxil e os outros dois de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 ou R^6 são cicloalquil inferior, especialmente ciclopropil, ciclobutil e ciclopentil.

20 Em modalidades da invenção, o composto de poliálcool de ciclohexano é um composto da fórmula I, II, III ou IV onde dois, três, quatro ou cinco de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , e/ou R^6 são hidroxil, o outro de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 e/ou R^6 são independentemente hidrogênio, alquil, alquenil, alquinil, 25 alquíleno, alqueníleno, alcoxi, alqueniloxi, cicloalquil, cicloalquenil, cicloalcoxi, aril, ariloxi, arilalcoxi, aroil, heteroaril, heterocíclico, acil, aciloxi, sulfoxido, sulfato, sulfonil, sulfenil, sulfonato, sulfinil, amino, imino, azido, tiol, tioalquil, tioalcoxi, tioaril, nitro, 30 ciano, isocianato, halo, seleno, silil, siloxi, sililtio,

carboxil, éster carboxílico, carbonil, carbamoil, ou carboxamida, especialmente alquil, amino, azido, tiol, tioalquil, nitro, tioalcoxi, ciano ou halo, preferivelmente alquil de C₁-C₆, alcoxi de C₁-C₆, acetil, halo, ou éster carboxílico, e pelo menos um de R¹, R², R³, R⁴, R⁵ e/ou R⁶ é halo, particularmente flúor, cloro ou bromo, mais particularmente cloro.

Em modalidades da invenção, o composto de poliálcool de ciclohexano é um composto da fórmula I, II, III ou IV onde dois de R¹, R², R³, R⁴, R⁵, e/ou R⁶ são hidroxil, o outro de R¹, R², R³, R⁴, R⁵ e/ou R⁶ são independentemente hidrogênio, alquil, alquenil, alquinil, alquíleno, alqueníleno, alcoxi, alqueniloxi, cicloalquil, cicloalquenil, cicloalcoxi, aril, ariloxi, arilalcoxi, aroil, heteroaril, heterocíclico, acil, aciloxi, sulfoxido, sulfato, sulfonil, sulfenil, sulfonato, sulfinil, amino, imino, azido, tiol, tioalquil, tioalcoxi, tioaril, nitro, ciano, isocianato, halo, seleno, silil, sililoxi, sililtio, carboxil, éster carboxílico, carbonil, carbamoil, ou carboxamida, especialmente alquil, amino, azido, tiol, tioalquil, nitro, tioalcoxi, ciano ou halo, preferivelmente alquil de C₁-C₆, alcoxi de C₁-C₆, acetil, halo, ou éster carboxílico, e pelo menos um de R¹, R², R³, R⁴, R⁵ e/ou R⁶ é halo, particularmente flúor, cloro ou bromo, mais particularmente cloro.

Em modalidades da invenção, o composto de poliálcool de ciclohexano é um composto da fórmula I, II, III ou IV onde três de R¹, R², R³, R⁴, R⁵, e/ou R⁶ são hidroxil, o outro de R¹, R², R³, R⁴, R⁵ e/ou R⁶ são independentemente hidrogênio, alquil, alquenil, alquinil, alquíleno,

alquenileno, alcoxi, alqueniloxi, cicloalquil, cicloalquenil, cicloalcoxi, aril, ariloxi, arilalcoxi, aroil, heteroaril, heterocíclico, acil, aciloxi, sulfoxido, sulfato, sulfonil, sulfenil, sulfonato, sulfinil, amino, 5 imino, azido, tiol, tioalquil, tioalcoxi, tioaril, nitro, ciano, isocianato, halo, seleno, silil, sililoxi, sililtio, carboxil, éster carboxílico, carbonil, carbamoil, ou carboxamida, especialmente alquil, amino, azido, tiol, tioalquil, nitro, tioalcoxi, ciano ou halo, preferivelmente 10 alquil de C₁-C₆, alcoxi de C₁-C₆, acetil, halo, ou éster carboxílico, e pelo menos um de R¹, R², R³, R⁴, R⁵ e/ou R⁶ é halo, particularmente flúor, cloro ou bromo, mais particularmente cloro.

Em modalidades da invenção, o composto de polialcool de ciclohexano é um composto da fórmula I, II, III ou IV onde quatro de R¹, R², R³, R⁴, R⁵, e/ou R⁶ são hidroxil, o outro de R¹, R², R³, R⁴, R⁵ e/ou R⁶ são independentemente hidrogênio, alquil, alquenil, alquinil, alquileno, alquenileno, alcoxi, alqueniloxi, cicloalquil, 15 cicloalquenil, cicloalcoxi, aril, ariloxi, arilalcoxi, aroil, heteroaril, heterocíclico, acil, aciloxi, sulfoxido, sulfato, sulfonil, sulfenil, sulfonato, sulfinil, amino, imino, azido, tiol, tioalquil, tioalcoxi, tioaril, nitro, ciano, isocianato, halo, seleno, silil, sililoxi, sililtio, 20 carboxil, éster carboxílico, carbonil, carbamoil, ou carboxamida, especialmente alquil, amino, azido, tiol, tioalquil, nitro, tioalcoxi, ciano ou halo, preferivelmente alquil de C₁-C₆, alcoxi de C₁-C₆, acetil, halo, ou éster carboxílico, e pelo menos um de R¹, R², R³, R⁴, R⁵ ou R⁶ é 25 halo, particularmente flúor, cloro ou bromo, mais 30

particularmente cloro.

Em modalidades da invenção, o composto de polialcool de ciclohexano é um composto da fórmula III ou IV onde dois, três, quatro ou cinco de R¹, R², R³, R⁴, R⁵ ou R⁶ são hidroxil e pelo menos um de R¹, R², R³, R⁴, R⁵, ou R⁶ é halo; e o restante de R¹, R², R³, R⁴, R⁵, ou R⁶ se houver são independentemente selecionados a partir de alquil de C₁-C₆, alquenil de C₂-C₆, alquinil de C₂-C₆, alcoxi de C₁-C₆, alqueniloxi de C₂-C₆, cicloalquil de C₃-C₁₀, acil de C₁-C₆, 10 aciloxi de C₁-C₆, -NH₂, -NHR⁷, -NR⁷R⁸-, =NR⁷, -S(O)₂R⁷, -SH, nitro, ciano, halo, haloalquil, haloalcoxi, hidroxialquil, -CO₂R⁷, oxo, -PO₃H, -NHC(O)R⁷, -C(O)NH₂, -C(O)NHR⁷, -C(O)NR⁷R⁸, -NHS(O)₂R⁷, -S(O)₂NH₂, -S(O)₂NHR⁷ e -S(O)₂NR⁷R⁸ onde R⁷ e R⁸ são independentemente selecionados a partir de 15 alquil de C₁-C₆, alquenil de C₂-C₆, alquinil de C₂-C₆, cicloalquil de C₃-C₁₀, cicloalquenil de C₄-C₁₀, aril de C₆-C₁₀, aril de C₆-C₁₀-alquil de C₁-C₃, heteroaril de C₆-C₁₀ e heterocíclico de C₃-C₁₀.

Em ainda um outro aspecto da invenção, o composto de 20 polialcool de ciclohexano é um composto da fórmula III ou IV onde quatro de R¹, R², R³, R⁴, R⁵ ou R⁶ são hidroxil e um de R¹, R², R³, R⁴, R⁵, ou R⁶ é halo, e um de R¹, R², R³, R⁴, R⁵ ou R⁶ é selecionado a partir de alquil de C₁-C₆, alquenil de C₂-C₆, alquinil de C₂-C₆, alcoxi de C₁-C₆, 25 alqueniloxi de C₂-C₆, cicloalquil de C₃-C₁₀, acil de C₁-C₆, aciloxi de C₁-C₆, hidroxil, -NH₂, -NHR⁷, -NR⁷R⁸-, =NR⁷, -S(O)₂R⁷, -SH, nitro, ciano, halo, haloalquil, haloalcoxi, hidroxialquil, -Si(RP^{7P})₂B_{3B}, -CO₂R⁷, oxo, -PO₃H, -NHC(O)R⁷, -C(O)NH₂, -C(O)NHR⁷, -C(O)NR⁷R⁸, -NHS(O)₂R⁷, -S(O)₂NH₂, -S(O)₂NHR⁷ e -S(O)₂NR⁷R⁸, onde R⁷ e R⁸ são independentemente 30

selecionados a partir de alquil de C₁-C₆, alquenil de C₂-C₆, alquinil de C₂-C₆, cicloalquil de C₃-C₁₀, cicloalquenil de C₄-C₁₀, aril de C₆-C₁₀, aril de C₆-C₁₀-alquil de C₁-C₃, heteroaril de C₆-C₁₀ e heterocíclico de C₃-C₁₀, e pelo menos 5 um de R¹, R², R³, R⁴, R⁵ ou R⁶ é halo.

Nas modalidades da invenção, o composto de poliálcool de ciclohexano é um composto da fórmula I, II, III ou IV, onde cinco de R¹, R², R³, R⁴, R⁵ e/ou R⁶ são hidroxil e o outro de R¹, R², R³, R⁴, R⁵ e/ou R⁶ é halo, particularmente 10 flúor, cloro ou bromo mais particularmente cloro.

Em modalidades da invenção, o composto de poliálcool de ciclohexano é um composto da fórmula I, II, III ou IV, onde R¹, R², R³, R⁴ e R⁵ são hidroxil e R⁶ é halo, particularmente flúor, cloro ou bromo, mais particularmente 15 cloro. Em uma modalidade particular da invenção, R¹, R², R³, R⁴ e R⁵ são hidroxil e R⁶ é cloro.

Em modalidades da invenção, o composto de poliálcool de ciclohexano é um composto da fórmula I, II, III ou IV, onde R¹, R², R³, R⁴ e R⁶ são hidroxil e R⁵ é halo, particularmente flúor, cloro ou bromo, mais particularmente 20 cloro. Em uma modalidade particular da invenção, R¹, R², R³, R⁴ e R⁶ são hidroxil e R⁵ é cloro.

Em modalidades da invenção, o composto de poliálcool de ciclohexano é um composto da fórmula I, II, III ou IV, 25 onde R¹, R², R³, R⁵ e R⁶ são hidroxil e R⁴ é halo, particularmente flúor, cloro ou bromo, mais particularmente cloro. Em uma modalidade particular da invenção, R¹, R², R³, R⁵ e R⁶ são hidroxil e R⁴ é cloro.

Em modalidades da invenção, o composto de poliálcool 30 de ciclohexano é um composto da fórmula I, II, III ou IV,

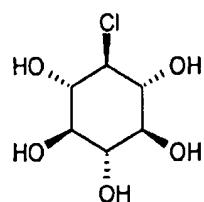
onde R^1 , R^2 , R^4 , R^5 e R^6 são hidroxil e R^3 é halo, particularmente flúor, cloro ou bromo, mais particularmente cloro. Em uma modalidade particular da invenção, R^1 , R^2 , R^4 , R^5 e R^6 são hidroxil e R^3 é cloro.

5 Em modalidades da invenção, o composto de poliálcool de ciclohexano é um composto da fórmula I, II, III ou IV, onde R^1 , R^3 , R^4 , R^5 e R^6 são hidroxil e R^2 é halo, particularmente flúor, cloro ou bromo, mais particularmente cloro. Em uma modalidade particular da invenção, R^1 , R^3 , R^4 , R^5 e R^6 são hidroxil e R^2 é cloro.

10 Em modalidades da invenção, o composto de poliálcool de ciclohexano é um composto da fórmula I, II, III ou IV, onde R^2 , R^3 , R^4 , R^5 e R^6 são hidroxil e R^1 é halo, particularmente flúor, cloro ou bromo, mais particularmente cloro. Em uma modalidade particular da invenção, R^2 , R^3 , R^4 , R^5 e R^6 são hidroxil e R^1 é cloro.

15 Em modalidades da invenção, o composto de poliálcool de ciclohexano é um 1-cloro-1-desoxi-scilo-inositol.

20



25 Os compostos de poliálcool de ciclohexano utilizados na invenção podem ser preparados usando-se reações e métodos geralmente conhecidos daqueles habilitados na técnica, possuindo relação com o conhecimento e a divulgação deste pedido. As reações são executadas em um solventepropriado aos reagentes e materiais usados e adequados para as reações que estão sendo efetuadas. Será 30 compreendido por aqueles habilitados na técnica da síntese

orgânica que a funcionalidade presente nos compostos deve ser consistente com as etapas de reação propostas. Isto irá algumas vezes requerer modificação da ordem das etapas sintéticas ou seleção de um esquema de processo particular 5 sobre um outro a fim de se obter um composto desejado da invenção. Será também reconhecido que uma outra consideração importante no desenvolvimento de uma rota sintética é a seleção dos grupos protetores usados para a proteção dos grupos funcionais reativos presentes nos 10 compostos descritos nesta invenção. Uma contage oficial descrevendo quantas alternativas há aos habilitados na técnica está em Greene and Wuts (Protective Groups In Organic Synthesis, Wiley and Sons, 1991).

Os materiais iniciais e reagentes usados na preparação 15 dos compostos de polialcool de ciclohexano ou estão disponíveis a partir de fornecedores comerciais tais como Aldrich Chemical Company (Milwaukee, WI), Bachem (Torrance, Calif.), Sigma (St. Louis, Mo.), ou Lancaster Synthesis Inc. (Windham, N.H.) ou são preparados por métodos bem 20 conhecidos daqueles habilitados na técnica, seguindo procedimentos descritos em tais referências como Fieser e Fieser's Reagents for Organic Synthesis, vols. 1-17, John Wiley e Sons, New York, N.Y., 1991; Rodd's Chemistry of Carbon Compounds, vols. 1-5 e supps., Elsevier Science 25 Publishers, 1989; Organic Reactions, vols. 1-40, John Wiley and Sons, New York, N.Y., 1991; March J.: Advanced Organic Chemistry, 4th ed., John Wiley and Sons, New York, N.Y.; and Larock; Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers, New York, 1989.

30 Os materiais iniciais, intermediários, e compostos de

poliálcool de ciclohexano podem ser isolados e purificados usando-se técnicas convencionais, tais como precipitação, filtração, destilação, cristalização, cromatografia e etc. O composto pode ser caracterizado usando-se métodos convencionais, incluindo constantes físicas e métodos espectroscópicos, particularmente HPLC.

O compostos de poliálcool de ciclohexano que são básicos na natureza podem forma uma ampla variedade de sais diferentes com vários ácidos inorgânicos e orgânicos. Na prática, é desejável isolar primeiro um composto de poliálcool de ciclohexano da mistura reacional como um sal farmaceuticamente inaceitável e então converter o último ao composto de base livre pelo tratamento com um reagente alcalino e converter subsequentemente a base livre em um sal de adição de ácido farmaceuticamente aceitável. Os sais de adição de ácido dos compostos de base são facilmente preparados pelo tratamento do composto de base com uma quantidade substancialmente equivalente do mineral escolhido ou ácido orgânico em um meio de solvente aquoso ou em um solvente orgânico adequado tal como metanol ou etanol. Sob evaporação cuidadosa do solvente, o sal sólido desejado é obtido.

Os compostos de poliálcool de ciclohexano que são de natureza ácida são capazes de formar sais de base com vários cátions farmacologicamente aceitáveis. Estes sais podem ser preparados por técnicas convencionais tratando-se os compostos ácido correspondentes cim uma solução aquosa contendo os cátions farmacologicamente desejados e então evaporando-se a solução resultante à secura, preferivelmente sob pressão reduzida. Alternativamente,

eles podem ser preparados misturando-se soluções alcanólicas inferiores dos compostos ácidos e o alcóxido de metal alcalino desejado junto e então evaporando-se a solução resultante à secura da mesma maneira como antes. Em 5 qualquer caso, as quantidades estequiométricas dos reagentes são tipicamente empregadas para assegurar a totalidade da reação e rendimentos de produto máximos.

Os compostos de poliálcool de scilo-ciclohexano podem ser preparados usando-se processos convencionais ou eles 10 podem ser obtidos a partir de fontes comerciais. Por exemplo, os compostos de poliálcool de scilo-ciclohexano podem ser preparados usando-se processos químicos e/ou microbianos. Em aspectos da invenção, um scilo-inositol é produzido usando-se etapas de processo descritas por M. 15 Sarmah e Shashidhar, M., Carbohydrate Research, 2003, 338, 999-100, Husson, C, e outros, Carbohydrate Research 307 (1998) 163-165; Anderson R. e E.S. Wallis, J. American Chemical Society (US), 1948, 70:2931-2935; Weissbach, A., J Org Chem (US), 1958, 23:329-330; Chung, S. K. e outros, 20 Bioorg Med Chem. 1999, 7(11):2577-89; ou Kiely D.E., e Fletcher, H.G., J. American Chemical Society (US) 1968, 90:3289-3290; descrito em JP09-140388, DE 3,405,663 (Merck Patent GMBH), JP04-126075, JP05-192163 ou WO06109479, ou descrito em WO0503577, US20060240534, EP1674578, JP9140388, 25 JP09140388, JP02-184912, JP03-102492 (Hokko Chemical Industries). Em aspectos particulares das composições e métodos da invenção, um scilo-inositol é preparado usando-se as etapas de processo químicos descritas em Husson, C, e outros, Carbohydrate Research 307 (1998) 163-165. Em outros 30 aspectos das composições e métodos da invenção, um scilo-

inositol é preparados usando-se etapas de processo microbiano similar àqueles descritos em WO05035774 (EP1674578 and US20060240534) JP2003102492, or JP09140388 (Hokko Chemical Industries). Derivados podem ser produzidos 5 introduzindo-se em um scilo-ciclohexanohexol usando-se métodos bem conhecidos àqueles habilitados na técnica.

Em aspectos da invenção, um epi-inositol pode ser preparado usando-se processos aquímicos e/ou microbianos. Por exemplo, um epi-inositol por ser preparado pelos 10 processos descritos por V. Pistara (Tetrahedron Letters 41, 3253, 2000), Magasanik B., e Chargaff E. (J Biol Chem, 1948, 174:173188), Patente U. S. de número 7.157.268, ou no Pedido Publicado PCT de No. WO0075355. Os derivados podem ser produzidos introduzindo-se substituintes em um 15 Derivatives may be produced by introducing substituents epi-inositol usando-se métodos bem conhecidos daqueles habilitados na técnica. Um composto de polialcool de ciclohexano pode compreender adicionalmente um veículo, incluindo, sem limitação um ou mais de um polímero, 20 carboidrato, peptídeo ou derivado deste. Um veículo pode ser substituído com substituintes descritos aqui incluindo sem limitação um ou mais grupos alquil, amino, nitro, halogênio, tiol, tioalquil, sulfato, sulfonil, sulfenil, sulfinil, sulfóxido, hidroxil. Um veículo pode ser 25 diretamente ou indiretamente ligado de forma covalente a um composto da invenção. Em aspectos da invenção, o veículo é um aminoácido incluindo alanina, glicina, prolina, metionina, serina, treonina ou asparagina. Em outros aspectos, o veículo é um peptídeo incluindo alanil-alanil, 30 prolil-metionil ou glicil-glicil.

Um veículo também inclui um molécula que tem como alvo um composto da invenção a um tecido ou órgão particular. Particularmente, um veículo pode facilitar ou melhorar o transporte de um composto da invenção ao cérebro ou por 5 transporte ativo ou passivo.

Um "polímero" conforme aqui usado refere-se a moléculas compreendendo duas ou mais subunidades de monômero que podem ser subunidades repetidas idênticas ou subunidades repetidas diferentes. Um monômero geralmente 10 comprehende uma molécula de baixo peso molecular de estrutura simples contendo carbono. Os polímeros podem ser opcionalmente substituídos. Exemplos de polímeros que podem ser usados na presente invenção são vinil, acil, estireno, polímeros derivados de carboidrato, polietileno glicol 15 (PEG), polioxietileno, polimetileno glicol, politrimetileno glicóis, polivinilpirrolidona, polímeros em bloco de polioxietileno-polioxipropileno e copolímeros, sais e derivados destes. Em aspectos particulares da invenção, o polímero é o ácido poli(2-acrilamido-2-metil-1- 20 propanossulfônico); ácido poli(2-acrilamido-2-metil-1- propanossulfônico-coacrilonitrila, ácido polo(2-acrolamido- 25 2-metol-1- propanossulfônico-co-estireno), ácido poli(vinilsulfônico); ácido poli(sódio 4- estirenossulfônico); e sulfatos e derivados sulfonatos destes; ácido poli(acrílico), poli(metilacrilato), poli(metil metacrilato) e álcool polivinílico.

Um "carboidrato" conforme aqui usado refere-se a um polihidroxialdeído ou polihidroxicetona e derivados destes. Os carboidratos mais simples são monossacarídeos, que são 30 aldeídos pequenos de cadeia linear e cetonas com muitos

grupos hidroxil adicionados, freqüentemente um em cada carbono exceto no grupo funcional. Exemplos de monossacarídeos incluem eritrose, arabinose, aloose, glicose, manose, treose, xilose, gulose, idose, galactose, 5 talose, aldohexose, frutose, ceto hexose, ribose e aldopentose. Outros carboidratos são compostos de unidades de monossacarídeo, incluindo dissacarídeos, oligossacarídeos ou polissacarídeos, dependendo do número de unidades de monossacarídeos. Dissacarídeos são compostos 10 de duas unidades de monossacarídeo unidas por uma ligação glicosídica covalente. Exemplos de dissacarídeos são sacarose, lactose e maltose. Os oligossacarídeos e polissacarídeos são compostos de cadeias mais longas de unidades de monossacarídeo ligadas juntas por ligações 15 glicosídicas. Os oligossacarídeos geralmente contém entre 3 e 9 unidades de monossacarídeo e os polissacarídeos contém mais de 10 unidades de monossacarídeo. Um grupo de carboidrato pode ser substituído a um, dois, três ou quatro posições, que não a posição de ligação a um composto da 20 fórmula I, II, III ou IV. Por exemplo, um carboidrato pode ser substituído com um ou mais grupos alquil, amino, nitro, halo, tiol, carbonil ou hidroxil, que são opcionalmente substituídos. Carboidratos substituídos ilustrativos são glicosamina ou galactosamina.

25 Em aspectos da invenção, o carboidrato é um açúcar, particularmente uma hexose ou pentose e pode ser uma aldose ou uma cetose. Um açúcar pode ser um elemento da série D ou L e pode incluir amino açúcares, desoxi açúcares e seus derivados de ácido urônico. Nas modalidades da invenção 30 onde o carboidrato é uma hexose, a hexose é selecionada a

partir do grupo consistindo de glicose, galactose ou manose, ou resíduos de açúcar de hexose substituída tais como resíduo de amino açúcar tal como hexosamina, galactosamina, glicosamina, particularmente D-glicosamina 5 (1-amino-2-desoxi-D-glicose) ou D-galactosamina (2-amino-2-desoxi-D-galactose). Açúcares de pentose adequados incluem arabinose, fucose e ribose.

O termo "carboidrato" também inclui glicoproteínas tais como lecitinas (por exemplo, conconavalina A, 10 aglutinina de germe de trigo, aglutinina de amendoim, seromucóide e orosomucóide) e glicolipídios tais como cerebrosida e gangliosida.

Um "peptídeo" para uso como um veículo na prática da presente invenção inclui um, dois, três, quatro ou cinco ou 15 mais aminoácidos covalentemente ligados através de uma ligação de peptídeo. Um peptídeo pode compreender um ou mais aminoácidos que ocorrem naturalmente e análogos, derivados e congêneros destes. Um peptídeo pode ser modificado para aumentar sua estabilidade, 20 biodisponibilidade, solubilidade, etc. "Análogo de peptídeo" e "derivado de peptídeo" como usados aqui incluem moléculas que imitam a estrutura aquímica de um peptídeo e retém as propriedades funcionais do peptídeo. Em aspectos da invenção, o veículo é um aminoácido incluindo alanina, 25 glicina, prolina, metionina, serina, treonina, histidina ou asparagina. Em outros aspectos, o veículo é um peptídeo tal como alanil-alanil, prolij-metionil ou glicil-glicil. Em ainda outros aspectos, o veículo é um polipeptídeo tal como albumina, antitripsina, macroglobulina, haptoglobina, 30 ceruloplasmina, transferrina, α- ou β-lipoproteína, β- ou

γ -globulina ou fibrinogênio.

Métodos para projetar análogos de peptídeo, derivados e imitações são conhecidos na técnica. Por exemplo, veja Farmer, P. S. em Drug Design (E. J. Ariens, ed.) Academic Press, New York, 1980, vol. 10, páginas 119-143; Ball, J. B. e Alewood, P. F. (1990) J Mol. Recognition 3:55; Morgan, B. A. e Gainor, J. A. (1989) Ann. Rep. Med. Chem. 24:243; e Freidinger, R. M. (1989) Trends Pharmacol. Sci. 10:270. Veja também Sawyer, T. K. (1995) "Peptidomimetic Design and Chemical Approaches to Peptide Metabolism" em Taylor, M. D. e Amidon, G. L. (eds.) Peptide-Based Drug Design: Controlling Transport e Metabolism, capítulo 17; Smith, A. B. 3º e outros (1995) J. Am. Chem. Soc. 117:11113-11123; Smith, A. B. 3º e outros (1994) J. Am. Chem. Soc. 116:9947-9962; and Hirschman, R. e outros (1993) J. Am. Chem. Soc. 115:12550-12568.

Exemplos de análogos de peptídeo, derivados e peptidomiméticos incluem peptídeos substituídos com uma ou mais moléculas de benzodiazepina (ver, por exemplo, James, G. L. e outros (1993) Science 260:1937-1942), peptídeos com ligações de amida metiladas e peptídeos "retro-inverso" (ver, Patente U. S. de número 4.522.752 por Sisto).

Exemplos de derivados de peptídeo incluem peptídeos em que uma cadeia lateral de aminoácido, a cadeia principal do peptídeo, ou a terminação amino- ou carboxi- foram derivatizadas (por exemplo, compostos peptídicos com ligações de amida metiladas).

O termo mimético e particularmente, peptidomimético, é objetivado para incluir isósteres. O termo "isóstere" refere-se a uma estrutura química que pode ser substituída

por uma segunda estrutura química porque a conformação estérica da primeira estrutura ajusta-se a um sítio de ligação específico para a segunda estrutura. O termo inclui especificamente as modificações da cadeia principal do 5 peptídeo (isto é, miméticos da ligação de amida) bem conhecidas daqueles habilitados na técnica. Tais modificações incluem modificações do nitrogênio da amida, do carbono alfa, do carbonil da amida, substituição completa da ligação de amida, extensões, deleções ou 10 entrecruzamento da cadeia principal. Outros exemplos de isósteres incluem peptídeos substituídos com uma ou mais moléculas de benzodiazepina (ver, por exemplo, James, G. L. e outros (1993) *Science* 260:1937-1942).

Outras modificações possíveis incluem uma substituição 15 de N-alquil (ou aril) ([CONR]), entrecruzamento da cadeia principal para construir lactamas e outras estruturas cíclicas, substituição de todos os D-aminoácidos por todos ao L-aminoácidos dentro do composto (compostos "inversos") ou incorporação de aminoácido retro-inverso ([NHCO]). Por 20 "inverso" quer-se dizer substituir L-aminoácidos de uma seqüência com D-aminoácidos, e por "retro-inverso" ou "enâncio-retro" quer-se dizer reverter a seqüência dos aminoácidos ("retro") e substituir os L-aminoácidos por D-aminoácidos. Por exemplo, se o peptídeo de origem é Thr- 25 Ala-Tyr, a forma modificada retro é Tyr-Ala-Thr, a forma inversa é thr-ala-tyr, e a forma retro-inversa é tyr-ala-thr (letras minúsculas refere-se a D-aminoácidos). Comparado ao peptídeo de origem, um peptídeo retro-inverso possui uma cadeia principal reversa enquanto retém 30 substancialmente a conformação espacial original das

cadeias laterais, resultando em um isômero retro-inverso com uma topologia que lembra muito o peptídeo de origem. Ver Goodman e outros "Perspectives in Peptide Chemistry", páginas 283-294 (1981). Ver também Patente U. S. de número 5 4.522.752 por Sisto para descrição adicional dos peptídeos "retro-inversos".

Um peptídeo pode ser ligada a um composto da invenção através de um grupo funcional na cadeia lateral de certos aminoácidos (por exemplo, serina) ou outros grupos funcionais adequados. Em modalidades da invenção, o veículo pode compreender quatro ou mais aminoácidos com grupos ligados a três ou mais aminoácidos através de grupos funcionais em cadeias laterais. Em uma outra modalidade, o veículo é um aminoácido, particularmente um derivado 15 sulfonato de um aminoácido, por exemplo, ácido cisteico.

"Condições e/ou doenças", "condição(ões)" e "doença(s)" são usados de forma intercambiável aqui e incluem uma condição caracterizada por dobramento ou agregação anormal de proteína ou formação, deposição, 20 acúmulo ou permanência de amilóide anormal, ou interações amilóide-lipídeo. Em alguns aspectos, o termo inclui condições caracterizadas por dobramento ou agregação anormal de proteína ou formação, deposição, acúmulo ou permanência de amilóide. Em aspectos 25 particulares, a doença é uma condição do sistema nervoso central ou periférico ou órgão sistêmico. Em aspectos mais particulares, os termos incluem condições associadas com a formação, deposição, acúmulo ou permanência de amilóide e fibrilas de amilóide, compreendendo uma proteína amilóide 30 compreendendo ou selecionada a partir do grupo consistindo

de amilóide A β , amilóide AA, amilóide AL, amilóide IAPP amyloid, amilóide PrP, amilóide α_2 -microglobulina, transtiretina, prealbumina e procalcitonina, especialmente amilóide A β e amilóide IAPP. Uma condição e/ou doença pode 5 ser uma condição onde é desejável dissociar as proteínas agregadas de forma anormal e/ou dissolver ou romper a amilóide ou fibrila de amilóide pré-formada ou pré-depositada.

Em certos aspectos da invenção, a doença é uma 10 amiloidose. "Amiloidose" refere-se a um grupo diverso de doenças de origem adquirida ou hereditária e caracterizada pelo acúmulo de um dos vários tipos diferentes de fibrilas de proteína com propriedades similares chamadas de amilóide. Amilóide pode acumular em um único órgão ou pode 15 ser dispersada através do corpo. A doença pode causar problemas sérios nas áreas afetadas, que pode o coração, cérebro, rins e trato digestivo. A composição fibrilar dos depósitos de amilóide é uma característica identificadora para várias doenças relacionadas a amilóide. Depósitos 20 intracerebrais e cerebrovasculares compostos principalmente de fibrilas de peptídeo beta amilóide (β AP) são característicos de doença de Alzheimer (tanto a forma familiar quanto a esporádica); peptídeo de proteína amilóide de ilhota (IAPP; amilina) é característico das 25 fibrilas em depósitos amilóides de célula de ilhota pancreática associados com diabetes tipo II; e β -2-microglobulina é um principal componente dos depósitos de amilóide que se formam. Doenças associadas a prón, tal como a doença de Creutzfeld-Jacob, "scrapie" (paraplexia 30 enzoótica dos ovinos), encefalite espongiforme de bovinos,

e etc. são caracterizadas pelo acúmulo de uma forma resistente à protease de uma proteína prón (designada como AScr ro PrP-27).

Certas condições são consideradas como sendo amiloidoses primárias em que não há nenhuma evidência de doença presente invenção-existente ou co-existente. Amiloidoses primárias são tipicamente caracterizadas pela presença de fibrilas de proteína "amilóide do tipo de cadeia leve" (tipo AL). Em amiloidose secundária, há um estado de doença inflamatória crônica ou infecciosa latente (por exemplo, artrite reumatóide, artrite crônica juvenil, espondilite anquilosante, psoriase, síndrome de Reiter, doença de Still do adulto, síndrome de Behcet, doença de Crohn, infecções microbianas crônicas tais com osteomielite, tuberculose e leprose, tumores malignos tais como linfoma de Hodgkin, carcinoma renal, carcinomas do intestino, pulmão e trato urogenital, carcinoma de célula basal e carcinoma de célula pilosa. Amiloidose secundária é caracterizada pela deposição de fibrilas tipo AA derivadas da proteína amilóide A de soro (ApoSSA). Amiloidose heredofamiliar pode ter depósitos neuropáticos, renais ou cardiovasculares associados do tipo transtiretina ATTR, e incluem outras síndromes que possuem diferentes componentes amilóides (por exemplo, febre do Mediterrâneo familiar que é caracterizada por fibrilas AA). Outras formas de amiloidose incluem formas locais, caracterizadas por depósitos freqüentemente tipo tumor, focais, que ocorrem em órgãos isolados. Além disso, amiloidose está associada com o envelhecimento, e é comumente caracterizada pela formação de placas no coração ou cérebro. Amiloidose inclui doenças

sistêmicas tais como diabetes de início em idade adulta, complicações de hemodiálise de longa duração e consequencias de inflamação crônica ou discrasia celular do plasma.

5 Doenças amilóides que podem ser tratadas e/ou prevenidas usando-se os compostos, composições e métodos da invenção incluem sem limitação, doença de Alzheimer, síndrome de Down, demência pugilística, atrofia múltipla do sistema, miositose por inclusão de corpos, hemorragia 10 cerebral hereditária com amiloidose do tipo Dutch, doença de Nieman-Pick tipo C, angiopatia β -amilóide cerebral, demência associada com degeneração cortico-basal, amiloidose de diabetes tipo 2, amiloidose de inflamação crônica, amiloidose de malignidade e Febre do Mediterrâneo 15 Familiar, amiloidose de mieloma múltiplo e discrasia de célula B, nefropatia com urticária e surdez (síndrome de Muckle-Wells), amiloidose associada com doenças inflamatórias sistêmicas, amiloidose primária idiopática associada com mieloma ou macroglobulinemia; amiloidose 20 associada com discrasia imunocítica; gamopatia monoclonal, discrasia oculta; amiloidose nodular local associada com doenças inflamatórias crônicas; amiloidose associada com várias discrasias imunocíticas; polineuropatia amilóide familiar; hemorragia cerebral hereditária com amiloidose, 25 doença de Alzheimer e outras doenças neurodegenerativas, amiloidose associada com hemodiálise crônica, diabetes tipo II, insulinoma, amiloidose das doenças de príon, encefalopatias espongiformes transmissíveis (doenças de príon), doença de Creutzfeldt-Jakob, síndrome de Gerstmann- 30 Straussler, Kuru e "scrapie", amiloidose associada com

síndrome do túnel do carpo, amiloidose cardíaca senil, polineuropatia amiloidótica familiar, e amiloidose associada com tumores endócrinos, especialmente doença de Alzheimer e diabetes tipo 2.

5 Em aspectos da invenção, condições e/ou doenças incluem condições associadas com a formação, deposição, acúmulo ou permanência de fibrilas de amilóide, especialmente as fibrilas de uma proteína amilóide selecionada a partir do grupo consistindo de amilóide A β ,
10 amilóide AA, amilóide AL, amilóide IAPP, amilóide PrP, amilóide α_2 -microglobulina, transtiretina, prealbumina e procalcitonina, especialmente amilóide A β e amilóide IAPP. Exemplos de tais doenças incluem doença de Alzheimer, síndrome de Down, demência pugilística, atrofia múltipla de
15 sistema, miositose por inclusão de corpos, hemorragia hereditária cerebral com amiloidose do tipo Dutch, doença de Nieman-Pick tipo C, angiopatia β -amilóide cerebral, demência associada com degeneração cortico-basal, amiloidose de diabetes tipo 2, amiloidose de inflamação
20 crônica, amiloidose de malignidade e Febre do Mediterrâneo Familiar, amiloidose de mieloma múltiplo e discrasia de célula B, amiloidose de doenças do príon, Creutzfeldt-Jakob disease, síndrome de Gerstmann-Straussler, kuru, e "scrapie", amiloidose associada com síndrome do túnel do
25 carpo, amiloidose cardíaca senil, polineuropatia amiloidótica familiar e amiloidose associada com tumores endócrinos, especialmente doença de Alzheimer e diabetes tipo 2.

Em outros aspectos da invenção, condições e/ou doenças
30 que podem ser tratadas e/ou prevenidas usando-se os

compostos, composições e métodos da invenção incluem condições do sistema nervoso central ou periférico ou um órgão sistêmico que resulta na deposição de proteínas, fragmentos de proteína e peptídeos em folhas plissadas 5 beta, fibrilas e/ou agragados de oligômeros. Particularmente, a doença é doença de Alzheimer, formas pré-senis e senis; angiopatia amilóide; dano cognitivo moderado; demência relacionada à doença de Alzheimer (por exemplo, vascular ou demência de Alzheimer); tauopatia 10 (por exemplo, demência de grânulo argirofílico, degeneração cortico-basal, demência pugilística, novelos neurofibrilares dufusos com calcificação, demência frontotemporal com Parkinsonismo, doença relacionada a príon, doença de Hallervorden-Spatz, distrofia miotônica, 15 doença de Niemann-Pick tipo C, doença neuro motora não-Guamaniana com novelos neurofibrilares, doença de Pick, parkinsonismo postencefalítico, angiopatia amilóide cerebral, gliose subcortical progressiva, paralisia supranuclear progressiva, panencefalite esclerosante 20 subaguda, e demência apenas de novelos), alfa-sinucleinopatia (por exemplo, demência com corpos de Lewy, atrofia múltipla de sistema com inclusões citoplasmáticas gliais, síndrome de Shy-Drager, ataxia espinocerebelar (por exemplo, DRPLA ou doença de Machado-Joseph); degeneração 25 estriatonigral, atrofia olivopontocerebelar, neurodegeneração tipo I com acúmulo de ferro no cérebro, disfunção olfativa, e esclerose lateral amiotrófica; doença de Parkinson (por exemplo, familiar ou não familiar); esclerose lateral amiotrófica; paraplegia espasmódica (por 30 exemplo, associada com a função defectiva de chaperones

e/ou proteínas triplas A); doença de Huntington, ataxia espinocerebelar, ataxia de Freidrich; doenças neurodegenerativas associadas com agregados, intracelulares e/ou intraneuronais, de proteínas com poliglutamina, 5 polialanina ou outras repetições que surgem de expansões patológicas de elementos de tri- ou tetra-nucleoídeo dentro de genes correspondentes; doenças cerebrovasculares; síndrome de Down; trauma na cabeça com acúmulo pós-traumático de peptídeo beta amilóide; doença relaciona a 10 Príon (doença de Creutzfeldt-Jakob, doença de Gerstmann-Straussler-Scheinker, e doença de Creutzfeldt-Jakob variante); demência Britânica familiar; demência Dinamerquesa familiar; demência pré-senil com ataxia espasmódica; angiopatia amilóide cerebral, tipo britânico; 15 demência pré-senil com ataxia espasmódica; angiopatia amilóide cerebral, tipo dinamarquês; encefalopatia familiar por corpos de inclusão de neuroserpina (FENIB); polineuropatia amilóide (por exemplo, polineuropatia amilóide senil ou amiloidose sistêmica); miosite por corpos 20 de inclusão devido ao peptídeo beta amilóide; amiloidose familiar e tipo Filandesa; amiloidose sistêmica associada com mieloma múltiplo; Febre do Mediterrâneo familiar; infecções e inflamações crônicas; e Diabetes Mellitus tipo II associada com polipeptídeo amilóide de ilhota (IAPP).

25 Em aspectos da invenção, particularmente terapias combinadas, a condição e/ou doença é uma condição neuronal (por exemplo, doença de Alzheimer, síndrome de Down, doença de Parkinson, doença de Chorea Huntington, condições psicóticas patogênicas, esquizofrenia, absorção alimentar 30 debilitada, insônia, regulação homeostática prejudicada do

metabolismo de energia, função autônoma prejudicada, equilíbrio hormonal prejudicado, regulação prejudicada, fluidos corporais, hipertensão, febre, desregulação de sono, anorexia, condições realacionadas à ansiedade 5 incluindo depressão, convulsão incluindo epilepsia, abstinência de fármacos e alcoolismo, condições neurodegenerativas incluindo disfunção cognitiva e demência.

Os compostos da invenção podem também atuar para 10 inibir ou prevenir a formação de fibrila NAC/α-sinucleína, inibir ou prevenir o crescimento de fibrila NAC/α-sinucleína e/ou causar a separação, rompimento e/ou desagregação de fibrilas NAC/α-sinucleína pré-formadas e depósitos de proteína associados com NAC/α-sinucleína. 15 Exemplos de doenças causadas por sinucleína ou sinucleinopatias adequadas para o tratamento com um composto ou composição da invenção são doenças associadas com a formação, deposição, acúmulo ou permanência de fibrilas de sinucleína, especialmente fibrilas de α-sinucleína, incluindo sem limitação doença de Parkinson, doença de Parkinson familiar, doença com corpos de Lewy, variante de corpos de Lewy da doença de Alzheimer, demência com corpos de Lewy, atrofia múltipla de sistema, atrofia 20 olivopontocerebelar, neurodegeneração tipo I com acúmulo de ferro no cérebro, disfunção olfativa e complexo demência- 25 Parkinsonismo de Guam.

Em aspectos da invenção, a doença é uma Doença Neuromotora associada com filamentos e agregados de neurofilamentos e/ou proteínas superóxido dismutase, a 30 paraplegia espasmódica associada com função defectiva de

chaperones e/ou proteínas triplas A, ou ataxia espinocerebelar tal como DRPLA ou doença de Machado-Joseph.

Em outros aspectos da invenção, a doença é uma doença de príon incluindo doença de Creutzfeldt-Jakob, doença de Gerstmann-Strausller-Scheinfel e doença de Creutzfeldt-Jakob variante e uma Polineuropatia Amilóide incluindo polineuropatia amilóide senil ou amiloidose sistêmica.

Nas modalidades da invenção, a doença é doença de Alzheimer ou doença de Parkinson incluindo os tipos hereditárias e não hereditárias.

A doença de Alzheimer (AD) afeta cerca de 4,5 milhões de homens e mulheres nos Estados Unidos apenas. A incidência da doença de Alzheimer aumenta com a idade, e ela afeta até 50% das pessoas com mais de 85 anos de idade, com o risco crescendo de maneira geral com a idade. Assim, um dos fatores de risco para considerar quando se avalia se um paciente ou população de pacientes é um hospedeiro adequado para o tratamento e/ou prevenção da doença de Alzheimer é a idade. É claro que sinais ou sintomas da doença são um prognóstico ainda melhor. Entretanto, em muitos casos em pessoas com doença de Alzheimer, as mudanças no cérebro podem começar de 10 a 20 anos antes de quaisquer sinais visíveis de demência ou sintomas aparecerem. Assim, o tratamento precoce, mesmo antes do início de sinais visíveis, afetarão positivamente o tratamento e/ou a prevenção da doença de Alzheimer, ou pelo menos retardarão os efeitos desta, ou diminuirão sua severidade.

Há muitos testes de diagnóstico disponíveis aos

médicos que ajudam a avaliar a chance de um paciente ter e/ou desenvolver doença de Alzheimer. Estes testes incluem, por exemplo, testes conhecidos no campo como *Mini-mental State Examination* (MMSE), *Clock Drawing Test*, escala de 5 *Clinical Dementia Rating* (CDR), *Mini-Mental State Examination* (MMSE), *Functional Assessment*, por exemplo, usando-se uma escala de *Functional Assessment Staging* (FAST), *Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognitive Subscale* (ADAS-Cog), entre outros testes conhecidos na 10 técnica. Muitos testes focam na análise da memória, resolução de problemas, coordenação visão-motora, atenção e pensamento abstrato, tal como executar cálculos simples de cabeça. Médicos usam uma variedade de avaliações e medições laboratoriais para fazer a diagnose.

15 Cérebros de indivíduos com AD exibem lesões características chamadas de placas senis (ou amilóides), agiopatia amilóide (depósitos de amilóide nos vasos sanguíneos) e novelo neufibrilares. Grandes números destas lesões, particularmente placas amilóides e novelos 20 neurofibrilares, são geralmente encontrados em várias áreas do cérebro humano impostantes para memória e função cognitiva em pacientes com AD. Números menores destas lesões em uma distribuição mais restrita são também encontrados nos cérebros de humanos de mais idade que não 25 possuem AD clínica. Placas amilóides e angiopatia amilóide também caracterizam os cérebros de indivíduos com Trissomia do 21 (Síndrome de Down) e Hemorragia Cerebral Hereditária com amiloidose do tipo Dutch (HCHWA-D). A detecção de tais lesões, usando-se MRI, CT, PET, SPECT, etc., é também útil 30 na diagnose de AD.

Em certos aspectos da invenção, a doença pode ser caracterizada por um processo inflamatório devido à presença de macrófagos por uma proteína amiloidogênica ou peptídeo. Um métodos da invenção pode envolver a inibição 5 da ativação de macrófago e/ou a inibição de um processo inflamatório. Um métodos pode compreender diminuir, retardar, melhorar ou reverter o curso ou grau da invação de macrófago ou inflamação em um paciente.

Uma doença pode ser uma condição que está associada 10 com uma interação molecular que pode ser interrompida ou dissociada com um composto da invenção. "Uma interação molecular que pode ser interrompida ou dissociada com um composto da invenção" inclui uma interação compreendendo uma proteína amilóide e uma proteína ou glicoproteína. Uma 15 interação compreendendo uma proteína amilóide inclui uma interação de proteína amilóide-proteína amilóide, interação de amilóide-proteoglican, interação amilóide-proteoglican/glicosaminoglican (GAG) e/ou interação proteína amilóide-glicosaminoglican. Uma proteína de 20 interação pode ser uma proteína secretada ou extracelular da superfície celular.

Uma doença que pode ser tratada ou prevenida usando-se 25 um composto ou composição da invenção inclui uma doença que irá se beneficiar da interrupção ou dissolução de uma interação molecular compreendendo uma proteína amilóide e um composto de interação incluindo uma proteína ou glicoproteína. Exemplos de doenças que podem ser tratadas ou prevenidas usando-se um composto ou composição da invenção incluem doenças infecciosas causadas por bactéria, vírus, príons e fungos. Exemplos de tais condições e/ou 30

doenças são aquelas associadas com patógenos incluindo vírus *Herpes simplex*, vírus *Pseudorabies*, citomegalovírus humano, vírus da imunodeficiência humana, *Bordetella pertussis*, *Chlamydia trachomatis*, *Haemophilus influenzae*, 5 *Helicobacter pylori*, *Borrelia burgdorferi*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus mutans*, *Streptococcus suis*, *Plasmodium falciparum*, *Leishmania amazonensi*, *Trypanozoma cruzi*, *Listeria monocytogenes*, *Mycoplasma pneumoniae*, E. 10 *coli* enterotoxigênico, *E.coli* uropatogênico e *Pseudomonas aeruginosa*.

Conforme aqui usado "mgA" ou "miligramas de ativo" em referência a um composto de poliálcool de ciclohexano refere-se à quantidade de composto de poliálcool de 15 ciclohexano ativo.

A unidade "kg" conforme aqui usada em mg/kg ou mgA/hr/kg refere-se a quilogramas do peso corporal para um indivíduo, preferivelmente um mamífero.

"C_{max}" refere-se à concentração máxima em um ambiente 20 em uso de um composto de poliálcool de ciclohexano produzida pela administração de uma formulação ou forma de dosagem da invenção ou por um método da invenção. O termo "C_{max}" é sinônimo de "níveis máximos".

"C_{min}" refere-se à concentração mínima em um ambiente 25 em uso de um composto de poliálcool de ciclohexano produzida pela administração de uma formulação ou forma de dosagem da invenção ou por um método da invenção. O termo "C_{min}" é sinônimo de "níveis mínimos".

"IR" significa liberação imediata.

30 "t_{max}" refere-se ao tempo para concentração máxima

observada produzida pela administração de um composto de poliálcool de ciclohexano.

"Exposição à fármaco no sangue total" refere-se à área sob a curva ("AUC") determinada marcando-se a concentração 5 do fármaco no plasma (eixo Y) *versus* tempo (eixo X). AUC é geralmente um valor médio, e será, por exemplo, calculada a média para todos os indivíduos em um estudo. A determinação de AUCs é um procedimento bem conhecido, e está descrito, por exemplo, em "Pharmacokinetics, Processes and 10 Mathematics", por Peter Welling (ACS Monograph 185, Amer. Chem. Soc, Wash. D.C.: 1986).

"bid" refere-se à administração de uma formulação ou forma de dosagem duas vezes durante um período de 24 horas.

"qd" refere-se à administração de uma formulação ou 15 forma de dosagem uma vez durante um período de 24 horas.

"Taxa de liberação" de um composto significa a quantidade de composto liberada de uma formulação ou forma de dosagem por unidade de tempo, por exemplo, miligramas de fármaco ativa liberada por hora (mgA/hr). Taxas de 20 liberação para formas de dosagem são geralmente medidas como uma taxa *in vitro* de dissolução, isto é, uma quantidade de composto liberada a partir da forma de dosagem por tempo unitário medido sob condições apropriadas e em um fluido adequado. Por exemplo, testes de dissolução 25 podem ser executados e um perfil de dissolução *in vitro* pode ser preparado usando-se métodos conhecidos na técnica.

Um "perfil de dissolução *in vitro*" refere-se a um teste de dissolução em que a quantidade total de composto de poliálcool de ciclohexano liberada é medida usando-se um 30 dispositivo convencional U.S. Pharmacopeia (USP) para teste

de dissolução. Ver o dispositivo USP descrito em United States Pharmacopoeia XXIII (USP) Dissolution Test, capítulo 711, Dispositivo 2 ou 3. Em um aspecto, o dispositivo USP é um dispositivo USP-2 contendo 900 mL de um tampão acetato a um pH = 4,0 e contendo NaCl em uma concentração de 0,75M a 37 \pm 0,5°C. Se uma forma de dosagem é um comprimido de liberação prolongada ou uma cápsula de liberação prolongada que não se desintegra, o dispositivo USP é geralmente equipado com uma pá sob agitação a cerca de 50 rpm. Se uma forma de dosagem é multiparticulada e não é um comprimido, o dispositivo USP é geralmente equipado com uma pá sob agitação a cerca de 100 rpm. Assim, em um aspecto onde uma forma de dosagem de liberação prolongada é multiparticulada, o dispositivo USP, por exemplo, é um dispositivo Tipo 2 (pá) a 100 rpm, uma tempo de 37 \pm 0,5°C, uma solução de teste de 900 mL de tampão fosfato 0,05 M contendo 75 mM e lauril sulfato de sódio (pH = 5,5).

Perfis de dissolução *in vitro* são rotineiramente usados na produção de produtos farmacêuticos. Os perfis de dissolução podem ser desenvolvidos usando-se os procedimentos determinados pela FDA em www.usfda.gov e em United States Pharmacopeia (USP) Vol. 23, páginas 1791-1793 (1995). Uma formulação ou forma de dosagem que satisfaz os parâmetros de dissolução aqui divulgados pode fornecer os perfis farmacocinéticos benéficos.

Uma "forma de dosagem" refere-se a uma composição ou dispositivo compreendendo um composto de polialcool de ciclohexano e opcionalmente veículo(s), excipiente(s) ou meios farmaceuticamente aceitáveis. Uma forma de dosagem pode ser uma forma de dosagem de liberação imediada ou uma

forma de dosagem de liberação prolongada.

Uma "forma de dosagem de liberação imediata" refere-se a uma forma de dosagem que não inclui um componente para liberação prolongada, isto é, um componente para retardar a desintegração ou dissolução de um composto ativo. Estas formas de dosagem geralmente contam com a composição da matriz do fármaco para efetuar a liberação rápida do agente do ingrediente ativo.

Por "forma de dosagem de liberação prolongada", também referida como "forma de dosagem de liberação estendida" pretende-se dizer uma forma de dosagem que libera o composto ativo por várias horas. Em um aspecto, uma forma de dosagem prolongada inclui um componente para retardar a desintegração ou dissolução do composto ativo. Nas modalidades da invenção, uma forma de dosagem pode ser de liberação prolongada, projetada com ou sem um período de retardo inicial. Uma forma de dosagem prolongada pode exibir valores de T_{max} de pelo menos duas, quatro, seis ou oito horas ou mais e preferivelmente até cerca de 48 horas ou mais, para dosagens de uma vez ao dia (qd) ou duas vezes ao dia (bid). Formas de dosagem de liberação prolongada podem liberar continuamente o fármaco por períodos prolongados de pelo menos 4 a 6 horas ou mais preferivelmente cerca de 8 horas ou mais e, em modalidades particulares, cerca de 12 horas ou mais, cerca de 12 horas a 24 horas, ou cerca de 20 horas a 24 horas.

Uma forma de liberação prolongada pode ser formulada com uma variedade de estruturas físicas ou formas, incluindo sem limitação, comprimidos, lozangos, cápsulas de gel, emplastros bucais, suspensões, soluções, géis, etc. Em

aspectos da invenção, a forma de liberação prolongada resulta na administração de um número mínimo de doses diárias, particularmente uma, duas ou três doses diárias, mais particularmente, duas doses diárias (isto é, bid).

5 O termo "perfil de liberação zero" ou "perfil de liberação quase zero" significa uma quantidade substancialmente baixa ou imutável de um fármaco particular em um ambiente de uso (por exemplo, plasma, cérebro ou CSF) em um paciente por um intervalo de tempo particular.

10 Contrariamente, na maioria das formulações, a taxa de liberação do fármaco aumenta rapidamente, seguida por uma taxa de liberação exponencialmente em declínio. Este tipo de liberação de fármaco é categorizado como liberação de primeira ordem.

15 O termo "perfil de liberação da raiz quadrada do tempo" refere-se ao caso onde a liberação cumulativa do fármaco liberada é proporcional à raiz quadrada do tempo.

20 Em aspectos da invenção, o perfil de liberação zero irá variar em não mais que cerca de 30%, 20%, 10% ou 5% de um intervalo de tempo ao intervalo de tempo subsequente. Em aspectos da invenção onde o composto é administrado pelo menos duas vezes ao dia, o perfil de liberação zero irá variar em não mais de que cerca de 30%, 20%, 10% ou 5% de um momento a um momento subsequente da administração 25 durante o período de dosagem.

25 O termo "taxa de liberação de ordem zero" significa uma taxa de liberação substancialmente constante, tal que o fármaco dissolve-se no ambiente de uso objetivado a uma taxa substancialmente constante. Mais particularmente, a 30 taxa de liberação do fármaco como uma função do tempo varia

em menos de cerca de 30%, preferivelmente, menos de cerca de 20%, mais preferivelmente, menos de cerca de 10%, ainda mais preferivelmente, menos de cerca de 5%, onde a medição é tomada durante o período de tempo onde a liberação 5 cumulativa está entre preferivelmente, entre ou de cerca de 25% e cerca de 90% pelo peso total do fármaco na forma de dosagem.

"Multiparticulado" refere-se a uma pluralidade de partículas onde cada partícula é projetada para produzir 10 uma liberação prolongada de um composto de poliálcool de ciclohexano. Em aspectos da invenção, cada partícula em um multiparticulado constitui uma unidade reservada de liberação prolongada. Em outros aspectos, as partículas são formadas em unidades maiores. partículas multiparticuladas 15 preferivelmente compreendem, cada uma, compostos de poliálcool de ciclohexano e um ou mais excipientes conforme necessário para fabricação e performance. Partículas individuais podem geralmente estar entre ou de cerca de 40 micrômetros e cerca de 5 mm, por exemplo, entre ou de cerca 20 de 50 mm e cerca de 3 mm, ou como um outro exemplo, entre ou de cerca de 50 mm e cerca de 1 mm, ou como um outro exemplo, entre ou de cerca de 50 mm e cerca de 300 mm. Multiparticulados compostos predominantemente de partículas na extremidade inferior das faixas de tamanho são 25 geralmente referidas como um pó. Multiparticulados compostos predominantemente de partículas em direção à extremidade superior das faixas de tamanho são geralmente referidas como contas. As formas de dosagem compreendendo multiparticulados incluem pacotes ou sachês de dose 30 unitária e pós para suspensão oral.

Multiparticulados podem ser revestidos com polímeros de liberação controlada para alcançar o perfil de liberação que irá fornecer um benefício terapêutico.

Um "sistema de matriz" refere-se a uma forma de dosagem onde o fármaco é misturada com excipientes, freqüentemente na forma comprimida ou extrusada, tal que a liberação do fármaco da forma de dosagem é controlada por uma combinação de erosão e difusão. O controle da entrega do fármaco por erosão envolve a remoção lenta do material da matriz após administração para expor gradualmente e liberar o fármaco da matriz. O controle da entrega do fármaco por difusão envolve a difusão do fármaco solúvel através dos excipientes da matriz de uma maneira controlada. Um sistema de matriz pode ser hidrofílico ou hidrofóbico. Exemplos de sistemas de matriz estão descritos no Pedido Publicado U.S. de nº 2003/018036 e Pedido Publicado Internacional de nº WO05102272.

Formulações/Formas de Dosagem

A efetividade dos compostos farmacêuticos na prevenção e tratamento dos estados doentios depende de uma variedade de fatores incluindo a taxa e a duração da entrega do composto a partir da forma de dosagem para o paciente. A combinação da taxa de entrega e a duração exibida por uma dada forma de dosagem pode ser descrita como seu perfil de liberação *in vivo* e, dependendo do composto farmacêutico administrado, estará associada a uma concentração e duração do composto farmacêutico no plasma sanguíneo, referido como perfil de plasma. Como os compostos farmacêuticos variam em suas propriedades farmacocinéticas tais como biodisponibilidade e taxas de absorção e eliminação, o

perfil de liberação e o perfil do plasma resultante tornam-se elementos importantes a serem considerados no planejamento de terapias efetivas.

A invenção fornece formas de dosagem, formulações e 5 métodos que fornecem vantagens, particularmente perfis farmacocinéticos benéficos, mais particularmente perfis farmacocinéticos prolongados. Um composto de polialcool de ciclohexano pode ser empregado nas formas de dosagem desta invenção na sua forma pura ou substancialmente pura, na 10 forma de seus sais farmaceuticamente aceitáveis, e também em outras formas incluindo formas hidratadas ou anidras. Todas as tais formas podem ser usadas no escopo desta invenção.

Nas modalidades da invenção, um composto de polialcool 15 de ciclohexano pode incluir um co-cristal farmaceuticamente aceitável, um sal de co-cristal, um polimorfo, um solvato, derivado ou uma mistura destes. Um co-cristal farmaceuticamente aceitável significa um co-cristal que é adequado para uso em contato com os tecidos de uma 20 indivíduo ou paciente sem toxicidade indevida.

O termo "co-cristal" conforme aqui usado significa um material cristalino compreendido de dois ou mais sólidos únicos à temperatura ambiente, cada um contendo 25 características físicas distintas, tal como estrutura, ponto de fusão e calores de fusão. Os co-cristais podem ser formados por um ingrediente farmacêutico ativo (API) e um formador de co-cristal ou por ligação de hidrogênio ou por outras interações não covalentes, tal como por empilhamento pi ou interações de van der Waals. Uma modalidade 30 alternativa fornece um co-cristal onde o formador do co-

cristal é um segundo API. Em uma outra modalidade, o formador do co-cristal não é um API. Em uma outra modalidade, o co-cristal compreendem mais de um formador de co-cristal. Por exemplo, dois, três, quatro, cinco ou mais 5 formadores de co-cristal podem ser incorporados em um co-cristal com um API. Co-cristais farmaceuticamente aceitáveis são descritos, por exemplo, em "Pharmaceutical co-crystals", Journal of Pharmaceutical Sciences, Volume 95 (3) páginas 499 - 516, 2006. Os métodos que produzem os co-10 cristais são discutidos no Pedido de Patente U. S. de número 20070026078.

Um formador de co-cristal que também deve ser um composto farmaceuticamente aceitável, pode ser, por exemplo, benzoquinona, tereftalaldeído, sacarina, 15 nicotinamida, ácido acético, ácido fórmico, ácido butírico, ácido trimésico, ácido 5-nitroisotálico, ácido adamantano-1,3,5,7-tetracarboxílico, formamida, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido málico, ácido tartárico, ácido malônico, benzamida, ácido mandélico, ácido 20 glicólico, ácido fumárico, ácido maleico, uréia, ácido nicotínico, piperazina, p-ftalaldeído, ácido 2,6-piridina-carboxílico, ácido 5-nitroisotálico, ácido cítrico, e os ácidos alcano- e arenossulfônico tais como ácido metanossulfônico e ácido benzenossulfônico.

25 Em cada processo de acordo com a invenção, há uma necessidade para combinar intimamente o API com o formador do co-cristal, envolvendo triturar os dois sólidos juntos ou fundir um ou ambos os componentes e deixa-los para recristalizar. Isto pode também envolver ou a solubilização 30 de API e adição do formador de co-cristal, ou a

solubilização do formador de co-cristal e a adição de API. As condições de cristalização são aplicadas ao API e ao formador de co-cristal. Isto pode acarretar a alteração de um propriedade da solução, tal como pH ou temperatura e 5 pode requerer a concentração do soluto, freqüentemente pela remoção do solvente, tipicamente por secagem da solução. A remoção do solvente resulta em uma concentração tanto de API quanto do formador de co-cristal crescente com o tempo de forma a facilitar a cristalização.

10 Um perfil farmacocinético benéfico, particularmente um perfil farmacocinético prolongado, pode ser obtido pela administração de uma formulação ou forma de dosagem adequadas para uma ou duas vezes ao dia, preferivelmente uma vez ao dia, a administração compreendendo um ou mais 15 composto de poliálcool de ciclohexano presente em uma quantidade suficiente para fornecer a concentração exigida ou dose do composto para um ambiente de uso para tratar uma condição e/ou doença aqui divulgada. Em aspectos, o ambiente de uso é o cérebro, particularmente um tecido 20 cerebral extracelular ou intersticial. Em um aspecto, o ambiente de uso é o plasma e/ou CSF.

Um perfil farmacocinético benéfico, particularmente um perfil farmacocinético prolongado, pode ser obtido pela administração de uma formulação ou forma de dosagem 25 adequadas para uma ou duas vezes ao dia, preferivelmente uma vez ao dia, a administração compreendendo um ou mais composto de poliálcool de ciclohexano presente em uma quantidade suficiente para fornecer a concentração exigida ou dose do composto no plasma, cérebro ou CSF para tratar 30 uma condição e/ou doença aqui divulgada.

Em um aspecto, a concentração de um composto de poliálcool de ciclohexano no CSF, cérebro ou plasma é pelo menos de cerca de 0,05 μ M a pelo menos cerca de 125 μ M.

Em modalidades das formas de dosagem da invenção, a 5 concentração do composto em CSF, cérebro ou plasma está entre ou cerca de 0,05 μ M a 100 μ M, 0,05 μ M a 90 μ M, 0,05 μ M a 80 μ M, 0,05 μ M a 70 μ M, 0,05 μ M a 60 μ M, 0,05 μ M a 50 μ M, 0,05 μ M a 40 μ M, 0,05 μ M a 30 μ M ou 0,05 μ M a 20 μ M.

Em modalidades das formas de dosagem da invenção, a 10 concentração do composto em CSF, cérebro ou plasma está entre ou cerca de 0,1 μ M a 100 μ M, 0,1 μ M a 90 μ M, 0,1 μ M a 80 μ M, 0,1 μ M a 70 μ M, 0,1 μ M a 60 μ M, 0,1 μ M a 50 μ M, 0,1 μ M a 40 μ M, 0,1 μ M a 30 μ M, 0,1 μ M a 20 μ M ou 0,1 μ M a 10 μ M.

15 Em modalidades adicionais das formas de dosagem da invenção, a concentração do composto em CSF, cérebro ou plasma está entre ou de cerca de 0,125 a 50 μ M, 0,125 a 50 μ M, 0,125 a 40 μ M, 0,125 a 30 μ M, 0,125 a 20 μ M ou 0,125 a 10 μ M.

20 Em modalidades das formas de dosagem da invenção, a concentração do composto em CSF, cérebro ou plasma está entre ou de cerca de 0,5 a 100 μ M, 0,5 a 50 μ M, 0,5 a 40 μ M, 0,5 a 30 μ M, 0,5 a 20 μ M ou 0,5 a 10 μ M.

25 Em modalidades das formas de dosagem da invenção, a concentração do composto em CSF, cérebro ou plasma está entre ou de cerca de 0,8 a 100 μ M, 0,8 a 50 μ M, 0,8 a 40 μ M, 0,8 a 30 μ M, 0,8 a 20 μ M ou 0,8 a 10 μ M.

30 Em modalidades das formas de dosagem da invenção, a concentração do composto em CSF, cérebro ou plasma está entre ou de cerca de 0,9 a 50 μ M, 0,9 a 40 μ M, 0,9 a 30 μ M,

0,9 a 20 μM ou 0,9 a 10 μM .

Em modalidades de formas de dosagem da invenção, a concentração dos compostos em CSF, cérebro ou plasma está entre cerca de 1 a 50 μM , 1 a 40 μM , 1 a 30 μM , 1 a 20 μM ,
5 1 a 10 μM ou 1 μM a 5 μM .

Em modalidades de formas de dosagem da invenção, a concentração do composto em CSF, cérebro ou plasma está entre cerca de 1,25 a 50 μM , 1,25 a 40 μM , 1,25 a 30 μM ,
1.25 a 20 μM , 1.25 a 10 μM , ou 1,25 a 5 μM .

10 Em modalidades particulares, a concentração em CSF, cérebro ou plasma está entre cerca de 1 a 50 μM , 1 a 20 μM , 1 a 10 μM , 1 a 6 μM , ou 1 a 5 μM .

15 Em outras modalidades particulares, a concentração em CSF, cérebro ou plasma está entre cerca de 2 a 6 μM , 3 a 6 μM , ou 4 a 6 μM , ou é de cerca de 5 μM .

Em um aspecto, a dose exigida de um composto de poliálcool de ciclohexano administrada uma vez, duas vezes ou três vezes ou mais, diariamente, é de cerca de 1 a 100 mg/kg, 1 a 90 mg/kg, 1 a 80 mg/kg, 1 a 75 mg/kg, 1 a 70 mg/kg, 1 a 60 mg/kg, 1 a 50 mg/kg, 1 a 40 mg/kg, 1 a 35 mg/kg, 2 a 35 mg/kg, 2,5 a 30 mg/kg, 3 a 30 mg/kg, 3 a 20 mg/kg, ou 3 a 15 mg/kg.

25 Em um aspecto, a dose exigida de um composto de poliálcool de ciclohexano administrada uma vez, duas vezes, diariamente, especialmente uma, é de cerca de 1 a 100 mg/kg, 1 a 90 mg/kg, 1 a 80 mg/kg, 1 a 75 mg/kg, 1 a 70 mg/kg, 1 a 60 mg/kg, 1 a 50 mg/kg, 1 a 40 mg/kg, 1 a 35 mg/kg, 2 a 35 mg/kg, 2,5 a 30 mg/kg, 3 a 30 mg/kg, 3 a 20 mg/kg, ou 3 a 15 mg/kg.

30 Em modalidades da invenção, a dose exigida

5 administrada duas vezes ao dia é de cerca de 1 a 50 mg/kg, 1 a 40 mg/kg, 2,5 a 40 mg/kg, 3 a 40 mg/kg, 3 a 35 mg/kg, mais preferivelmente de 2 a 30 mg/kg. Em modalidades da invenção, a dose diária exigida é de cerca de 1 a 80 mg/kg e dentro da faixa de 1 a 70 mg/kg, 1 a 65 mg/kg, 2 a 70 mg/kg, 3 a 70 mg/kg, 4 a 65 mg/kg, 5 a 65 mg/kg, ou 6 a 60 mg/kg.

10 Um perfil farmacocinético benéfico pode ser obtido pela administração de uma forma de formulação ou dosagem adequada para uma administração de uma ou duas vezes ao dia, preferivelmente uma administração duas vezes ao dia compreendendo um ou mais compostos de polialcool de ciclohexano presente em uma quantidade suficiente para fornecer a dose exigida do composto. Em um aspecto, a dose 15 exigida do composto administrada uma ou duas vezes diariamente, é de cerca de 1 a 100 mg/kg, 1 a 90 mg/kg, 1 a 80 mg/kg, 1 a 75 mg/kg, 1 a 70 mg/kg, 1 a 60 mg/kg, 1 a 50 mg/kg, 1 a 40 mg/kg, 1 a 35 mg/kg, 2 a 35 mg/kg, 2,5 a 30 mg/kg, 3 a 30 mg/kg, 3 a 20 mg/kg, ou 3 a 15 mg/kg.

20 Em modalidades da invenção, a dose exigida administrada duas vezes ao dia é de cerca de 1 a 50 mg/kg, 1 a 40 mg/kg, 2,5 a 40 mg/kg, 3 a 40 mg/kg, 3 a 35 mg/kg, mais preferivelmente de 3 a 30 mg/kg.

25 Em outras modalidades da invenção, a dose diária exigida é de cerca de 1 a 80 mg/kg e na faixa de 1 a 70 mg/kg, 1 a 65 mg/kg, 2 a 70 mg/kg, 3 a 70 mg/kg, 4 a 65 mg/kg, 5 a 65 mg/kg, ou 6 a 60 mg/kg.

30 Em aspectos da invenção, as formas de dosagem e formulações são tais que minimizem a variação entre pico e através de níveis de fluido plasmático e/ou espinhal

cerebral de compostos de poliálcool de ciclohexano (por exemplo, compostos de scilo-ciclohexanohexol ou compostos de epi-ciclohexanonexol), e em particular fornecem uma quantidade efetiva terapeuticamente prolongada de compostos 5 de poliálcool de ciclohexano.

Aspectos da invenção relacionados a uma formulação compreendendo quantidades de um ou mais compostos de poliálcool de ciclohexano (por exemplo, composto de scilo-ciclohexanohexol ou composto de epi-ciclohexanohexol) que 10 resultem em quantidades terapeuticamente efetivas do composto ao longo de um período de dosagem, particularmente um período de dosagem de 24 horas. Em uma modalidade as quantidades terapeuticamente efetivas de um composto de poliálcool de ciclohexano estão entre ou a partir de 1 a 15 100 mg/kg, 1 a 90 mg/kg, 1 a 80 mg/kg, 1 a 75 mg/kg, 1 a 70 mg/kg, 1 a 60 mg/kg, 1 a 50 mg/kg, 1 a 40 mg/kg, 1 a 35 mg/kg, 2 a 35 mg/kg, 2,5 a 30 mg/kg, 3 a 30 mg/kg, 3 a 20 mg/kg, ou 3 a 15 mg/kg. Em um aspecto particular, as 20 quantidades terapêuticas para administração duas vezes ao dia estão entre ou a partir de 1 a 50 mg/kg, 1 a 40 mg/kg, 2,5 a 40 mg/kg, 3 a 40 mg/kg, 3 a 35 mg/kg, mais preferivelmente 3 a 30 mg/kg. Em uma modalidade, as 25 quantidades terapeuticamente efetivas de um composto de poliálcool de ciclohexano administradas duas vezes ao dia estão entre ou a partir de cerca de 3 a 30 mg/kg administrada duas vezes ao dia. Em outra modalidade, as quantidades terapeuticamente efetivas de um composto de poliálcool de ciclohexano administradas diariamente estão entre ou a partir de cerca de 1 a 80 mg/kg e na faixa de 1 30 a 70 mg/kg, 1 a 65 mg/kg, 2 a 70 mg/kg, 3 a 70 mg/kg, 4 a

65 mg/kg, 5 a 65 mg/kg, ou 6 a 60 mg/kg.

Aspectos adicionais da invenção relacionam-se a uma formulação de dose de unidade para uma administração por uma ou duas vezes ao dia compreendendo um ou mais compostos 5 de poliálcool de ciclohexano (por exemplo, composto de scilo-ciclohexanohexol ou composto de epi-ciclohexanohexol) que forneçam concentrações de pico do composto, C_{\max} , que não sejam, estatisticamente, significativamente diferentes daquelas obtidas com uma forma de dosagem administrada mais 10 que duas vezes ao dia (ao longo de um período de 24 horas).

Modalidades da invenção relacionam-se a uma forma de dosagem compreendendo um ou mais compostos de poliálcool de ciclohexano (por exemplo, composto de scilo-ciclohexanohexol ou composto de epi-ciclohexanohexol) que 15 forneçam concentrações de plasma máximas, C_{\max} , a partir ou entre cerca de 1 a 125 $\mu\text{g/mL}$, 1 a 100 $\mu\text{g/mL}$, 1 a 90 $\mu\text{g/mL}$, 1 a 80 $\mu\text{g/mL}$, 1 a 70 $\mu\text{g/mL}$, 1 a 60 $\mu\text{g/mL}$, 1 a 50 $\mu\text{g/mL}$, 1 a 40 $\mu\text{g/mL}$, 1 a 30 $\mu\text{g/mL}$, 1 a 20 $\mu\text{g/mL}$, 1 a 10 $\mu\text{g/mL}$, 1 a 5 $\mu\text{g/mL}$, 5 a 125 $\mu\text{g/mL}$, 5 a 100 $\mu\text{g/mL}$, 5 a 70 $\mu\text{g/mL}$, 5 a 50 $\mu\text{g/mL}$, 10 a 100 $\mu\text{g/mL}$, 10 a 90 $\mu\text{g/mL}$, 10 a 80 $\mu\text{g/mL}$, 10 a 70 $\mu\text{g/mL}$, 10 a 60 $\mu\text{g/mL}$, 10 a 50 $\mu\text{g/mL}$, 10 a 40 $\mu\text{g/mL}$, 10 a 30 $\mu\text{g/mL}$, ou 10 a 20 $\mu\text{g/mL}$. Em modalidades, a C_{\max} está entre ou a partir de cerca de 1 a 125 $\mu\text{g/mL}$, 1 a 100 $\mu\text{g/mL}$, 5 a 70 $\mu\text{g/mL}$, 5 a 50 $\mu\text{g/mL}$, 10 a 100 $\mu\text{g/mL}$, 10 a 90 $\mu\text{g/mL}$, 20 10 a 80 $\mu\text{g/mL}$, 10 a 70 $\mu\text{g/mL}$, 10 a 60 $\mu\text{g/mL}$, 10 a 50 $\mu\text{g/mL}$ ou 10 a 40 $\mu\text{g/mL}$. Em modalidades particulares, a C_{\max} está a partir de ou entre cerca de 5 a 70 $\mu\text{g/mL}$, 5 a 65 $\mu\text{g/mL}$, 5 a 50 $\mu\text{g/mL}$, 5 a 40 $\mu\text{g/mL}$, 5 a 30 $\mu\text{g/mL}$, ou 5 a 20 $\mu\text{g/mL}$.

Modalidades da invenção relacionam-se a uma forma de 30 dosagem compreendendo um ou mais compostos de poliálcool de

ciclohexano (por exemplo, composto de scilo-ciclohexanohexol ou composto de epi-ciclohexanohexol) que forneçam concentrações máximas de CSF do composto, C_{\max} , que sejam de cerca de 20% a 80%, 25% a 75%, 25% a 70%, 25% a 5 65% ou 30% a 65%, preferivelmente cerca de 30% a 60% das concentrações de plasma máximas após a administração.

Modalidades da invenção relacionam-se a uma forma de dosagem compreendendo um ou mais compostos de poliálcool de ciclohexano (por exemplo, composto de scilo-ciclohexanohexol ou composto de epi-ciclohexanohexol) que forneçam concentrações de CSF ou cérebro máximas, C_{\max} , entre ou a partir de cerca de 1 a 125 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 1 a 100 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 1 a 90 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 1 a 80 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 1 a 70 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 1 a 60 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 1 a 10 50 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 1 a 40 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 1 a 30 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 1 a 20 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 1 a 10 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 1 a 5 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 5 a 125 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 5 a 100 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 5 a 70 15 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 5 a 50 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 10 a 100 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 10 a 90 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 10 a 80 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 10 a 70 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 10 a 60 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 10 a 50 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 10 a 40 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 10 a 30 $\mu\text{g}/\text{mL}$, ou 10 a 20 $\mu\text{g}/\text{mL}$. Em modalidades particulares, a C_{\max} está entre ou a partir de cerca de 5 a 20 70 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 5 a 65 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 5 a 50 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 5 a 40 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 5 a 30 $\mu\text{g}/\text{mL}$, ou 5 a 20 $\mu\text{g}/\text{mL}$. Em outras modalidades particulares, a dose do composto fornece um pico de concentração de CSF do composto, C_{\max} , entre ou a partir de cerca de 1 a 75 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 1 a 70 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 1 a 60 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 1 a 55 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 1 a 50 25 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 1 a 30 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 1 a 25 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 1 a 20 $\mu\text{g}/\text{mL}$, ou 1 a 15 $\mu\text{g}/\text{mL}$.

Em aspectos adicionais, a invenção relaciona-se a uma formulação ou forma de dosagem para uma administração por uma ou duas vezes ao dia compreendendo um ou mais compostos 30 de poliálcool de ciclohexano (por exemplo, composto de

scilo-ciclohexanohexol ou composto de epi-ciclohexanohexol) que forneçam um aumento da absorção, conforme definido pela área sob a curva (AUC) equivalente àquelas produzidas pelas formas de dosagem de três ou mais ao dia dos compostos. Em 5 um aspecto em particular, a AUC, em particular a $AUC_{0-\infty}$, está entre ou a partir de cerca de 20 a 600 $\mu\text{g.h/mL}$, 50 a 600 $\mu\text{g.h/mL}$, 100 a 600 $\mu\text{g.h/mL}$, 100 a 300 $\mu\text{g.h/mL}$, ou 100 a 250 $\mu\text{g.h/mL}$, 15 a 125 $\mu\text{g.h/mL}$, 20 a 135 $\mu\text{g.h/mL}$, 80 a 270 $\mu\text{g.h/mL}$, 80 a 200 $\mu\text{g.h/mL}$, 80 a 150 $\mu\text{g.h/mL}$, 80 a 125 $\mu\text{g.h/mL}$, ou 80 a 100 $\mu\text{g.h/mL}$.
 10

Aspectos adicionais da invenção relacionam-se a uma formulação ou forma de dosagem compreendendo um ou mais compostos de poliálcool de ciclohexano (por exemplo, composto de scilo-ciclohexanohexol ou composto de epi-15 ciclohexanohexol) que forneçam uma AUC para plasma de cerca de 20 a 600 $\mu\text{g.h/mL}$, 50 a 600 $\mu\text{g.h/mL}$, 100 a 600 $\mu\text{g.h/mL}$, 100 a 300 $\mu\text{g.h/mL}$, ou 100 a 250 $\mu\text{g.h/mL}$, 15 a 125 $\mu\text{g.h/mL}$, ou 20 a 135 $\mu\text{g.h/mL}$, 80 a 270 $\mu\text{g.h/mL}$, 80 a 200 $\mu\text{g.h/mL}$, 80 a 150 $\mu\text{g.h/mL}$, 80 a 125 $\mu\text{g.h/mL}$, ou 80 a 100 $\mu\text{g.h/mL}$.

20 Aspectos ainda adicionais da invenção relacionam-se a uma formulação ou forma de dosagem compreendendo um ou mais compostos de poliálcool de ciclohexano (por exemplo, composto de scilo-ciclohexanohexol ou composto de epi-15 ciclohexanohexol) que forneçam uma AUC para CSF de cerca de 40% a 75%, 45% a 70%, 50% a 70%, 55% a 65% ou 60% a 65%, preferivelmente 30% a 60%, da AUC para níveis de plasma.
 25

Outros aspectos da invenção relacionam-se a uma formulação ou forma de dosagem para uma administração por uma ou duas vezes ao dia compreendendo um ou mais compostos 30 de poliálcool de ciclohexano (por exemplo, composto de

scilo-ciclohexanohexol) que forneçam concentrações mínimas do composto, C_{min} , que não sejam significativamente diferentes daquelas obtidas com uma forma de dosagem administrada mais de duas vezes ao dia (ao longo de um período de 24 horas).

Em aspectos adicionais, a invenção fornece uma formulação ou forma de dosagem compreendendo um ou mais compostos de poliálcool de ciclohexano (por exemplo, composto de scilo-ciclohexanohexol) que forneça uma eliminação $t_{1/2}$ de 1 a 100 horas, 1 a 80 horas, 1 a 70 horas, 1 a 50 horas, 1 a 42 horas, 1 a 33 horas or 3 a 50, 16 a 32, 5 a 30 horas, 10 a 30 horas, 1 a 28 horas, 1 a 25 horas, 10 a 25 horas, 1 a 24 horas, 10 a 24 horas, 13 a 24 horas, 1 a 23 horas, 1 a 20 horas, 1 a 18 horas, 1 a 15 horas, 1 a 14 horas, 1 a 13 horas, 1 a 12 horas, 1 a 10 horas, 1 a 8 horas, 1 a 7 horas, 1 a 5 horas, 1 a 4 horas, 1 a 3 horas ou 3 a 5 horas.

Em aspectos adicionais, a invenção fornece uma forma de dosagem de duas vezes ao dia compreendendo um ou mais compostos de poliálcool de ciclohexano (por exemplo, composto de scilo-ciclohexanohexol) que possua uma biodisponibilidade relativa, conforme medido por AUC_{0-inf} de pelo menos 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, ou 90% da biodisponibilidade de uma forma de dosagem única ao dia, preferivelmente 70%, 75%, 80%, 85%, ou 90% da biodisponibilidade de uma forma de dosagem única ao dia.

Formas de dosagem e formulações da invenção podem proporcionar a liberação de um composto de poliálcool de ciclohexano após a cinética de ordem zero, isto é, os níveis plasmáticos, cerebrais e/ou de CSF do composto

permanecem aproximadamente constantes ao longo do período de fornecimento, preferivelmente acima de uma C_{min} selecionada. Em um aspecto, as formas de dosagem são para administração duas vezes ao dia e a C_{min} após a 5 administração da segunda dose é maior que a C_{min} após a administração da primeira dose. Desta forma, as formas de dosagem, formulações e métodos podem proporcionar uma taxa de liberação de ordem zero de um composto de poliálcool de ciclohexano minimizando a variação entre picos e através 10 dos níveis do composto no plasma, cérebro ou CSF. Em um aspecto, a invenção fornece uma formulação ou forma de dosagem compreendendo um ou mais compostos de poliálcool de ciclohexano (por exemplo, composto de scilo-ciclohexanohexol) que produza um perfil de liberação de 15 ordem zero, produzindo assim níveis de plasma, cérebro ou CSF essencialmente planos do composto uma vez que níveis de estado estacionário tenham sido atingidos.

Uma forma de dosagem de ordem zero ou próxima de ordem zero da invenção pode permitir uma redução na freqüência da 20 dosagem melhorando o cumprimento da dosagem por parte dos indivíduos.

A invenção relaciona-se a uma forma de dosagem compreendendo um composto de poliálcool de ciclohexano, para administração a um primeiro ponto de tempo e um 25 segundo ponto de tempo ao longo de um período de dosagem, onde a forma de dosagem compreende uma dose do composto suficiente para fornecer um perfil farmacocinético benéfico onde a concentração ou concentração de pico do composto no plasma, cérebro ou CSF não varie significativamente durante 30 o período de dosagem. Em um aspecto, o período de dosagem

total é de cerca de 8, 12, 18, 20, 24 ou 48 horas. Em modalidades deste aspecto, o segundo ponto de tempo é de cerca de 4 a 20 horas, 4 a 18 horas, 4 a 12 horas, 4 a 14 horas, em particular 6 a 14, 6 a 12, 6 a 8, 8 a 12 ou 8 a 10 horas após o primeiro ponto de tempo. Em outro aspecto, a administração do composto no segundo ponto de tempo resulta em concentrações ou concentrações de pico do composto no plasma, cérebro ou CSF que não variam em mais do que 90%, 80%, 70%, 60%, 50%, 30%, 20%, 15%, 20%, 5%, ou 3% da concentração ou concentração de pico do composto no plasma, cérebro ou CSF após o primeiro ponto de tempo. Em um aspecto, o perfil farmacocinético benéfico é um perfil de liberação de ordem zero que não varia em mais do que 30%, 20%, 10% ou 5% do primeiro ponto de tempo até o segundo ponto de tempo da administração. Em um aspecto, o perfil de liberação de ordem zero não varia em mais do que cerca de 20%, 10% ou 5% do primeiro ponto de tempo até um terceiro ponto de tempo que está pelo menos a 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14 ou 16 horas após o segundo ponto de tempo. Em outros aspectos, o composto é um composto scilo-ciclohexanohexol. Em aspectos particulares, a dose do composto está entre ou a partir de cerca de 1 a 100 mg/kg, 1 a 90 mg/kg, 1 a 80 mg/kg, 1 a 70 mg/kg, 1 a 60 mg/kg, 1 a 50 mg/kg, 1 a 40 mg/kg, 2,5 a 40 mg/kg, 3 a 40 mg/kg, 3 a 35 mg/kg, ou 3 a 30 mg/kg.

A invenção relaciona-se a uma forma de dosagem compreendendo um composto de polialcool de ciclohexano, para administração a um indivíduo em um primeiro ponto de tempo e um segundo ponto de tempo ao longo de um período de dosagem, onde a forma de dosagem compreende uma dose do

composto suficiente para fornecer uma C_{min} no plasma, cérebro ou CSF após o segundo ponto de tempo superior à C_{min} após o primeiro ponto de tempo. Em um aspecto, a C_{min} após o segundo ponto de tempo é de 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 5 35%, 40%, 45%, 50%, 60%, 70%, 80%, ou 90% superior à C_{min} após o primeiro ponto de tempo. Em um aspecto, o período de dosagem total é de cerca de 8, 12, 18, 20, 24 ou 48 horas. Em modalidades deste aspecto, o segundo ponto de tempo é de cerca de 4 a 20 horas, 4 a 18 horas, 4 a 14 horas, 4 a 12 10 horas, em particular 6 a 14, 6 a 12, 6 a 8, 8 a 12 ou 8 a 10 horas após o primeiro ponto de tempo. Em aspectos particulares, a dose do composto está entre ou a partir de cerca de 1 a 100 mg/kg, 1 a 90 mg/kg, 1 a 80 mg/kg, 1 a 70 mg/kg, 1 a 60 mg/kg, 1 a 50 mg/kg, 1 a 40 mg/kg, 2,5 a 40 15 mg/kg, 3 a 40 mg/kg, 3 a 35 mg/kg, ou 3 a 30 mg/kg. Em modalidades deste aspecto da invenção, um composto de poliálcool de ciclohexano pode ser periodicamente administrado ao indivíduo após ao segundo ponto de tempo, em particular 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 ou mais dias após o 20 segundo ponto de tempo, para fornecer uma C_{min} em plasma, cérebro ou CSF substancialmente igual ao C_{min} após o primeiro ponto de tempo ou após o segundo ponto de tempo, preferivelmente a C_{min} após o segundo ponto de tempo.

A invenção relaciona-se a uma forma de dosagem 25 compreendendo um composto de poliálcool de ciclohexano, para administração a um indivíduo em um primeiro ponto de tempo e um segundo ponto de tempo ao longo de um período de dosagem, onde a forma de dosagem compreende uma dose do composto suficiente para manter uma concentração de 30 composto do indivíduo de forma que uma C_{min} no plasma,

cérebro ou CSF após o segundo ponto de tempo seja superior à C_{min} após o primeiro ponto de tempo. Em um aspecto, a C_{min} após o segundo ponto de tempo é de 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 60%, 70%, 80%, ou 90% superior à 5 C_{min} após o primeiro ponto de tempo. Em um aspecto, o período de dosagem total é de cerca de 8, 12, 18, 20, 24 ou 48 horas. Em modalidades deste aspecto, o segundo ponto de tempo é de cerca de 4 a 20 horas, 4 a 18 horas, 4 a 14 horas, 4 a 12 horas, em particular 6 a 14, 6 a 12, 6 a 8, 8 10 a 12 ou 8 a 10 horas após o primeiro ponto de tempo. Em aspectos particulares, a dose do composto está entre ou a partir de cerca de 1 a 100 mg/kg, 1 a 90 mg/kg, 1 a 80 mg/kg, 1 a 70 mg/kg, 1 a 60 mg/kg, 1 a 50 mg/kg, 1 a 40 mg/kg, 2,5 a 40 mg/kg, 3 a 40 mg/kg, 3 a 35 mg/kg, ou 3 a 15 30 mg/kg. Em modalidades deste aspecto da invenção, um composto de poliálcool de ciclohexano pode ser periodicamente administrado ao indivíduo após o segundo ponto de tempo, em particular 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 ou mais dias após o segundo ponto de tempo, para fornecer uma C_{min} 20 em plasma, cérebro ou CSF substancialmente equivalente à C_{min} após o primeiro ponto de tempo ou após o segundo ponto de tempo, preferivelmente a C_{min} após o segundo ponto de tempo.

A invenção está relacionada a formulações ou formas de 25 dosagem com perfis farmacocinéticos benéficos obtidos pela administração de uma formulação oral adequada para administração uma vez ou duas vezes ou dia, preferivelmente administração duas vezes ao dia, compreendendo um composto de poliálcool de ciclohexano, em particular um composto de 30 scilo-ciclohexanohexol ou composto de epi-ciclohexanohexol,

tipicamente presente em uma quantidade suficiente para fornecer as concentrações de fármaco em plasma, cérebro e/ou CSF exigidas, ou dose exigida (por exemplo, dose diária) de um composto de polialcool de ciclohexano e de 5 forma que a formulação exiba um perfil de dissolução *in vitro* favorável ou melhorado.

Em um aspecto, uma formulação ou forma de dosagem exibe o seguinte perfil de dissolução *in vitro*:

- a) de cerca de 15% a cerca de 30% do composto total é liberado após 3 horas de medição;
- b) de cerca de 50% a cerca de 70% do composto total é liberado após 9 horas de medição;
- c) de cerca de 65% a cerca de 95% do composto total é liberado após 12 horas de medição; e
- 15 d) pelo menos 88% do composto total é liberado após 18 horas de medição.

Em um outro aspecto, uma formulação ou forma de dosagem exibe o seguinte perfil de dissolução *in vitro*:

- a) de cerca de 15% a cerca de 25% do composto total é liberado após 3 horas de medição no aparelho;
- b) de cerca de 45% a cerca de 69% do composto total é liberado após 9 horas de medição no aparelho;
- c) de cerca de 59% a cerca de 90% do composto total é liberado após 12 horas de medição no aparelho; e
- 25 d) pelo menos 90% do composto total é liberado após 18 horas de medição no aparelho.

Em um aspecto, uma formulação ou forma de dosagem exibe o seguinte perfil de dissolução *in vitro*:

- a) de cerca de 35% a cerca de 50% do composto total é liberado após 3 horas de medição;
- 30

- b) de cerca de 70% a cerca de 90% do composto total é liberado após 9 horas de medição;
- c) de cerca de 80% a cerca de 90% do composto total é liberado após 12 horas de medição; e
- 5 d) pelo menos 99% do composto total é liberado após 18 horas de medição.

Um aspecto da invenção relaciona-se a uma forma de dosagem uma vez ou duas vezes ao dia que possui um perfil de dissolução conforme aqui divulgado. Uma dosagem oral da 10 invenção pode também produzir absorção total do composto de poliálcool de ciclohexano, em particular composto de scilo-ciclohexanohexol.

Outro aspecto da invenção fornece uma forma de dosagem compreendendo composto de poliálcool de ciclohexano em uma 15 quantidade que fornece uma relação estequiométrica de composto de poliálcool de ciclohexano com peptídeo amilóide de cerca de 40:1, 35:1, 30:1, 25:1, 20:1 ou 15:1, preferivelmente 25:1.

Uma forma de dosagem ou formulação da invenção pode 20 ser uma forma de dosagem de liberação imediata ou um sistema de fornecimento de liberação não imediata, incluindo, sem limitação, uma forma de dosagem de liberação retardada ou de liberação prolongada. Particularmente, a forma de dosagem ou formulação pode exibir uma liberação 25 retardada seguida por liberação imediata ou liberação prolongada.

Desta forma, esta invenção fornece uma dosagem de liberação prolongada de um composto de poliálcool de ciclohexano ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, 30 que atinge de forma vantajosa um nível de resposta de

plasma, cérebro ou CSF o fármaco mais prolongado enquanto suaviza ou elimina picos de concentração de fármaco fornecendo uma liberação substancialmente estável de composto de poliálcool de ciclohexano ao longo do tempo.

5 Em um aspecto, uma forma de dosagem oral de liberação prolongada é fornecida compreendendo um ou mais compostos de poliálcool de ciclohexano, em particular um composto de scilo-ciclohexanohexol, em uma quantidade que fornece liberação do composto e uma taxa de liberação
10 substancialmente constante ao longo de um período de dosagem resultando em uma concentração em plasma substancialmente constante do composto. A concentração em plasma substancialmente constante preferivelmente se correlaciona a um ou mais efeitos terapêuticos aqui
15 divulgados. Em modalidades, a concentração de plasma está entre ou a partir de 1 a 125 µg/mL, 1 a 100 µg/mL, 1 a 90 µg/mL, 1 a 80 µg/mL, 1 a 70 µg/mL, 1 a 60 µg/mL, 1 a 50 µg/mL, 1 a 40 µg/mL, 1 a 30 µg/mL, 1 a 20 µg/mL, 1 a 10 µg/mL, 1 a 5 µg/mL, 5 a 125 µg/mL, 5 a 100 µg/mL, 5 a 70
20 µg/mL, 5 a 50 µg/mL, 10 a 100 µg/mL, 10 a 90 µg/mL, 10 a 80 µg/mL, 10 a 70 µg/mL, 10 a 60 µg/mL, 10 a 50 µg/mL, 10 a 40 µg/mL, 10 a 30 µg/mL, ou 10 a 20 µg/mL. Em modalidades
25 particulares, a concentração em plasma está entre ou a partir de cerca de 5 a 70 µg/mL, 5 a 65 µg/mL, 5 a 50 µg/mL, 5 a 40 µg/mL, 5 a 30 µg/mL, ou 5 a 20 µg/mL.

Em um outro aspecto, uma forma de dosagem oral de liberação prolongada é fornecida compreendendo um ou mais compostos de poliálcool de ciclohexano, em particular um composto de scilo-ciclohexanohexol, em uma quantidade que fornece liberação do composto e uma taxa de liberação
30

substancialmente constante ao longo de um período de dosagem resultando em uma concentração no cérebro ou CSF substancialmente constante do composto. A concentração em CSF substancialmente constante preferivelmente se 5 correlaciona com um ou mais efeitos terapêuticos aqui divulgados, isto é, eficiência terapêutica substancialmente constante dos compostos ao longo de um período de tratamento prolongado.

Em modalidades de uma forma de dosagem oral de 10 liberação prolongada, a forma de dosagem fornece uma concentração em CSF a partir de ou entre 1 a 125 µg/mL, 1 a 100 µg/mL, 1 a 90 µg/mL, 1 a 80 µg/mL, 1 a 70 µg/mL, 1 a 60 µg/mL, 1 a 50 µg/mL, 1 a 40 µg/mL, 1 a 30 µg/mL, 1 a 20 µg/mL, 1 a 10 µg/mL, 1 a 5 µg/mL, 5 a 125 µg/mL, 5 a 100 µg/mL, 5 a 70 µg/mL, 5 a 50 µg/mL, 10 a 100 µg/mL, 10 a 90 µg/mL, 10 a 80 µg/mL, 10 a 70 µg/mL, 10 a 60 µg/mL, 10 a 50 µg/mL, 10 a 40 µg/mL, 10 a 30 µg/mL, ou 10 a 20 µg/mL.

Em modalidades de uma forma de dosagem oral de liberação prolongada, a forma de dosagem fornece uma 20 concentração do composto no cérebro a partir de ou entre 1 a 125 µg/mL, 1 a 100 µg/mL, 1 a 90 µg/mL, 1 a 80 µg/mL, 1 a 70 µg/mL, 1 a 60 µg/mL, 1 a 50 µg/mL, 1 a 40 µg/mL, 1 a 30 µg/mL, 1 a 20 µg/mL, 1 a 10 µg/mL, 1 a 5 µg/mL, 5 a 125 µg/mL, 5 a 100 µg/mL, 5 a 70 µg/mL, 5 a 50 µg/mL, 10 a 100 µg/mL, 10 a 90 µg/mL, 10 a 80 µg/mL, 10 a 70 µg/mL, 10 a 60 µg/mL, 10 a 50 µg/mL, 10 a 40 µg/mL, 10 a 30 µg/mL, ou 10 a 20 µg/mL.

Em modalidades particulares de uma forma de dosagem oral de liberação prolongada, a forma de dosagem fornece 30 uma $C_{máx}$ a partir de ou entre 1 a 125 µg/mL, 1 a 100 µg/mL,

1 a 90 $\mu\text{g/mL}$, 1 a 80 $\mu\text{g/mL}$, 1 a 70 $\mu\text{g/mL}$, 1 a 60 $\mu\text{g/mL}$, 1 a 50 $\mu\text{g/mL}$, 1 a 40 $\mu\text{g/mL}$, 1 a 30 $\mu\text{g/mL}$, 1 a 20 $\mu\text{g/mL}$, 1 a 10 $\mu\text{g/mL}$, 1 a 5 $\mu\text{g/mL}$, 5 a 125 $\mu\text{g/mL}$, 5 a 100 $\mu\text{g/mL}$, 5 a 70 $\mu\text{g/mL}$, 5 a 50 $\mu\text{g/mL}$, 10 a 100 $\mu\text{g/mL}$, 10 a 90 $\mu\text{g/mL}$, 10 a 80 $\mu\text{g/mL}$, 10 a 70 $\mu\text{g/mL}$, 10 a 60 $\mu\text{g/mL}$, 10 a 50 $\mu\text{g/mL}$, 10 a 40 $\mu\text{g/mL}$, 10 a 30 $\mu\text{g/mL}$, ou 10 a 20 $\mu\text{g/mL}$. Em modalidades particulares, a $C_{\text{máx}}$ está entre ou a partir de cerca de 5 a 70 $\mu\text{g/mL}$, 5 a 65 $\mu\text{g/mL}$, 5 a 50 $\mu\text{g/mL}$, 5 a 40 $\mu\text{g/mL}$, 5 a 30 $\mu\text{g/mL}$, ou 5 a 20 $\mu\text{g/mL}$.

10 Em outro aspecto, esta invenção está relacionada a uma forma de dosagem de liberação prolongada de um ciclohexanohexol adequado para administração, como uma administração oral, a um indivíduo, em particular um mamífero, o que resulta em uma concentração de composto de 15 poliálcool de ciclohexano em CSF máxima, $C_{\text{máx}}$, que é inferior a cerca de 95%, 90%, 85%, 80% ou 75% da $C_{\text{máx}}$ determinada quando uma dose igual do composto é administrada ao indivíduo na forma de uma forma de dosagem de liberação imediata.

20 Em outro aspecto, esta invenção fornece a uma forma de dosagem de liberação prolongada de um ciclohexanohexol adequado para administração, como uma administração oral, a um indivíduo, em particular um mamífero, o que resulta em uma concentração de composto de poliálcool de ciclohexano 25 em plasma máxima, $C_{\text{máx}}$, que é inferior a cerca de 95%, 90%, 85%, 80% ou 75% da $C_{\text{máx}}$ determinada quando uma dose igual do composto é administrada ao indivíduo na forma de uma formulação de liberação imediata.

Em uma modalidade, a forma de dosagem de liberação 30 prolongada não libera mais do que cerca de 70% ou 80% em

peso do composto de poliálcool de ciclohexano na primeira hora após a ingestão e libera o composto a uma taxa de pelo menos 0,01 a 50 mgA/h, 0,1 a 50 mgA/h, 0,1 a 40 mgA/h, 0,1 a 35 mgA/h, 0,1 a 30 mgA/h, 0,1 a 20 mgA/h, 0,1 a 10 mgA/h, 5 0,1 a 5 mgA/h, 1 a 50 mgA/h, 1 a 40 mgA/h, 1 a 35 mgA/h, 1 a 30 mgA/h, 1 a 20 mgA/h, 1 a 10 mgA/h, 1 a 5 mgA/h, 2 a 50 mgA/h, 2 a 40 mgA/h, 2 a 35 mgA/h, 2 a 30 mgA/h, 2 a 20 mgA/h, 2 a 10 mgA/h, 2 a 5 mgA/h, 3 a 50 mgA/h, 3 a 40 mgA/h, 3 a 35 mgA/h, 3 a 30 mgA/h, 3 a 20 mgA/h, 3 a 10 10 mgA/h, 3 a 5 mgA/h, 1 a 3 mgA/h, 0,1 a 30 mgA/h, preferivelmente a uma taxa não excedendo 0,01, 0,1, 1, 2, 3, 4, 5, 10, 15, 20, 25, 30 ou 35 mgA/h, mais preferivelmente a uma taxa não excedendo 20, 25 ou 30 mgA/h.

15 Aspectos da invenção relacionam-se a uma forma de dosagem que libera composto de poliálcool de ciclohexano em um ambiente de utilização (por exemplo, plasma, cérebro ou CSF), sabendo-se que a forma de dosagem (1) libera não mais que cerca de 70%, 80% ou 90% em peso do composto de 20 poliálcool de ciclohexano contido na mesma na primeira hora após penetrar em um ambiente de utilização e (2) libera composto de poliálcool de ciclohexano a uma taxa de pelo menos cerca de 0,01 a 40 mgA/h, 0,1 a 40 mgA/h, 1 a 40 mgA/h, 2 a 40 mgA/h, 3 a 40 mgA/h, 3 a 40 mgA/h, 3 a 35 mgA/h, 3 a 30 mgA/h, 3 a 20 mgA/h, 3 a 10 mgA/h, 3 a 5 mgA/h, 1 a 3 mgA/h, 0,1 a 30 mgA/h, preferivelmente pelo menos a uma taxa que não excede 3, 5, 10, 15, 20, 25, 30 ou 35 mgA/h, mais preferivelmente a uma taxa que não excede 20, 25 ou 30 mgA/h.

30 Taxas baixas de liberação de composto de poliálcool de

ciclohexano estão no escopo da invenção, particularmente para pacientes com peso reduzido e/ou idosos. Assim, uma taxa de liberação composto de poliálcool de ciclohexano de cerca de 1, 2, 3, 5, 10, 15, 20, 25, 30 ou 35 mgA;h após a 5 ingestão representa um perfil dentro do escopo de uma modalidade da invenção. A taxa pode ser suficiente para fornecer uma quantidade terapeuticamente suficiente de composto de poliálcool de ciclohexano antes da forma de dosagem ser removida. Desta forma, em uma modalidade, 10 formas de dosagem de acordo com a invenção liberam composto de poliálcool de ciclohexano a uma taxa de pelo menos cerca de 3, 5, 10, 15, 20, 25, ou 30 mgA/h.

Esta invenção fornece uma forma de dosagem de liberação prolongada de composto de poliálcool de 15 ciclohexano adequado para administração, como uma administração oral a um indivíduo, em particular um mamífero, o que resulta em uma concentração de composto de poliálcool de ciclohexano em plasma ou CSF máxima, $C_{máx}$, que é inferior a cerca de 80% da $C_{máx}$ determinada quando uma 20 dose igual de composto de poliálcool de ciclohexano é administrada ao mamífero na forma de uma forma de dosagem de liberação imediata. Em uma modalidade, uma forma de dosagem de liberação prolongada (1) libera não mais que cerca de 70%, 80% ou 90% em peso do composto de poliálcool 25 de ciclohexano contido na mesma na primeira hora após a ingestão e (2) libera composto de poliálcool de ciclohexano a uma taxa de pelo menos cerca de 3, 5, 10, 15, 25, 30 ou 35 mgA/h.

Em um aspecto, uma forma de dosagem de composto de 30 poliálcool de ciclohexano de liberação prolongada de acordo

com a invenção libera pelo menos cerca de 60%, 70%, 80% ou 90% em peso de seu composto de poliálcool de ciclohexano contido em 24 horas, preferivelmente em 18 horas, mais preferivelmente em 16 horas, em 8 horas ou em 6 horas. Em 5 outros aspectos, uma forma de dosagem de acordo com a invenção libera substancialmente todo seu composto de poliálcool de ciclohexano nem antes da 24 horas a uma taxa não excedendo cerca de 3, 5, 10, 15, 20, 25, 30 ou 35 mgA/h.

10 Em um aspecto, uma forma de dosagem duas vezes ao dia de composto de poliálcool de ciclohexano de liberação controlada de acordo com a invenção libera pelo menos cerca de 70%, 80% ou 90% em peso de seu composto de poliálcool de ciclohexano contido em 4 horas, preferivelmente em 6 horas, 15 mais preferivelmente em 8 horas.

Em uma modalidade, a invenção fornece uma forma de dosagem de liberação prolongada de um composto de poliálcool de ciclohexano adequado para administração oral a um mamífero, que resulta em uma concentração de composto 20 de poliálcool de ciclohexano em plasma máxima, C_{\max} , de cerca de 1 a 125 $\mu\text{g/mL}$, 1 a 100 $\mu\text{g/mL}$, 1 a 90 $\mu\text{g/mL}$, 1 a 80 $\mu\text{g/mL}$, 1 a 70 $\mu\text{g/mL}$, 1 a 60 $\mu\text{g/mL}$, 1 a 50 $\mu\text{g/mL}$, 1 a 40 $\mu\text{g/mL}$, 1 a 30 $\mu\text{g/mL}$, 1 a 20 $\mu\text{g/mL}$, 1 a 10 $\mu\text{g/mL}$, 1 a 5 $\mu\text{g/mL}$, 5 a 125 $\mu\text{g/mL}$, 5 a 100 $\mu\text{g/mL}$, 5 a 70 $\mu\text{g/mL}$, 5 a 50 $\mu\text{g/mL}$, 10 a 100 $\mu\text{g/mL}$, 10 a 90 $\mu\text{g/mL}$, 10 a 80 $\mu\text{g/mL}$, 10 a 25 $\mu\text{g/mL}$, 10 a 60 $\mu\text{g/mL}$, 10 a 50 $\mu\text{g/mL}$, 10 a 40 $\mu\text{g/mL}$, 10 a 30 $\mu\text{g/mL}$, ou 10 a 20 $\mu\text{g/mL}$ quando administrada como uma dose única ou duas vezes ao dia, preferivelmente uma dose duas vezes ao dia. Em modalidades particulares, a C_{\max} está 30 entre ou a partir de cerca de 5 a 70 $\mu\text{g/mL}$, 5 a 65 $\mu\text{g/mL}$, 5

a 50 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 5 a 40 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 5 a 30 $\mu\text{g}/\text{mL}$, ou 5 a 20 $\mu\text{g}/\text{mL}$.

Em uma modalidade, a invenção fornece uma dosagem de liberação prolongada de um composto de poliálcool de ciclohexano adequado para administração oral a um mamífero, o que resulta em uma concentração de composto de poliálcool de ciclohexano em CSF máxima, $C_{\text{máx}}$, de cerca de 1 a 125 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 1 a 100 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 1 a 90 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 1 a 80 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 1 a 70 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 1 a 60 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 1 a 50 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 1 a 40 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 1 a 30 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 1 a 20 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 1 a 10 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 1 a 5 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 5 a 125 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 5 a 100 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 5 a 70 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 5 a 50 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 10 a 100 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 10 a 90 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 10 a 80 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 10 a 70 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 10 a 60 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 10 a 50 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 10 a 40 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 10 a 30 $\mu\text{g}/\text{mL}$, ou 10 a 20 $\mu\text{g}/\text{mL}$ quando administrado como uma ou duas doses diárias, preferivelmente duas doses diárias.

Em uma outra modalidade, a invenção fornece uma dosagem de liberação prolongada de um composto de poliálcool de ciclohexano adequado para administração oral a um mamífero, o que resulta em uma concentração de composto de poliálcool de ciclohexano em plasma máxima, $C_{\text{máx}}$, de cerca de 1 a 125 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 1 a 100 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 1 a 90 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 1 a 80 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 1 a 70 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 1 a 60 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 1 a 50 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 1 a 40 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 1 a 30 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 1 a 20 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 1 a 10 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 1 a 5 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 5 a 125 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 5 a 100 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 5 a 70 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 5 a 50 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 10 a 100 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 10 a 90 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 10 a 80 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 10 a 70 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 10 a 60 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 10 a 50 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 10 a 40 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 10 a 30 $\mu\text{g}/\text{mL}$, ou 10 a 20 $\mu\text{g}/\text{mL}$ quando administrado como uma ou duas doses diárias, preferivelmente duas doses diárias. Em uma modalidade particular, o composto de poliálcool de ciclohexano é liberado ao longo de 4 a 12, 6 a 12 ou 8 a 12 horas.

Em uma outra modalidade, a invenção fornece uma dosagem de liberação prolongada de um composto de poliálcool de ciclohexano adequado para administração oral a um mamífero, o que resulta em uma concentração de 5 composto de poliálcool de ciclohexano em CSF máxima, $C_{\text{máx}}$, de cerca de 1 a 125 $\mu\text{g/mL}$, 1 a 100 $\mu\text{g/mL}$, 1 a 90 $\mu\text{g/mL}$, 1 a 80 $\mu\text{g/mL}$, 1 a 70 $\mu\text{g/mL}$, 1 a 60 $\mu\text{g/mL}$, 1 a 50 $\mu\text{g/mL}$, 1 a 40 $\mu\text{g/mL}$, 1 a 30 $\mu\text{g/mL}$, 1 a 20 $\mu\text{g/mL}$, 1 a 10 $\mu\text{g/mL}$, 1 a 5 $\mu\text{g/mL}$, 5 a 125 $\mu\text{g/mL}$, 5 a 100 $\mu\text{g/mL}$, 5 a 70 $\mu\text{g/mL}$, 5 a 50 10 $\mu\text{g/mL}$, 10 a 100 $\mu\text{g/mL}$, 10 a 90 $\mu\text{g/mL}$, 10 a 80 $\mu\text{g/mL}$, 10 a 70 $\mu\text{g/mL}$, 10 a 60 $\mu\text{g/mL}$, 10 a 50 $\mu\text{g/mL}$, 10 a 40 $\mu\text{g/mL}$, 10 a 30 $\mu\text{g/mL}$, ou 10 a 20 $\mu\text{g/mL}$ quando administrado como uma ou 15 duas doses diárias, preferivelmente duas doses diárias. Em uma modalidade particular, o composto de poliálcool de ciclohexano é liberado ao longo de 4 a 12, 6 a 12 ou 8 a 12 horas.

Em uma modalidade adicional, esta invenção fornece uma forma de dosagem de liberação prolongada de um composto de poliálcool de ciclohexano adequado para administração oral 20 a um mamífero, que resulta em uma concentração de composto de poliálcool de ciclohexano em plasma máxima, C_{max} , de cerca de 5 a cerca de 125 $\mu\text{g/mL}$, 5 a cerca de 100 $\mu\text{g/mL}$, 5 a cerca de 70 $\mu\text{g/mL}$, 5 a cerca de 50 $\mu\text{g/mL}$, 10 a cerca de 120 $\mu\text{g/mL}$, 10 a cerca de 100 $\mu\text{g/mL}$, 10 a cerca de 90 $\mu\text{g/mL}$, 25 10 a cerca de 80 $\mu\text{g/mL}$, 10 a cerca de 70 $\mu\text{g/mL}$, 10 a cerca de 50 $\mu\text{g/mL}$, or 10 a cerca de 40 $\mu\text{g/mL}$, onde os níveis de plasma a $C_{\text{máx}}$ não excedem duas vezes o nível de plasma 24 horas após a administração.

Em aspectos da invenção, formas de dosagem de composto 30 de poliálcool de ciclohexano de liberação prolongada

fornecem uma $C_{\text{máx}}$ reduzida em relação à $C_{\text{máx}}$ para formas de dosagem de liberação imediata contendo quantidades iguais de composto de poliálcool de ciclohexano. Em aspectos particulares, uma forma de dosagem de liberação prolongada 5 exibe uma $C_{\text{máx}}$ que é inferior ou igual a cerca de 70%, 75%, 80%, 85% ou 90% da $C_{\text{máx}}$ fornecida por uma quantidade equivalente de composto de poliálcool de ciclohexano em uma forma de liberação imediata.

Formas de dosagem da invenção podem fornecer 10 adicionalmente uma exposição de fármaco ao sangue total que, em relação a uma quantidade equivalente de composto de poliálcool de ciclohexano em uma forma de dosagem de liberação imediata, não é proporcionalmente reduzida tanto quanto a $C_{\text{máx}}$ de liberação prolongada. Em uma modalidade, 15 uma forma de dosagem de composto de poliálcool de ciclohexano de liberação prolongada exibe um $C_{\text{máx}}$ que é 50%, 55%, 60%, 65%, ou 70% da $C_{\text{máx}}$ produzida por uma forma de dosagem de composto de poliálcool de ciclohexano de liberação imediata, e exibe um AUC que é superior a 60%, 20 65%, 70%, 75%, ou 80% daquela fornecida pela forma de dosagem de liberação imediata.

Uma forma de dosagem ou formulação pode estar em qualquer forma adequada para administração em um indivíduo, incluindo, sem limitação, uma forma adequada para 25 administração oral, parenteral, intravenosa (bolo ou infusão), intraperitoneal, subcutânea ou intramuscular. Uma forma de dosagem ou formulação pode estar em uma forma para consumo por um indivíduo, como uma pílula, tablete, comprimidos revestidos, cápsula de gelatina macia ou dura, 30 losango, sache, cápsula, cápsula vegetal, gota líquida,

elixir, suspensão, emulsão, solução, xarope, aerosol (como um sólido ou em um meio líquido), supositório, solução injetável estéril e/ou pó embalado estéril para inibição de formação, depósito, acúmulo e/ou persistência de amilóide, 5 independentemente de sua configuração clínica.

Em um aspecto da invenção, uma forma de dosagem ou formulação é uma forma de dosagem ou formulação oral incluindo, sem limitação, tabletes, comprimidos revestidos, cápsulas de gelatina macia ou dura, pílulas, pós, grânulos, 10 elixires, tinturas, suspensões, xaropes e emulsões. Em outro aspecto da invenção, uma forma de dosagem ou formulação é uma forma de dosagem parenteral incluindo, sem limitação, uma substância ativa em um solvente estéril aquoso ou não aquoso, como água, solução salina isotônica, 15 solução de glicose isotônica, solução de tampão ou outros solventes convenientemente utilizados para administração parenteral.

Em aspectos da invenção, uma forma de dosagem é um comprimido incluindo comprimidos, comprimidos revestidos, 20 comprimidos osmóticos, e outras formas conhecidas na técnica. Em outros aspectos da invenção, a forma de dosagem é uma cápsula bem conhecida na técnica. Ainda em outros aspectos da invenção, a forma de dosagem é uma pílula que engloba formas de dosagem pequenas e arredondadas que 25 compreendem micropartículas misturadas com um ligante e outros excipientes. [Ver, por exemplo, o texto modelo em *Remington: The Science and Practice of Pharmacy* (21^a Edição, 2005, University of the Sciences in Philadelphia (Editor), Mack Publishing Company), e em *The United States Pharmacopeia: The National Formulary* (USP 24 NF19) 30

publicado em 1999].

Formas de dosagem e formulações pode ser produzidas por métodos apropriados conhecidos na técnica para obtenção de uma estrutura para produção de um perfil farmacocinético benéfico, em particular um perfil farmacocinético prolongado. Por exemplo, formas de dosagem de liberação imediata oral de dose sólida são comercializadas por Cima Labs, Fuisz Technologies Ltd., Prographarm, R. P. Scherer, e Yamanouchi-Shaklee. Uma forma de dosagem de liberação prolongada pode ser produzida utilizando-se técnicas padrão, incluindo, mas não limitado àquelas divulgadas na Patente U. S. de número 5.980.942 para Katzhendler e outros, *Development of a Controlled Release Matrix Tablet Containing a Water-Soluble Drug Utilizing Hypromellose and Ethylcellulose*. Dasbach, T. e outros, The Dow Chemical Company, Midland, Mich. 48674; *The Effect of Process Conditions on Various Sustained Release Formulations During Wet Granulation*. Inbasekaran P. e Balwinski, K., The Dow Chemical Company, Midland, Mich. 48674; *Direct Compression of Sustained-Release Hydrophilic Matrix Tablets Containing Hypromellose and MCC: Effects of a Lubricant*, T. D. Cabelka, *Technical Service and Development for METHOCEL Cellulose Ethers*, Larkin Laboratory, The Dow Chemical Company, Midland, Mich. 48674 EUA; e, *Lab-Scale to Full Production Scale Evaluation of a Controlled-Release Formulation Based on Hypromellose and Manufactured Using Roll Compaction Technology*, Sheskeyl, P. e outros, The Dow Chemical Company, Larkin Laboratory, Midland, Mich. 48674. 2 The Vector Corporation Marion, Iowa 52302.

Uma forma de dosagem ou formulação da invenção

tipicamente compreende veículos, diluentes, ou excipientes farmaceuticamente aceitáveis, que não interfiram com a eficiência ou atividade do ingrediente ativo e que não sejam tóxicos aos pacientes. Um transportador, excipiente 5 ou veículo inclui, sem limitação, diluentes, ligantes, adesivos, lubrificantes, desintegrantes, agentes de volume, agentes umectantes ou emulsificantes, agentes de tamponamento de pH e materiais mistos tais como absorventes que podem ser necessários a fim de se produzir ou fornecer 10 uma formulação ou forma de dosagem da invenção para fornecer um perfil farmacocinético benéfico. Exemplos de veículos, diluentes ou excipientes adequados são discutidos abaixo.

Diluentes úteis para a produção de formas de dosagem 15 ou formulações da invenção incluem celulose microcristalina (por exemplo, Avicel FMC Corp., Philadelphia, Pa.), por exemplo, graus de celulose microcristalina aos quais ligantes como hidroxipropilmetylcelulose têm sido adicionados, ceras como parafina, óleos vegetais 20 modificados, cera de carnaúba, óleo de castor hidrogenado, cera de abelha e similares, assim como polímeros como celulose, ésteres de celulose, ésteres de celulose, cloreto de polivinila, poliacetato de vinila, copolímeros de acetato de vinila, etileno, poliestireno e similares. Em 25 aspectos da invenção, o tamanho de partícula médio para a celulose microcristalina geralmente varia de cerca de 90 μm a cerca de 200 μm . A celulose microcristalina pode estar presente em uma quantidade de cerca de 10% em peso a cerca de 70% em peso, em particular em uma quantidade de cerca de 30 30% a 70% em peso.

Uma forma de dosagem ou formulação da invenção podem opcionalmente compreender ligantes solúveis em água ou agentes modificadores de liberação, incluindo açúcares, sais, polímeros solúveis em água, por exemplo, celuloses 5 como etilcelulose, hidroximetilcelulose, hidroxipropilcelulose (HPC), hidroxipropil metilcelulose (HPMC), metilcelulose, poli(N-vinil-2-pirrolidona) (PVP), óxido de polietileno (PEO), polipropilpirrolidona, álcool polivinílico (PVA), polietileno glicol, amido, gomas 10 naturais e sintéticas (por exemplo, acácia, alginatos e goma arábica) e outros materiais naturais e sintéticos e ceras. Materiais solúveis em água adequados incluem lactose, sacarose, glicose, e manitol, assim como HPC, HPMC, e PVP.

15 Uma forma de dosagem ou formulação da invenção na forma de um comprimido pode, opcionalmente, compreender lubrificantes para evitar que os comprimidos ou furadores grudem no molde. Exemplos de lubrificantes incluem estearato de cálcio, monoestearato de gliceril, 20 palmitoestearato de gliceril, óleo vegetal hidrogenado, óleo mineral leve, estearato de magnésio, óleo mineral, polietilenoglicol, benzoato de sódio, lauril sulfato de sódio, estearilfumarato de sódio, ácido esteárico, talco e estearato de zinco. Um lubrificante está presente, por 25 exemplo, em uma quantidade de cerca de 0,25% em peso a cerca de 4,0% em peso.

Uma forma de dosagem ou formulação da invenção pode opcionalmente compreender desintegrantes para desmanchar a forma de dosagem e liberar um composto de polialcool 30 cíclico.

Exemplos de desintegrantes incluem glicolato de amido sódico, carboximetilcelulose sódica, carboximetilcelulose de cálcio, croscarmelose de sódio, polivinilpirrolidona, metilcelulose, celulose microcristalina, celulose em pó, 5 hidroxipropilcelulose substituída com alquil inferior, polacrilina de potássio, amido, amido pré-gelatinizado e alginato sódico. A quantidade de desintegrante incluída em uma forma de dosagem dependerá de fatores, incluindo as propriedades da dispersão e as propriedades do 10 desintegrante selecionado. Um desintegrante pode geralmente compreender de 1% em peso a 15% em peso, preferivelmente de 1% em peso a 10% em peso da forma de dosagem.

Uma forma de dosagem ou formulação da invenção pode opcionalmente compreender excipientes ácidos solubilizantes 15 para aumentar a taxa de liberação do composto de poliálcool de ciclohexano, aumentar a quantidade total de composto de poliálcool de ciclohexano liberada e potencialmente aumentar a absorção e consequentemente a biodisponibilidade do composto de poliálcool de ciclohexano, particularmente a 20 partir de formulações de matriz que liberam composto de poliálcool de ciclohexano ao longo de um período de seis horas ou mais. Exemplos de excipientes ácidos solubilizantes incluem ácido málico, ácido cítrico, ácido eritórbico, ácido ascórbico, ácido adípico, ácido 25 glutâmico, ácido maléico, ácido aconítico e ácido aspártico e excipientes solubilizantes como glicerinas parciais, glicerídeos, derivados de glicerídeos, ésteres de polietilenoglicol, ésteres de polipropilenoglicol, ésteres de álcool polihídrico, ésteres de polioxietileno, ésteres 30 de sorbitano, ésteres de polioxietileno sorbitano, ésteres

sacarídeos, fosfolipídios, copolímeros em bloco de óxido de polietileno-óxido de polipropileno e polietilenoglicol.

Uma forma de dosagem ou formulação de liberação prolongada da invenção pode opcionalmente compreender 5 carboidratos redutores. Os carboidratos redutores são geralmente de açúcares e seus derivados que contêm um grupo aldeído ou cetona livres capazes de atuar como um agente de redução através da doação de elétrons. Carboidratos redutores adequados incluem monossacarídeos e dissacarídeos 10 e, mais especificamente, incluem lactose, glicose, frutose, maltose e outros açúcares similares. Uma forma de dosagem ou formulação pode compreender menos que cerca de 20% em peso de carboidratos de redução.

Excipientes que podem ser utilizados em formas de 15 dosagem e formulações da invenção incluem amidos, manitol, caolim, sulfato de cálcio, sais inorgânicos (por exemplo, cloreto de sódio), derivados de celulose em pó, fosfato de cálcio tribásico, sulfato de cálcio, carbonato de magnésio, óxido de magnésio, poloxâmeros como óxido de polietileno e 20 hidroxipropilmetylcelulose.

A forma de dosagem ou formulação da invenção pode também compreender polímeros que são insolúveis em meio aquoso e são termoplásticos, isto é, componentes de controle de liberação baseados em polímero. Exemplos de 25 tais polímeros incluem ésteres de celulose, como acetato de celulose~, propionato de celulose, butirato de celulose, butirato de acetato de celulose, atilcelulose, hidroxipropilmetylcelulose, etc.

Estratégias para se atingir liberação prolongada de um 30 composto de polialcool de ciclohexano são conhecidas na

técnica e incluem, sem limitação, sistemas de difusão (por exemplo, dispositivos de reservatório e dispositivos de matriz), sistemas de dissolução como sistemas de dissolução encapsulados (por exemplo, minúsculas pílulas de tempo) e 5 sistemas de dissolução de matriz, sistemas de combinação de sistemas de difusão/dissolução, sistemas osmóticos e sistemas de resina de troca iônica, conforme descrito no texto padrão, *Remington: The Science and Practice of Pharmacy* (21^a Edição, 2005, University of the Sciences in 10 Philadelphia (Editor), Mack Publishing Company.

Uma classe de formas de dosagem de liberação prolongada inclui comprimidos com ou sem microparticulados. Um comprimido pode compreender multiparticulados que foram misturados a um ligante, desintegrantes ou outros 15 excipientes conhecidos na técnica, e então formados em um comprimido utilizando-se forças compressoras. Ligantes adequados incluem celulose microcristalina, amido, gelatina, polivinilpirrolidona, polietilenoglicol, e açúcares como sacarose, glicose, dextrose e lactose. 20 Desintegrantes adequados incluem glicolato de amido sódico, croscarmelose sódica, crospovidona e carboximetilcelulose. Em uma modalidade, um comprimido inclui um agente efervescente (combinação ácido-base) que gera dióxido de carbono após a administração para auxiliar na desintegração 25 do comprimido. Multiparticulados, ligante e outros excipientes podem ser granulados antes da formação do comprimido. Processos bem conhecidos de granulação a úmido ou a seco, processos de compressão direta ou não compressão podem ser utilizados para produzir comprimidos 30 multiparticulados.

Uma forma de dosagem de liberação prolongada pode estar sob a forma de uma cápsula incluindo formas de dosagem sólidas nas quais microparticulados e, opcionalmente, excipientes estão incluídos em um recipiente ou casca solúvel macia ou dura. Uma "cápsula" também inclui formas de dosagem para a qual o corpo da forma de dosagem se mantém substancialmente intacto durante sua permanência no ambiente de utilização. Quando da administração, a casca da cápsula tipicamente se dissolve ou desintegra, liberando o conteúdo de cápsula. As cápsulas podem ser produzidas utilizando-se processos bem conhecidos na técnica.

Uma forma de dosagem de liberação prolongada pode também estar sob a forma de pílulas, isto é, formas de dosagem sólida que compreendem multiparticulados misturados a um ligante e outros excipientes. Quando da administração, a pílula se desintegra, permitindo que os multiparticulados sejam ali dispersos. As pílulas podem ser produzidas utilizando-se processos bem conhecidos na técnica.

20 **Formas de Dosagem de Multicomponente**

Em uma modalidade, a presente invenção fornece uma composição de liberação modificada de multiparticulado que fornece um composto de poliálcool de ciclohexano de uma maneira pulsátil fornecendo um perfil de plasma similar a duas doses seqüenciais de uma forma de dosagem de liberação imediata.

Ainda em outra modalidade, a presente invenção fornece uma composição de liberação modificada de multiparticulado que fornece um composto de poliálcool de ciclohexano de uma maneira contínua.

Ainda em outra modalidade, a presente invenção fornece uma composição de liberação modificada de multiparticulado na qual uma primeira porção do composto de poliálcool de ciclohexano é liberado imediatamente quando da 5 administração e uma ou mais porções subseqüentes de composto de poliálcool de ciclohexano são liberadas após um retardo de tempo inicial.

Em uma modalidade, a presente invenção fornece uma composição de liberação modificada de multiparticulado na 10 qual as partículas podem, se desejado, conter um revestimento de liberação modificado e/ou material de matriz de liberação modificada.

De acordo com um aspecto da presente invenção, é fornecida uma composição farmacêutica possuindo um primeiro 15 componente compreendendo partículas contendo um ingrediente ativo, e pelo menos um componente subseqüente compreendendo partículas contendo ingrediente ativo, cada componente subseqüente possuindo uma taxa e/ou duração de liberação diferente do primeiro componente onde pelo menos um dos 20 referidos componentes compreende partículas contendo o composto de poliálcool de ciclohexano. As partículas contendo o fármaco podem ser revestidas com um revestimento de liberação modificada. Alternativamente ou adicionalmente, as partículas contendo o fármaco podem 25 compreender um material de matriz de liberação modificada. Após o fornecimento oral, a composição fornece composto de poliálcool de ciclohexano de uma maneira pulsátil. Em uma modalidade, o primeiro componente fornece uma liberação imediata de composto de poliálcool de ciclohexano, e um ou 30 mais componentes subseqüentes fornecem uma liberação

prolongada de composto de polialcool de ciclohexano. Em tais modalidades, o componente de liberação imediata serve para acelerar o início da ação minimizando o tempo desde a administração até um nível de concentração em plasma terapeuticamente efetivo, e o um ou mais componente(s) subseqüente(s) serve(m) para minimizar a variação nos níveis de concentração em plasma e/ou manter uma concentração em plasma terapeuticamente efetiva através de todo o intervalo da dose.

O revestimento de liberação modificada e/ou o material de matriz de liberação modificada pode provocar um tempo de retardo entre a liberação do ingrediente ativo da primeira população de partículas contendo ingrediente ativo e a liberação do ingrediente ativo de populações subseqüentes de partículas contendo ingrediente ativo. Onde mais de uma população de partículas contendo ingrediente ativo fornecem uma liberação modificada, o revestimento de liberação modificada e/ou material de matriz de liberação modificada pode provocar um tempo de retardo entre a liberação do ingrediente ativo de diferentes populações de partículas contendo ingrediente ativo. A duração destes tempos de retardo pode ser variadas alterando-se a composição e/ou quantidade do revestimento de liberação modificada e/ou alterando-se a composição e/ou quantidade de material de matriz de liberação modificada utilizada. Assim, a duração do tempo de retardo pode ser designada para imitar um perfil de plasma desejado, como um perfil de dosagem de duas vezes ao dia a partir de uma formulação de liberação imediata.

Uma vez que o perfil de plasma produzido pela

composição de liberação modificada na administração é substancialmente similar ao perfil de plasma produzido pela administração de duas ou mais formas de dosagem de liberação imediata dadas seqüencialmente, a composição de liberação modificada da presente invenção é particularmente útil para administrar um composto de poliálcool de ciclohexano. Desta forma, em outro aspecto da presente invenção, a composição pode ser projetada para produzir um perfil de plasma que minimize ou elimine ou elimine as variações em níveis de concentração em plasma associadas à administração de duas ou mais formas de dosagem de liberação imediata dadas seqüencialmente. Em tais modalidades, a composição pode ser fornecida com um componente de liberação imediata para acelerar o início da ação minimizando o tempo desde a administração até um nível de concentração em plasma terapeuticamente efetivo, e pelo menos um componente de liberação modificada para manter um perfil de liberação prolongada com um nível de concentração em plasma terapeuticamente efetiva através de todo o intervalo da dosagem.

Os ingredientes ativos em cada componente pode ser iguais ou diferentes. Por exemplo, a composição pode compreender componentes compreendendo apenas composto de poliálcool de ciclohexano como ingrediente ativo. Alternativamente, a composição pode compreender um primeiro componente compreendendo composto de poliálcool de ciclohexano e pelo menos um componente subseqüente compreendendo um ingrediente ativo que não o composto de poliálcool de ciclohexano, adequado para co-administração com o composto de poliálcool de ciclohexano, ou um primeiro

componente contendo um ingrediente ativo que não o composto de poliálcool de ciclohexano e pelo menos um componente subseqüente compreendendo o composto de poliálcool de ciclohexano. Dois ou mais ingredientes podem ser 5 incorporados no mesmo componente quando os ingredientes ativos são compatíveis entre si. Um ingrediente ativo presente em um componente da composição pode ser acompanhado, por exemplo, de um composto melhorador ou um composto sensibilizador em outro componente da composição, 10 a fim de modificar a biodisponibilidade ou efeito terapêutico no mesmo.

Conforme aqui utilizado, o termo "melhorador" refere-se a um composto que é capaz de melhorar a absorção e/ou biodisponibilidade de um ingrediente ativo promovendo 15 transporte líquido através do trato gastrintestinal em um animal, como um humano. Melhoradores incluem, mas não estão limitados a: ácidos graxos de cadeia média, sais, ésteres, éteres e derivados destes, incluindo glicerídeos e triglicerídeos; tensoativos não iônicos como aqueles que 20 podem ser preparados reagindo-se óxido de etileno com um ácido graxo, um álcool graxo e alquilfenol ou um éster de ácido graxo sorbitano ou glicerol; inibidores de citocromo P450. inibidores de P-glicoproteína e similares; e misturas de dois ou mais destes agentes.

25 Nestas modalidades nas quais um componente contendo mais de um fármaco está presente, a proporção do composto de poliálcool de ciclohexano contida em cada componente pode ser a mesma ou diferente, dependendo do regime de dosagem desejado. O composto de poliálcool de ciclohexano 30 presente no primeiro componente e em componentes

subseqüentes pode estar em qualquer quantidade suficiente para produzir um nível de concentração de plasma terapeuticamente efetivo, preferivelmente a um nível constante.

5 As características de tempo de liberação para o fornecimento de composto de poliálcool de ciclohexano de cada um dos componentes pode ser variada modificando-se a composição de cada componente, inclusive modificando-se qualquer um dos excipientes e/ou revestimentos que podem 10 estar presentes. Em particular, a liberação de composto de poliálcool de ciclohexano pode ser controlada mudando-se a composição e/ou a quantidade do revestimento de liberação modificada nas partículas, se tal revestimento estiver presente. Se mais de um componente de liberação modificada 15 estiver presente, o revestimento de liberação modificada para cada um destes componentes pode ser o mesmo o diferente. De forma similar, quando a liberação modificada é facilitada pela inclusão de um material de matriz de liberação modificada, a liberação do ingrediente ativo pode 20 ser controlada pela escolha e quantidade de material de matriz de liberação modificada utilizada. O revestimento de liberação modificada pode estar presente, em cada componente, em qualquer quantidade que seja suficiente para produzir o tempo de retardo desejado para cada componente 25 em particular. O revestimento de liberação modificada pode estar presente, em cada componente, em qualquer quantidade que seja suficiente para produzir o tempo de atraso desejado entre componentes.

As características de tempo de atraso e/ou tempo de 30 retardo para a liberação de composto de poliálcool de

ciclohexano de cada um dos componentes pode ser variada modificando-se a composição de cada componente, inclusive modificando-se qualquer um dos excipientes e/ou revestimentos que possam estar presentes. Por exemplo, o 5 primeiro componente pode ser um componente de liberação imediata onde o composto de poliálcool de ciclohexano é liberado imediatamente quando da administração. O segundo e subseqüente(s) componente(s) pode(m) ser, por exemplo, um componente de liberação imediata de tempo retardado 10 conforme acabou de ser descrito ou, alternativamente, um componente de liberação prolongada de tempo retardado ou de liberação estendida no qual o composto de poliálcool de ciclohexano seja liberado de uma maneira controlada ao longo de um período de tempo estendido.

15 Conforme será observado por aqueles habilitados na técnica, a natureza exata da curva de concentração de plasma será influenciada pela combinação de todos estes fatores que acabaram de ser descritos. Em particular, o tempo de atraso entre o fornecimento e a início da absorção 20 do composto de poliálcool de ciclohexano em cada componente contendo o composto de poliálcool de ciclohexano pode ser controlado variando-se a composição e revestimento (se presente) de cada um dos componentes. Assim, pela variação da composição de cada componente (incluindo a quantidade e 25 natureza do(s) ingrediente(s) ativo(s)) e variando-se o tempo de atraso, vários perfis de liberação e de plasma podem ser obtidos. Dependendo da duração do tempo de atraso entre a liberação de composto de poliálcool de ciclohexano de cada componente e a natureza da liberação de composto de 30 poliálcool de ciclohexano de cada componente (isto é,

liberação imediata, liberação prolongada, etc.), o perfil de plasma pode ser contínuo (isto é, possui um único máximo) ou pulsátil, no qual os picos no perfil de plasma podem estar bem separados e claramente definidos (por exemplo, quando o tempo de atraso é longo) ou superpostos a um certo nível (por exemplo, quando o tempo de atraso é curto), como seria o caso para programações de dosagem duas vezes ao dia de formas de dosagem de liberação imediata.

O perfil de plasma produzido pela administração de uma unidade de dosagem única compreendendo a composição da presente invenção é vantajosa quando é desejável fornecer dois pulsos de ingrediente ativo sem a necessidade de administração seqüencial de duas unidades de dosagem.

Qualquer material de revestimento que modifique a liberação do composto de polialcool de ciclohexano da maneira desejável pode ser utilizado. Em particular, materiais de revestimento adequados para utilização na prática da presente invenção incluem, mas não estão limitados a materiais poliméricos de revestimento, como ftalato de acetato de celulose, trimaleato de acetato de celulose, ftalato de hidroxipropilmetilcelulose, ftalato de acetato de polivinila, copolímeros de metacrilato de amônio como aqueles vendidos sob a marca registrada Eudragit® RS e RL, ácido poliacrílico e copolímeros de poliacrilato e metacrilato como aqueles vendidos sob a marca comercial Eudragit® S e L, acetato de acetaldietilamino de polivinila, succinato de acetato de hidroxipropilmetilcelulose, shellac; hidrogéis e materiais de formação de gel como polímeros carboxivinílicos, alginato de sódio, carmelose de sódio, carmelose de cálcio,

amido de carboximetil sódico, álcool polivinílico, hidroxietilcelulose, metilcelulose, gelatina, amido, e polímeros entrecruzados baseados em celulose - nos quais a grau de entrecruzamento é baixo de forma a facilitar a 5 adsorção de água e expansão do polímero matriz, hidroxipropilcelulose, hidroxipropilmetylcelulose, polivinilpirrolidona, amido entrecruzado, celulose microcristalina, chitina, copolímero de aminoacril-metacrilato (Eudragit® RS-PM, Rohm & Haas), pululano, 10 colágeno, caseína, ágar, goma arábica, carboximetilcelulose sódica, (polímeros hidrofílicos passíveis de inchaço) metacrilato de polihidroxialquila (peso molar aprox. 5K a 5.000K), polivinilpirrolidona (peso molar de aprox. 10K a 360K), hidrogéis aniónicos e catiônicos, álcool 15 polivinílico possuindo um resíduo de acetato reduzido, uma mistura de ágar e carboximetilcelulose passível de inchaço, copolímeros de anidrido maléico e estireno, etileno, propileno ou isobutileno, pectina (peso molar de aprox. 30K a 300K), polissacarídeos como ágar, acácia, karaya, 20 tragacanto, alginas e guar, poliacrilamidas, óxidos de polietileno Polyox® (peso molar de aprox. 100K a 5.000K), polímeros de acrilato AquaKeep®, diésteres de poliglucano, álcool polivinílico e poli-N-vinil-2-pirrolidona 25 entrecruzados, glucolato de amido sódico (por exemplo, Explotab®; Edward Mandell C. Ltd.); polímeros hidrofílicos como polissacarídeos, metilcelulose, carboximetilcelulose de sódio ou cálcio, hidroxipropilmetylcelulose, hidroxipropilcelulose, hidroxietilcelulose, nitrocelulose, carboximetilcelulose, éteres de celulose, óxidos de 30 polietileno (por exemplo, Polyox®, Union Carbide),

metiletilcelulose, etilhidroxietilcelulose, acetato de celulose, butirato de celulose, propionato de celulose, gelatina, colágeno, amido, maltodextrina, pululano, polivinilpirrolidona, álcool polivinílico, acetato de 5 polivinila, ésteres de ácido graxo de glicerol, poliacrilamida, ácido poliacrílico, copolímeros com ácido metacrílico, outros derivados de ácido acrílico, ésteres de sorbitano, gomas naturais, lecitinas, pectina, alginatos, alginato de amônia, sódio, cálcio, alginatos de potássio, 10 alginatos de propilenoglicol, ágar e gomas como arábica, karaya, alfarroba, tragacanto, carragena, guar, xantana, escleroglucano e misturas e combinações destes. Como será observado por aqueles habilitados na técnica, excipientes como plastificantes, lubrificantes, solventes e similares 15 podem ser adicionados ao revestimento. Plastificantes adequados incluem, por exemplo, monoglicerídeos acetilados; butil ftalil butil glicolato; tartrato de dibutila; ftalato de dietila; ftalato de dimetila; etil ftalil etil glicolato; glicerina; propileno glicol; 20 triacetina; citrato; tripropioina; diacetina; ftalato de dibutila; acetil monoglicerídeo; polietilenoglicóis; óleo de castor; trietilcitrato; álcoois polihídricos, glicerol, ésters de acetato, triacetato de glicerol, trietil citrato de acetila, dibenzil ftalato, dihexil ftalato, butil octil 25 ftalato, diisononil ftalato, butil octil ftalato, dioctil azelato, talato epoxidado, triisooctiltrimelitato, dietilhexil ftalato, di-n-octil ftalato, di-i-octil ftalato, di-i-decil ftalato, di-n-undecil ftalato, di-n-tridecil ftalato, tri-2-etilhexil trimelitato, di-2- 30 etilhexil adipato, di-2-etilhexil sebacato, di-2-etilhexil

azelato, dibutil sebacato.

Quando o componente de liberação modificada compreende um material de matriz de liberação modificada, qualquer material de matriz de liberação modificada ou combinação 5 adequada de materiais de matriz de liberação modificada pode ser utilizada. Tais materiais são conhecidos àqueles habilitados na técnica. O termo "material de matriz de liberação modificada" conforme aqui utilizado inclui polímeros hidrofílicos, polímeros hidrofóbicos e misturas 10 destes que sejam capazes de modificar a liberação de composto de polialcool de ciclohexano, disperso no mesmo *in vitro* ou *in vivo*. Materiais de matriz de liberação modificada adequados para a prática da presente invenção incluem, mas não estão limitados a celulose 15 microcristalina, carboximetilcelulose sódica, hidroxialquilceluloses como hidroxipropilmetylcelulose e hidroxipropilmetylcelulose, óxido de polietileno, alquilceluloses como metilmetylcelulose e etilmetylcelulose, polietilenoglicol, polivinilpirrolidona, acetato de 20 celulose, butirato de acetato de celulose, ftalato de acetato de celulose, timetilato de acetato de celulose, ftalato de polivinilacetato, polialquilmetacrilatos, acetato de polivinila e misturas destes.

Uma composição de liberação modificada de acordo com a 25 presente invenção pode ser incorporada em qualquer forma de dosagem adequada que facilite a liberação do ingrediente ativo de uma maneira pulsátil. Em uma modalidade, a forma de dosagem compreende uma mistura de diferentes populações de partículas contendo ingredientes ativos que produzem os 30 componentes de liberação imediata e de liberação

modificada, a mistura sendo preenchida em cápsulas adequadas, como cápsulas de gelatina dura ou macia. Alternativamente, as populações de indivíduos diferentes de partículas contendo ingrediente ativo podem ser comprimidas 5 (opcionalmente com excipientes adicionais) em mini-comprimidos que podem ser posteriormente preenchidos em cápsulas nas proporções apropriadas. Outra forma de dosagem adequada é a do comprimido de multicamadas. Neste exemplo, o primeiro componente da composição de liberação modificada 10 pode ser comprimido em uma camada, com o componente subseqüente sendo subseqüentemente adicionado como uma camada posterior do comprimidos de multicamadas. As populações das partículas produzindo a composição da invenção podem ainda ser incluídas em formas de dosagem de 15 rápida dissolução como uma forma de dosagem efervescente ou uma forma de dosagem de derretimento rápido.

Em uma modalidade, a composição compreende pelo menos dois componentes contendo composto de poliálcool de ciclohexano: um primeiro componente e um ou mais 20 componente(s) subseqüente(s). Em tal modalidade, o primeiro componente da composição pode exibir uma variedade de perfis de liberação incluindo perfis onde substancialmente todo o composto de poliálcool de ciclohexano contido no primeiro componente é liberado rapidamente quando da 25 administração da forma de dosagem, liberada rapidamente após um retardo de tempo (liberação retardada) ou liberada lentamente ao longo do tempo). EM tal modalidade, o composto de poliálcool de ciclohexano contido no primeiro componente é liberado rapidamente quando na administração a 30 um paciente. Conforme aqui utilizado, "rapidamente

"liberado" inclui perfis de liberação nos quais pelo menos cerca de 20% a 60% do ingrediente ativo de um componente é liberado em cerca de uma hora após a administração, o termo "liberação retardada" inclui perfis de liberação nos quais o ingrediente ativo de um componente é liberado (rapidamente ou lentamente) após um retardo de tempo, e os termos

"liberação controlada" e "liberação estendida" incluem perfis de liberação nos quais pelo menos cerca de 40% a 80% do ingrediente ativo contido em um componente é liberado lentamente.

O segundo componente de tal modalidade pode também exibir uma variedade de perfis de liberação, incluindo um perfil de liberação imediata, um perfil de liberação retardada ou um perfil de liberação controlada. Em tal modalidade, o segundo componente exibe um perfil de liberação retardada no qual o composto de poliálcool de ciclohexano é liberado após um tempo de retardo.

O perfil de plasma produzido pela administração de formas de dosagem da presente invenção que compreendem um componente de liberação imediata compreendendo composto de poliálcool de ciclohexano, ou micropartículas contendo o composto de poliálcool de ciclohexano, e pelo menos um componente de liberação modificada compreendendo o composto de poliálcool de ciclohexano, ou micropartículas contendo o composto de poliálcool de ciclohexano, pode ser substancialmente similar ao perfil de plasma produzido pela administração de duas ou mais forma de dosagem liberação imediata dadas seqüencialmente, ou ao perfil de plasma produzido pela administração de formas de dosagem de

liberação imediata e de liberação modificada separadas. Desta forma, as formas de dosagem da presente invenção podem ser particularmente úteis para administrar composto de poliálcool de ciclohexano, onde a manutenção de 5 parâmetros farmacocinéticos pode ser desejada mas é complexa.

Em uma modalidade, a composição e das formas de dosagem oral sólidas contendo a composição liberam composto de poliálcool de ciclohexano, de forma que substancialmente 10 todo o composto de poliálcool de ciclohexano contido no primeiro componente é liberado antes da liberação do composto de poliálcool de ciclohexano do pelo menos um componente subseqüente. Quando o primeiro componente 15 compreende um componente de liberação imediata, por exemplo, é preferível que a liberação do composto de poliálcool de ciclohexano do pelo menos um componente subseqüente seja retardado até que substancialmente todo o composto de poliálcool de ciclohexano no componente de liberação imediata tenha sido liberado. A liberação do 20 composto de poliálcool de ciclohexano do pelo menos um componente subseqüente pode ser retardada conforme detalhado acima pelo uso de revestimentos de liberação modificada e/ou material de matriz de liberação modificada.

Conforme aqui descrito, a presente invenção também 25 inclui vários tipos de sistemas de liberação modificada pelos quais o composto de poliálcool de ciclohexano pode ser fornecido de modo pulsátil ou contínuo. Estes sistemas incluem, mas não estão limitados a: filmes com composto de poliálcool de ciclohexano ou micropartículas contendo 30 composto de poliálcool de ciclohexano, em uma matriz

polimérica (dispositivos monolíticos); sistemas nos quais composto de poliálcool de ciclohexano, ou micropartículas contendo o mesmo, está contido por um polímero (dispositivo de reservatório); partículas coloidais poliméricas ou 5 microencapsulados (micropartículas, microesferas ou nanopartículas) sob a forma de dispositivos de reservatório e matriz; sistemas nos quais o composto de poliálcool de ciclohexano ou micropartículas contendo o mesmo, está contido por um polímero que contém um aditivo hidrofílico 10 e/ou passível de lixiviação, por exemplo, um segundo polímero, tensoativo ou plastificante, etc. para fornecer um dispositivo poroso, ou um dispositivo no qual a liberação de composto de poliálcool de ciclohexano possa 15 ser controlada osmoticamente (tanto o dispositivo de reservatório quanto de matriz); revestimentos entéricos (ionizáveis e se dissolvem a um pH adequado); polímeros (solúveis) com moléculas de composto de poliálcool de ciclohexano pendentes anexadas (de forma covalente) e dispositivos onde a taxa de liberação é controlada 20 dinamicamente: por exemplo, a bomba osmótica.

Polímeros utilizados em revestimentos de liberação prolongada são necessariamente biocompatíveis e idealmente biodegradáveis. Exemplos de polímeros que ocorrem naturalmente, como Aquacoat® (FMC Corporation, Food & 25 Pharmaceutical Products Division, Philadelphia, EUA) (etilcelulose mecanicamente esferificada a um tamanho de sub-mícron, em dispersão de pseudo-látex de base aquosa) e também polímeros sintéticos como a gama de copolímeros de poli(acrilato, metacrilato) Eudragit® (Rohm e Haas) são 30 conhecidos na técnica.

Dispositivos Monolíticos (Dispositivos de Matriz)

Dispositivos de monolíticos (matriz) podem ser utilizados para controlar a liberação de um fármaco. Isto é possível uma vez que os mesmos são relativamente fáceis de fabricar em comparação a dispositivos de reservatório, e o perigo de uma alta dosagem acidental que poderia resultar da ruptura da membrana de um dispositivo de reservatório não se faz presente. Em tal dispositivo, o agente ativo está presente como uma dispersão na matriz polimérica e são tipicamente formados pela compressão de uma mistura de polímero/fármaco ou por dissolução ou fusão. As propriedades de liberação de dosagem de dispositivos monolíticos podem ser dependentes da solubilidade do fármaco na matriz polimérica ou, no caso de matrizes porosas, da solubilidade na solução de imersão na rede de poros da partícula e também da tortuosidade da rede (em uma proporção maior que a permeabilidade do filme), dependente de se o fármaco está dispersa no polímero ou dissolvida no polímero. Para carregamentos reduzidos de fármaco (0% a 5% p/v) o fármaco será liberada por um mecanismo de solução-difusão (na ausência de poros). A cargas mais altas (5% a 10% p/v) o mecanismo de liberação será mais complexo pela presença de cavidades formadas próximo à superfície do dispositivo à medida que o fármaco é perdida: tais cavidades se preenchem com fluido do ambiente aumentando a taxa de liberação do fármaco.

é comum adicionar um plastificante (por exemplo, um polietileno glicol, abreviado como PEG), um tensoativo ou adjuvante (isto é, um ingrediente que aumenta a eficiência), a dispositivos de matriz (e dispositivos de

reservatório) como um meio de melhorar a permeabilidade (embora, em contraste, os plastificantes possam ser fugitivos e simplesmente servirem para auxiliar na formação do filme e, assim, reduzir a permeabilidade).

5 Tensoativos em dispositivos de matriz (hidrofóbicos) podem aumentar a taxa de liberação de um fármaco através de três mecanismos possíveis: (i) solubilização aumentada, (ii) capacidade de umidificação aumentada para o meio de dissolução, e (iii) formação de poro como um resultado da 10 lixiviação de tensoativo. Exemplos de tensoativos adequados incluem os tensoativos da marca Eufragit, como Eudragit® RL 100, Eudragit® RS, Eudragit® RL, e RS 100 plastificado por sorbitol. A maior influência na liberação é exercida pelos 15 tensoativos que são mais solúveis devido à formação de rompimentos na matriz, permitindo que o meio de dissolução acesse o interior da matriz. Dispositivos compostos consistindo de uma matriz polímero/fármaco revestida em um polímero não contendo fármaco também existem. Tal dispositivo pode ser formado a partir de entrelaçados de 20 Eudragit® aquosos, e fornece uma liberação contínua por difusão do fármaco a partir do núcleo através da casca. De forma similar, um núcleo de polímero contendo o fármaco pode ser produzido e revestido com uma casca que é erodida 25 por fluido gástrico. A taxa de liberação do composto de fármaco desta casca pode ser relativamente linear (uma função do processo de difusão limitante de taxa através da casca) e inversamente proporcional à espessura da casca, considerando que a liberação de um núcleo conforme descrito sozinho pode diminuir com o tempo.

30 Uma forma de dosagem de liberação prolongada observada

pela presente invenção inclui sistemas de matriz, nos quais um composto de poliálcool de ciclohexano é dissolvido, embutido ou dispersado em uma matriz de outro material que serve para reduzir a velocidade da liberação do composto de 5 poliálcool de ciclohexano *in vivo*. Um sistema de matriz pode ser um comprimido de matriz que permanece substancialmente intacto durante o período de liberação prolongada. Comprimidos de matriz podem ser parcialmente revestidos com um polímero que impede a liberação de 10 composto de poliálcool de ciclohexano. Materiais de matriz úteis para a fabricação de formas de dosagem incluem diluentes como celulose microcristalina (por exemplo, Avicel® FMC Corp., Philadelphia, Pa.). Uma forma de dosagem de liberação prolongada pode ser um sistema de 15 matriz que não sofra erosão compreendendo um composto de poliálcool de ciclohexano disperso em uma matriz de hidrogel. Exemplos de materiais para formação de hidrogéis incluem vinil hidrofílico e polímeros acrílicos, polissacarídeos como alginato de cálcio e óxido de 20 polietileno, em particular poli(2-hidroxietil metacrilato), poli(ácido acrílico), poli(ácido metacrílico), poli(N-vinil-2-pirrolidinona), álcool polivinílico e seus copolímeros entre si e com monômeros hidrofóbicos como metil metacrilato, acetato de vinila e similares; e 25 poliuretanos hidrofílicos contendo grandes blocos de óxido de polietileno. Um hidrogel pode compreender redes de polímeros que se interpenetram, o que pode ser formado por polimerização por adição ou por condensação. Comprimidos de matriz podem ser produzidos por métodos de produção de 30 comprimidos conhecidos na técnica.

Um sistema de matriz pode conter multiparticulados compreendendo uma pluralidade de partículas contendo composto de poliálcool de ciclohexano, cada partícula compreendendo uma mistura de composto de poliálcool de ciclohexano com um ou mais excipientes selecionados para formar uma matriz capaz de limitar a taxa de dissolução do composto de poliálcool de ciclohexano em um meio aquoso. Materiais de matriz adequados incluem materiais insolúveis em água, como ceras, celulose ou outros polímeros insolúveis em água, em particular celulose microcristalina.

Um sistema de matriz pode também compreender agentes de modificação de liberação solúveis em água, agentes de modificação de liberação, ácidos de solubilização ou excipientes tipo tensoativos e similares. Multiparticulados de matriz podem ser produzidos utilizando-se métodos na técnica incluindo, sem limitação, processos de extrusão/esferização ou processos de granulação rotativa ou por revestimento dos compostos, excipientes de formação de matriz e outros materiais de matriz em núcleos de semente; ou formação de grânulos de cera. Uma vez formados, os multiparticulados de matriz de composto de poliálcool de ciclohexano podem ser misturados com excipientes compressíveis como lactose, celulose microcristalina, fosfato de dicálcio e similares e a mistura é comprimida para formar um comprimido. Desintegrantes podem ser também empregados em sistemas de matriz. Comprimidos preparados por este método desintegram quando colocados em um meio aquoso, expondo assim os multiparticulados que liberam o composto de poliálcool de ciclohexano. Os microparticulados de matriz de composto de poliálcool de ciclohexano podem

ser também preenchidos em cápsulas, como cápsulas de gelatina dura. Em uma modalidade, é fornecido um comprimido de matriz hidrofílica que libera um composto de poliálcool de ciclohexano da matriz por difusão, erosão ou dissolução 5 da matriz, ou uma combinação destes mecanismos e, opcionalmente, compreende multiparticulados.

Uma forma de dosagem de sistema de matriz pode ser revestido parcialmente para melhorar a taxa de liberação do composto de poliálcool de ciclohexano. Em um aspecto, um 10 comprimido de matriz é revestido com um revestimento impermeável e um buraco ou abertura é fornecido, pelo qual o conteúdo do comprimido é exposto. (Ver, por exemplo, Patente U. S. de número 4.792.448 para Ranade e Hansson e outros, *J. Pharm. Sci.* 77 (1988) 322-324). Exemplos de 15 materiais de revestimento incluem polímeros de formação de filme e ceras, em particular polímeros termoplásticos, como poli(etileno-co-vinil acetato), poli(vinil cloreto), etilcelulose e acetato de celulose. **Filmes Entéricos**

Revestimentos entéricos consistem de polímeros 20 sensíveis a pH conforme descrito na técnica. Tipicamente os polímeros são carboxilados e interagem muito pouco com água a pH baixo, enquanto a um alto pH os polímeros ionizam causando inchaço ou dissolução do polímero. Revestimentos podem assim ser projetados para permanecerem intactos mp 25 ambiente ácido do estômago, protegendo o fármaco deste ambiente ou o estômago do fármaco, mas para se dissolverem no ambiente mais alcalino do intestino. O núcleo do comprimido ou forma de dosagem pode ser adaptada para liberação prolongada de forma que a taxa de liberação do 30 fármaco seja mantida ao longo do tempo.

Dispositivos de Reservatório

As formas de dosagem de liberação prolongada de composto de polialcool de ciclohexano da invenção podem incluir sistemas moderados por membrana ou reservatório.

5 Uma abordagem típica para liberação modificada é encapsular ou conter o fármaco completamente (por exemplo, como um núcleo), em um filme polimérico ou revestimento (isto é, microcápsulas ou núcleos totalmente revestidos/pulverizados). Várias técnicas podem afetar o

10 processo de difusão e podem ser prontamente aplicadas a dispositivos de reservatório (por exemplo, os efeitos de aditivos, funcionalidade de polímero (e, assim, pH de solução de imersão), porosidade, condições de moldagem de filme, etc.) e, desta forma, a escolha do polímero deve ser

15 uma consideração importante no desenvolvimento de dispositivos de reservatório. Modelar as características de liberação dos dispositivos de reservatório (e dispositivos monolíticos) nos quais o transporte do ciclohexanol se dá por um mecanismo de solução-difusão para as condições

20 limite relevantes. Quando o agente ativo está em uma suspensão insaturada, a força de que leva à liberação é mantida constante até que o dispositivo não esteja mais saturado, fornecendo um perfil de liberação substancialmente contínuo. Alternativamente, a cinética da

25 taxa de liberação pode ser controlada por dessorção e uma função da raiz quadrada do tempo, outra liberação modificada. Exemplos de forma de dosagem de reservatório incluem cápsulas baseadas em difusão revestidas por membranas, comprimidos ou sistemas compreendendo

30 multiparticulados. Nesta forma de dosagem, um reservatório

de composto de poliálcool de ciclohexano é circundado por uma membrana de limitação de taxa. O composto de poliálcool de ciclohexano cruza a membrana por mecanismos de transporte de massa, por exemplo, um mecanismo envolvendo a 5 dissolução na membrana, seguida por difusão através da membrana ou difusão através de poros preenchidos de líquido no interior da membrana. Uma forma de dosagem de sistema de reservatório individual pode ser grande, como um comprimido contendo um único reservatório grande, ou um sistema 10 compreendendo multiparticulados, como uma cápsula contendo uma pluralidade de partículas de reservatório, cada uma revestida individualmente com uma membrana. Um revestimento para utilização em um sistema de reservatório pode ser não poroso e permeável a um composto de poliálcool de 15 ciclohexano (por exemplo, um composto de poliálcool de ciclohexano pode se difundir diretamente através da membrana) ou pode ser poroso. A membrana pode ser preparada a partir de revestimento de liberação prolongada conhecidos na técnica, como éster ou éter de celulose, um polímero 20 acrílico, polímeros da marca Eudragit, como Eudragit RS100® ou uma mistura de polímeros.

Em um aspecto da invenção, os sistemas de reservatório são comprimidos. Os núcleos dos comprimidos contendo composto de poliálcool de ciclohexano podem ser produzidos 25 a partir de uma variedade de técnicas padrão na indústria farmacêutica. Núcleos podem ser revestidos com um revestimento de controle de taxa que permite que o composto de poliálcool de ciclohexano no reservatório, ou núcleo do comprimido, se difunda através do revestimento a uma taxa 30 desejada.

Outro exemplo de um sistema de reservatório é uma forma de dosagem compreendendo um multiparticulado onde cada partícula é revestida com um polímero projetado para fornecer liberação prolongada de um composto de poliálcool de ciclohexano. Cada partícula do multiparticulado compreende um composto de poliálcool de ciclohexano e um ou mais excipientes conforme exigido para fabricação e desempenho. Um revestimento de liberação prolongada conhecido na técnica, em particular revestimentos poliméricos, podem ser empregados para preparar a membrana. Um revestimento de membrana pode ser também modificado pela adição de plastificantes conhecidos na técnica.

Dispositivos Controlados Osmoticamente

Formas de dosagem de liberação prolongada de composto de poliálcool de ciclohexano incluem dispositivos de fornecimento osmóticos ou "bombas osmóticas". Bombas osmóticas compreendem um núcleo contendo uma composição osmoticamente efetiva circundada por uma membrana semipermeável. A água passa através da membrana mas os solutos dissolvidos em água penetram através da membrana a uma taxa significativamente mais lenta que a água. Quando colocado um ambiente aquoso, o dispositivo absorve água devido à atividade osmótica da composição do núcleo. Como um resultado da natureza semipermeável da membrana circundante, o conteúdo do dispositivo (incluindo um poliálcool de ciclohexano e quaisquer excipientes) não podem passar através das regiões não porosas da membrana e são levados por pressão osmótica a deixarem o dispositivo através de uma abertura ou passagem na forma de dosagem. A passagem pode ser incorporada ao dispositivo no processo de

fabricação, formada *in situ* pela ruptura de pontos fracos intencionalmente incorporados no revestimento sob a influência de pressão osmótica, ou formada *in situ* pela dissolução e remoção de "porosigens" solúveis em água 5 incorporados no revestimento. Uma composição osmoticamente efetiva geralmente inclui espécies solúveis em água que geram uma pressão osmótica coloidal, e polímeros que incham em água. Exemplos de materiais úteis para formação de uma membrana semipermeável incluem poliamidas, poliésteres e 10 derivados de celulose, preferivelmente éteres de celulose e ésteres. Materiais preferidos são aqueles que formam, espontaneamente, uma ou mais passagens de saída, seja durante a fabricação ou quando colocado em um ambiente de utilização, incluindo polímeros com poros formados por 15 inversão de fase durante a fabricação ou por dissolução de um componente solúvel em água presente na membrana. Um dispositivo de fornecimento osmótico pode compreender um comprimido de duas camadas revestido, multiparticulados de composto de poliálcool de ciclohexano revestidos com uma 20 membrana assimétrica ou cápsulas osmóticas. A taxa de liberação se mantém substancialmente constante como uma função do influxo do ambiente circundante aquoso, fornecendo um volume aproximadamente igual ao volume de absorção de solvente.

25 **Comprimidos Passível de Inchação Revestidos**

Outra forma de dosagem de liberação prolongada de composto de poliálcool de ciclohexano é um comprimido passível de inchação revestido descrito em EP 378404^{A2} ou US 5792471. Os comprimidos compreendem um núcleo de 30 comprimido compreendendo um composto de poliálcool de

ciclohexano e um material que incha (por exemplo, um polímero hidrofílico), revestido com uma membrana que contém buracos ou poros através dos quais o material que incha pode ser extrusado e transportar o composto de poliálcool de ciclohexano. Alternativamente, a membrana pode compreender "porosigens" solúveis em água de baixo peso molecular ou poliméricos que se dissolvem em um ambiente aquoso, fornecendo poros através dos quais o material que incha e o composto de poliálcool de ciclohexano podem extrusar. "Porosigens" adequados incluem compostos de baixo peso molecular como glicerol, sacarose, glicose e cloreto de sódio e polímeros solúveis em água como hidroxipropilmetilcelulose (HPMC). Buracos ou poros podem ser formados no revestimento perfurando-se buracos no revestimento utilizando-se um laser ou outros meios mecânicos. O material de membrana podem compreender qualquer polímero de formação de filme, incluindo polímeros que são permeáveis ou impermeáveis a água, desde que a membrana depositada no núcleo do comprimido seja porosa ou contenha "porosigens" solúveis em água ou possuir um buraco macroscópico para a saída de água e liberação de composto de poliálcool de ciclohexano. São também considerados os multiparticulados (ou contas) com um núcleo de composto de poliálcool de ciclohexano/material passível de inchação, revestido por uma membrana porosa ou contendo "porosigens". Uma forma de dosagem de comprimido passível de inchação revestido pode ser também de multicamadas, conforme descrito em EP 378404A2 ou US5792471.

A invenção também considera formas de dosagem em combinação, compreendendo uma combinação de características

de liberação prolongada e características de liberação imediata. Por exemplo, uma formulação da forma de dosagem da invenção pode estar sob a forma de um comprimido oral que inclui uma porção de liberação imediata compreendendo 5 um composto de poliálcool de ciclohexano, atendendo a um início rápido do efeito terapêutico e uma porção de liberação prolongada de um composto de poliálcool de ciclohexano, atendendo a um efeito terapêutico de duração relativamente mais longa. (Formas de dosagem em combinação 10 são também descritas, por exemplo, no Pedido de Publicação U.S. de número 2003009272 e Patente U. S. de número 6.908.626).

Aplicações

A invenção considera o uso de uma formulação ou forma 15 de dosagem da invenção para tratamento de um distúrbio e/ou doença, em particular prevenindo, e/ou melhorando a severidade da doença, os sintomas da doença e/ou periodicidade da recorrência de um distúrbio e/ou doença aqui divulgada. A invenção considera a prevenção e/ou 20 tratamento de mamíferos, distúrbios e/ou doenças utilizando formulações, formas de dosagem ou tratamentos da invenção.

Em um aspecto, a invenção fornece um método para melhorar a memória de um indivíduo saudável ou a memória de um indivíduo com memória prejudicada pela idade, 25 administrando-se uma quantidade efetiva de uma formulação ou forma de dosagem da invenção.

Em outro aspecto, a presente invenção relaciona-se a um método para melhorar a memória, especialmente memória de curta duração e outra condição mental associada ao processo 30 de envelhecimento compreendendo administrar uma quantidade

efetiva de uma formulação ou forma de dosagem da invenção.

Em uma modalidade, um método é fornecido para tratamento de um mamífero necessitado de melhoria de memória, onde o mamífero não possui doença, distúrbio, 5 enfermidade ou indisposição conhecida diagnosticada que enfraqueça ou de outra forma diminua a memória, compreendendo a etapa de administrar no mamífero uma quantidade efetiva que melhore a memória de uma formulação ou forma de dosagem da invenção.

10 Em outro aspecto da invenção, um método é fornecido para tratamento em um indivíduo de uma condição do sistema nervoso central ou periférico ou órgão sistêmico associado com um distúrbio no dobramento ou agregação das proteínas, ou formação, depósito, acúmulo ou persistência de amilóide, 15 compreendendo administrar ao indivíduo uma quantidade terapeuticamente efetiva de uma formulação ou forma de dosagem da invenção.

Em um aspecto adicional, a invenção fornece um método envolvendo administrar a um indivíduo uma formulação dou 20 forma de dosagem da invenção que inibe a formação, depósito, acúmulo e/ou persistência de amilóide e/ou provoca a dissolução/rompimento de amilóide pré-existente. Assim, formulações e formas de dosagem da invenção podem ser utilizadas para inibir amiloidose em distúrbios nos 25 quais o depósito de amilóide ocorre.

E outro aspecto, a invenção fornece um método para tratar, em um indivíduo, uma condição associada com uma interação de amilóide que pode ser rompida ou dissociada com um composto de polialcool de ciclohexano compreendendo 30 administrar ao indivíduo uma quantidade terapeuticamente

efetiva de uma formulação ou forma de dosagem da invenção.

Em um aspecto, a invenção fornece um método para prevenir, reverter, reduzir ou inibir o agrupamento de proteína amilóide, melhorar a eliminação de depósitos de 5 amilóide ou retardar o depósito de amilóide em um indivíduo, compreendendo administrar uma formulação ou forma de dosagem da invenção.

Em um aspecto, a invenção fornece um método para prevenir, reverter, reduzir ou inibir a formação de fibrila 10 amilóide, condição específica de órgão (por exemplo, neurodegeneração), ou toxicidade celular em um indivíduo, compreendendo administrar ao indivíduo uma quantidade terapeuticamente efetiva de uma formulação ou forma de dosagem da invenção.

15 Em um outro aspecto, a invenção fornece um método para prevenir ou reverter de forma adaptável a aglomeração ou agregação de proteína alterada em um animal que inclui introduzir uma formulação ou forma de dosagem da invenção à proteína alterada de forma adaptável.

20 Ainda em um aspecto adicional da invenção, um método de tratamento de forma adaptável de uma aglomeração ou agregação de proteína alterada em um animal é fornecido, que inclui administrar uma quantidade terapeuticamente efetiva de uma formulação ou forma de dosagem da invenção.

25 Em um aspecto, a invenção fornece um método para aumentar ou manter a função sináptica em um indivíduo compreendendo administrar uma quantidade terapeuticamente efetiva de uma formulação ou forma de dosagem da invenção.

A invenção possui aplicações particulares para 30 tratamento de uma condição e/ou doença caracterizada por

disposição amilóide, em particular amiloidose, mais particularmente doença de Alzheimer. Desta forma, a invenção está relacionada a um método de tratamento compreendendo administrar uma quantidade terapeuticamente efetiva de uma formulação ou forma de dosagem da invenção, que quando da administração a um indivíduo sem sintomas de uma doença caracterizada por depósito amilóide, mais particularmente, doença de Alzheimer, produza perfis farmacocinéticos benéficos, em particular perfis farmacocinéticos prolongados. EM uma modalidade, o tratamento é evidenciado por um ou mais do que segue: rompimento de A_β ou oligômeros de A_β agregados; potencialização de longo prazo aumentada ou restaurada; manutenção ou aumento de função sináptica; acúmulo cerebral de A_β reduzido, depósito reduzido de placas amilóides cerebrais; redução de oligômeros de A_β solúveis no cérebro; redução de atividade glial; inflamação reduzida; e/ou redução de declínio cognitivo ou melhora de habilidades cognitivas.

Em um aspecto, a invenção fornece um método para melhorar a progressão de uma condição e/ou doença ou obter um estágio menos grave de uma doença em um indivíduo sofrendo de tal doença (por exemplo, doença de Alzheimer) compreendendo administrar uma quantidade terapeuticamente efetiva de uma formulação ou forma de dosagem da invenção.

Em um outro aspecto, a invenção relaciona-se a um método para retardar a progressão de uma condição ou doença (por exemplo, doença de Alzheimer) compreendendo administrar uma quantidade terapeuticamente efetiva de uma formulação ou forma de dosagem da invenção.

Em um aspecto adicional, a invenção relaciona-se a um método para aumentar a sobrevida de um indivíduo sofrendo de uma condição e/ou doença compreendendo administrar uma quantidade terapeuticamente efetiva de uma formulação ou 5 forma de dosagem da invenção.

Em uma modalidade, a invenção relaciona-se a um método para melhorar a expectativa de vida de um indivíduo sofrendo de uma condição ou doença (por exemplo, doença de Alzheimer) compreendendo administrar uma quantidade 10 terapeuticamente efetiva de uma formulação ou forma de dosagem da invenção.

Em um aspecto, a invenção fornece um método para tratar diminuição da capacidade cognitiva leve (MCI) compreendendo administrar uma quantidade terapeuticamente 15 efetiva de uma formulação ou forma de dosagem da invenção.

Em uma modalidade, a invenção fornece um método para reduzir ou reverter o depósito de amilóide e neuropatologia após o início do déficit cognitivo e neuropatologia de placa amilóide em um indivíduo, compreendendo administrar 20 ao indivíduo uma quantidade terapeuticamente efetiva de uma formulação ou forma de dosagem da invenção.

Em uma outra modalidade, a invenção fornece um método para reduzir ou reverter o depósito de amilóide e neuropatologia após o início do déficit cognitivo e 25 neuropatologia de placa amilóide em um indivíduo, compreendendo administrar ao indivíduo uma quantidade de uma formulação ou forma de dosagem da invenção efetiva para reduzir ou reverter o depósito de amilóide e a neuropatologia após o início do déficit cognitivo e 30 neuropatologia de placa de amilóide.

Em um aspecto, a invenção relaciona-se a um método para tratar doença de Alzheimer compreendendo colocar em contato A β , agregados de A β ou oligômeros de A β , em particular A β 40 ou agregados ou oligômeros de A β 40 e/ou 5 A β 42 ou agregados ou oligômeros de A β 42, em um indivíduo com uma quantidade terapeuticamente efetiva de uma formulação ou forma de dosagem da invenção.

Em outro aspecto, a invenção fornece um método para tratar doença de Alzheimer fornecendo uma formulação ou 10 forma de dosagem da invenção compreendendo um composto de polialcool de ciclohexano em uma quantidade suficiente para produzir um perfil farmacocinético benéfico e assim rompendo os A β ou oligômeros de A β agregados por um período prolongado após a administração.

15 Em um aspecto adicional, a invenção fornece um método para tratar doença de Alzheimer em um paciente necessitando do mesmo, o que inclui administrar no indivíduo uma formulação ou forma de dosagem da invenção em uma forma e quantidade suficiente para produzir um perfil farmacocinético benéfico resultando potenciação de longo 20 termo e/ou manutenção da função sináptica aumentada ou restaurada. Em outro aspecto, a invenção fornece um método para tratar doença de Alzheimer compreendendo administrar, preferivelmente pro via oral ou sistêmica, uma formulação 25 ou forma de dosagem da invenção para produzir um perfil farmacocinético benéfico reduzindo assim um ou mais acúmulos cerebrais de A β , depósito de placas de amilóide cerebral, oligômeros de A β solúveis no cérebro, atividade glial e/ou inflamação, por um período prolongado após a 30 administração.

A invenção em uma modalidade fornece um método para tratar doença de Alzheimer, o método compreendendo administrar a um mamífero necessitado deste uma formulação ou forma de dosagem da invenção em uma quantidade suficiente para produzir um perfil farmacocinético benéfico e assim reduzindo o declínio cognitivo, especialmente por um período prolongado após a administração para tratar a doença de Alzheimer.

A invenção em uma modalidade fornece um método para tratar doença de Alzheimer, o método compreendendo administrar a um mamífero necessitado deste uma composição compreendendo uma formulação ou forma de dosagem da invenção em uma quantidade suficiente para produzir um perfil farmacocinético benéfico e assim aumentando ou mantendo a função sináptica, especialmente por um período prolongado após a administração para tratar a doença de Alzheimer.

Em um outro aspecto, a invenção fornece um método para prevenir e/ou tratar doença de Alzheimer, o método compreendendo administrar a um mamífero necessitado deste uma composição compreendendo uma formulação ou forma de dosagem da invenção em uma quantidade suficiente para romper A_β e oligômeros de A_β agregados por um período prolongado após a administração; e determinar a quantidade de A_β e oligômeros de A_β agregados, tratando assim a doença de Alzheimer. A quantidade de A_β e oligômeros de A_β agregados pode ser medida utilizando-se um anticorpo específico para A_β ou um scilo-inositol marcado com uma substância detectável.

Em uma modalidade, esta invenção fornece um método

para tratar uma doença ou condição aqui divulgada, em particular uma condição em dobramento e/ou agregação de proteína e/ou formação, depósito, acúmulo ou persistência de amilóide, compreendendo administrar por via oral a um 5 mamífero necessitando de tal tratamento, incluindo um paciente humano, uma quantidade terapeuticamente efetiva de composto de poliálcool de ciclohexano em uma forma de dosagem de liberação prolongada compreendendo um composto de poliálcool de ciclohexano ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, como uma forma de dosagem oral que libera o composto de poliálcool de ciclohexano de acordo com uma taxa de liberação aqui descrita, como, por exemplo, de cerca de 0,01 mgA/h a cerca de 50 mgA/h em um ambiente de utilização conforme aqui descrito, como plasma, cérebro ou 10 15 CSF.

Em uma modalidade adicional, esta invenção fornece um método para tratar doença de Alzheimer, compreendendo administrar por via oral a um mamífero necessitando de tal tratamento, incluindo um paciente humano, uma quantidade terapeuticamente efetiva de composto de poliálcool de ciclohexano em uma forma de dosagem de liberação prolongada compreendendo um composto de poliálcool de ciclohexano ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, como uma forma de dosagem oral que libera o composto de poliálcool de 20 25 ciclohexano de acordo com uma taxa de liberação aqui descrita, como, por exemplo, de cerca de 0,01 mgA/h a cerca de 5 mgA/h em um ambiente de utilização conforme aqui descrito, como plasma, cérebro ou CSF.

Tipicamente, uma faixa de dosagens preferida nos 30 métodos da invenção é de cerca de 1 mgA a 5 mgA de composto

de poliálcool de ciclohexano por dia e pode ser de até cerca de 30 a 35 mgA de composto de poliálcool de ciclohexano por dia para indivíduos adultos médios possuindo um peso corporal de cerca de 70 kg. Por exemplo, 5 a dosagem pode variar de cerca de 1 μ g/kg/dia a 40 μ g/kg/dia ou em outras faixas compreender entre 3 μ g/kg/dia e 30 μ g/kg/dia.

A invenção relaciona-se a um método para tratar e/ou prevenir uma condição e/ou doença aqui divulgada 10 compreendendo administrar uma forma de dosagem compreendendo um composto de poliálcool de ciclohexano, para administração a um primeiro ponto de tempo e um segundo ponto de tempo em um período de dosagem, onde a dosagem e/ou intervalo entre o primeiro e o segundo ponto de tempo é suficiente para fornecer um perfil farmacocinético benéfico onde a concentração ou 15 concentração de pico do composto no plasma, cérebro ou CSF não varie significativamente durante o período de dosagem. Em um aspecto, o período de dosagem é de cerca de 18, 20 ou 20 24 horas. Em modalidades deste aspecto, o segundo ponto de tempo é de cerca de 4 a 14 horas, em particular de 6 a 14, 6 a 12 ou 8 a 12 horas após o primeiro ponto de tempo. Em outro aspecto, a administração do composto no segundo ponto de tempo resulta em concentrações ou concentrações de pico 25 do composto no plasma, cérebro ou CSF que não variam em mais do que 30%, 20%, 15%, 20%, 5%, ou 3% da concentração ou concentração de pico do composto no plasma, cérebro ou CSF após o primeiro ponto de tempo. Em um aspecto, o perfil farmacocinético benéfico é um perfil de liberação de ordem 30 zero que não varia em mais do que cerca de 20%, 10% ou 5%

do primeiro ponto de tempo até o segundo ponto de administração. Em um aspecto, o perfil de liberação de ordem zero não varia em mais do que cerca de 20%, 10% ou 5% do primeiro ponto de tempo até um terceiro ponto de tempo 5 que está pelo menos a 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14 ou 16 horas após o segundo ponto de tempo. Em outros aspectos, o composto é um composto scilo-ciclohexanohexol. Em modalidades, a dose do composto está entre ou a partir de cerca de 1 a 50 mg/kg, 1 a 40 mg/kg, 2,5 a 40 mg/kg, 3 a 40 10 mg/kg, 3 a 35 mg/kg, mais preferivelmente 3 a 30 mg/kg.

A invenção relaciona-se a um método para tratar e/ou prevenir uma condição e/ou doença aqui divulgada compreendendo administrar uma forma de dosagem compreendendo um composto de polialcool de ciclohexano, 15 para administração a um primeiro ponto de tempo e um segundo ponto de tempo em um período de dosagem, onde a dosagem e/ou intervalo entre o primeiro e o segundo ponto de tempo é suficiente para fornecer uma C_{min} em plasma, cérebro ou CSF após o segundo ponto de tempo maior que a 20 C_{min} após o primeiro ponto de tempo. Em um aspecto, a C_{min} após o segundo ponto de tempo é de 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, ou 50% superior à C_{min} após o primeiro ponto de tempo. Em um aspecto, o período de dosagem é de cerca de 18, 20 ou 24 horas. Em modalidades deste aspecto, 25 o segundo ponto de tempo é de cerca de 4 a 14 horas, em particular de 6 a 14, 6 a 12 ou 8 a 12 horas após o primeiro ponto de tempo. Em aspectos particulares, a dose do composto está entre ou a partir de cerca de 1 a 50 mg/kg, 1 a 40 mg/kg, 2,5 a 40 mg/kg, 3 a 40 mg/kg, 3 a 35 30 mg/kg, mais preferivelmente 3 a 30 mg/kg.

A invenção relaciona-se a um método para tratar e/ou prevenir uma condição e/ou doença aqui divulgada compreendendo administrar uma forma de dosagem compreendendo um composto de poliálcool de ciclohexano, 5 para administração a um primeiro ponto de tempo e um segundo ponto de tempo em um período de dosagem, onde a dosagem e/ou intervalo entre o primeiro e o segundo ponto de tempo é suficiente para manter uma concentração de composto no indivíduo de forma que a C_{min} em plasma, cérebro 10 ou CSF após o segundo ponto de tempo é maior que a C_{min} após o primeiro ponto de tempo. Em um aspecto, a C_{min} após o segundo ponto de tempo é de 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, ou 50% superior à C_{min} após o primeiro ponto de tempo. Em um aspecto, o período de dosagem é de cerca de 15 18, 20 ou 24 horas. Em modalidades deste aspecto, o segundo ponto de tempo é de cerca de 4 a 14 horas, em particular de 6 a 14, 6 a 12 ou 8 a 12 horas após o primeiro ponto de tempo. Em aspectos particulares, a dose do composto está entre ou a partir de cerca de 1 a 50 mg/kg, 1 a 40 mg/kg, 20 2,5 a 40 mg/kg, 3 a 40 mg/kg, 3 a 35 mg/kg, mais preferivelmente 3 a 30 mg/kg.

A presente invenção também inclui a utilização de formulações, formas de dosagem e métodos em tratamentos em combinação com um ou mais agentes terapêuticos adicionais, 25 incluindo, sem limitação, inibidores de beta-secretase, inibidores de gama-secretase, inibidores de epsilon-secretase, outros inibidores de agregação/fibrilogênese/formação de ADDL de lâmina-beta (por exemplo, Alzhemed) antagonistas NMDA (por exemplo, 30 memantina), compostos antiinflamatórios não esteróides (por

exemplo, Ibuprofeno, Celebrex), antioxidantes (por exemplo, Vitamina E), hormônios (por exemplo, estrôgenos), nutrientes e suplementos alimentares (por exemplo, Gingko biloba), estatinas e outros fármacos de redução do colesterol (por exemplo, Lovastatina e Sinvastatina), inibidores de acetilcolinesterase (por exemplo, donezepil), agonistas muscarínicos (por exemplo, AF102B (Cevimeline, EVOXAC), AF150(S), e AF267B), anti-psicóticos (por exemplo, haloperidol, clozapina, olanzapina), antidepressivos, incluindo inibidores tricíclicos e de reabsorção da serotonina (por exemplo, Sertralina e Citalopram Hbr), estatinas e outros fármacos de redução de colesterol (por exemplo, Lovastatina e Sinvastatina), imunoterapêuticos e anticorpos a A β (por exemplo, ELAN NA-1792), vacinas, inibidores de cinases (CDK5, GSK3a, GSK3P) que fosforilam proteína TAU (por exemplo, cloretod e lítio), inibidores de cinases que modulam produção de A β (GSK3a, GSK3P, cinases Rho/ROCK) (por exemplo, cloreto de lítio e Ibuprofeno), fármacos que regulam para cima neprilisina (uma enzima que degrada A β); fármacos que regulam para cima enzima que degrada insulina (uma enzima que degrada A β), agentes que são utilizados para o tratamento de complicações resultantes de ou associadas a uma doença, ou medicações em geral que tratam ou previnem efeitos colaterais. A presente invenção também inclui métodos para utilização das formulações e formas de dosagem da invenção em tratamentos de combinação com um ou mais tratamentos adicionais, incluindo, sem limitação, terapia genética e/ou abordagens baseadas em fármacos para regularem para cima a neprilisina (uma enzima que degrada A β), terapia genética e/ou

abordagens baseadas em fármaco para regulação para cima de enzima que degrada insulina (uma enzima que degrada A β) ou células tronco e outras terapias baseadas em células. Tratamentos em combinação podem ser administrados 5 simultaneamente e/ou seqüencialmente.

As combinações de uma formulação ou forma de dosagem da invenção e um agente terapêutico ou tratamento adicional podem ser selecionadas para fornecer inesperadamente efeitos aditivos ou efeitos mais que 10 aditivos, isto é, efeitos sinérgicos. Outros agentes terapêuticos e terapias podem atuar através de um mecanismo diferente e podem ter efeitos aditivos/sinérgicos com a presente invenção.

Em um aspecto, a invenção considera o uso de um 15 composto de polialcool de ciclohexano para a preparação de um medicamento possuindo um perfil farmacocinético benéfico, em particular perfil farmacocinético prolongado, no tratamento de uma condição e/ou doença. A invenção adicionalmente fornece usos de uma formulação ou formas de 20 dosagem da invenção na preparação de medicamentos para a prevenção e/ou tratamento de condições e/ou doenças.

Em uma modalidade a invenção fornece o uso de uma formulação ou forma de dosagem da invenção para a preparação de um medicamento para tratamento prolongado de 25 doença de Alzheimer.

Em uma modalidade adicional a invenção fornece o uso de uma formulação ou forma de dosagem da invenção para a preparação de um medicamente a ser empregado através de administração oral para o tratamento de uma condição 30 caracterizada por dobramento e/ou agregação anormal de

proteína, e/ou formação, depósito, acúmulo ou persistência de amilóide.

A eficácia terapêutica e toxicidade de formulações e formas de dosagem da invenção podem ser determinadas por 5 procedimento farmacêuticos padrão em culturas celulares ou com animais experimentais como calculando-se um parâmetro estatístico como as estatísticas de ED₅₀ (a dose que é terapeuticamente efetiva em 50% da população) ou LD₅₀ (a dose letal a 50% da população). O índice terapêutico é a 10 relação da dose entre os efeitos terapêuticos e tóxicos e pode ser expressada como a relação ED₅₀/LD₅₀. As formulações e formas de dosagem que exibem grandes índices terapêuticos são preferidas. Um ou mais efeitos terapêuticos, em particular efeitos terapêuticos prolongados aqui 15 divulgados, podem ser demonstrados em um indivíduo ou modelo de doença. Por exemplo, efeitos terapêuticos podem ser demonstrados em um modelo descrito nos Exemplos aqui relacionados, em particular efeitos terapêuticos podem ser demonstrados em um camundongo TgCRND8 com sintomas de 20 doença de Alzheimer.

Uma formulação ou forma de dosagem da invenção pode ser administrada em um indivíduo por cerca de ou pelo menos cerca de 1 semana, 2 semanas a 4 semanas, 2 semanas a 6 semanas, 2 semanas a 8 semanas, 2 semanas a 10 semanas, 2 semanas a 12 semanas, 2 semanas a 14 semanas, 2 semanas a 25 16 semanas, 2 semanas a 6 meses, 2 semanas a 12 meses, 2 semanas a 18 meses, 2 semanas a 24 meses, periodicamente ou continuamente.

A invenção será também descrita em maiores detalhes 30 por meio de exemplos específicos. Os seguintes exemplos são

oferecidos para propósitos ilustrativos, e não pretendem limitar a invenção de qualquer forma.

Aqueles habilitados na técnica reconhecerão prontamente uma variedade de parâmetros não críticos que 5 podem ser alterados ou modificados para produzir essencialmente os mesmos resultados.

Exemplo 1

Farmacocinética Pré-clínica e Metabolismo

Três estudos foram executados para investigar a 10 farmacocinética de administrações orais de um scilo-ciclohexanohexol (Tabela 1):

Farmacocinética de Dose Única - Rato

A farmacocinética de plasma (PK) de um scilo-ciclohexanohexol em ratos foi avaliada após uma única dose 15 oral de 15, 50 e 150 mg/kg. Marcações das concentrações de plasma médias contra o tempo são apresentadas na Figura 1. Parâmetros derivados de PK são resumidos na Tabela 2. Após a única dose oral em ratos, valores de concentração máxima em plasma ($C_{\text{máx}}$) e exposição (AUC_{0-t}) aumentaram 20 proporcionalmente com o nível da dose do scilo-ciclohexanohexol. Outros parâmetros não foram mudados com o nível da dose. O scilo-ciclohexanohexol foi absorvido rapidamente, com $t_{\text{máx}}$ observado entre 1,0 e 2,2 horas após a dose. O scilo-ciclohexanohexol foi removido com relativa 25 rapidez, com estimativas de vida média ($t_{\frac{1}{2}}$) variando de 2,1 a 2,7 horas. Estimativas de tempo de residência médio (MRT) foram consistentes. Os volumes de distribuição (Vdss) foram grandes, indicando ampla distribuição de scilo-ciclohexanohexol em ratos. Cão

30 Dois estudos investigaram a PK de dose única de

administração oral de scilo-ciclohexanohexol em cães. O estudo de 14 dias investigou 18 animais. Marcações das concentrações médias em plasma contra tempo são apresentadas na Figura 2. Parâmetros de PK derivados são resumidos na Tabela 3. No Dia 1 deste estudo os valores de $C_{\text{máx}}$ e AUC aumentaram proporcionalmente com o nível de dose de um scilo-ciclohexanohexol. Entretanto, exposições de dose normalizada mostraram uma tendência na direção de um aumento com a dose. O scilo-ciclohexanohexol foi absorvido e removido rapidamente, com $t_{\text{máx}}$ observado entre 1,2 e 2,2 horas após a dose e estimativas de $t_{\frac{1}{2}}$ variando de 1,7 a 2,2 horas. O nível de dose não influenciou o $t_{\text{máx}}$ ou $t_{\frac{1}{2}}$. No nível de dose mais baixo (15 mg/kg) a Vdss e remoção total do corpo (Cl/F) foram maiores que as vistas em doses mais altas, enfatizando a rápida distribuição do scilo-ciclohexanohexol. A ampla penetrância no cérebro do scilo-ciclohexanohexol (ver abaixo) pode ser relevante sob este aspecto.

A PK de doses orais únicas do scilo-ciclohexanohexol foi também investigada de uma maneira preliminar em um estudo para encontrar faixas de dose em 5 cães da raça beagle. Doses crescentes foram administradas em um modelo de intersecção (20, 80 e 240 mg/kg p.o., 80 e 240 mg/kg i.v.). Os parâmetros de PK derivados são resumidos na Tabela 4. Novamente AZD-103 foi absorvido rapidamente, com $t_{\text{máx}}$ observado entre 1,5 e 2 horas após uma dose oral. Os valores de $C_{\text{máx}}$ e AUC aumentaram proporcionalmente com a dose, consistentes com observações no estudo maior. Estimativas de $t_{\frac{1}{2}}$ variaram de 2 a 5 horas. Nem a dose ou via de administração tiveram qualquer efeito claro em $t_{\frac{1}{2}}$.

MRT, Cl/F ou Vdss. Os valores de AUC para as duas vias de administração sugeriram uma absorção oral muito ampla com efeito de primeira passagem desprezível. No nível de dose de 80 mg/kg, a biodisponibilidade oral foi estimada como 5 sendo de mais de 90% (Figura 3).

Farmacocinética de Dose em Repetição - Rato

A PK de plasma de um composto de scilo-ciclohexanohexol em ratos foi avaliada após 28 dias de dosagem oral de 15, 50 e 150 mg/kg, administrada duas vezes 10 ao dia. Marcações das concentrações médias em plasma contra tempo são apresentadas na Figura 4. Parâmetros de PK derivados são resumidos na Tabela 5. Após 28 dias de dosagem, os valores de $C_{máx}$ e AUC aumentaram proporcionalmente entre a dose de 50 e 150 mg/kg, conforme 15 observado após a dose única. Entretanto, o nível de dose baixo (15 mg/kg) após 28 dias de dosagem mostrou um aumento marcante nos valores de $C_{máx}$ e AUC_{0-t} comparados à dose única. De fato, neste nível de dosagem, as taxas de Vdss, remoção e eliminação pareceram ser reduzidas com as dosagem 20 repetidas. Entretanto, aumentos em $C_{máx}$ e AUC_{0-t} não foram vistos em níveis de doses mais altos e não houve evidência sugerindo o acúmulo de scilo-ciclohexanohexol com dosagem em repetição. Quanto às doses únicas, o scilo-ciclohexanohexol foi absorvido rapidamente, com $t_{máx}$ médio 25 observado entre 1,2 e 1,3 horas após a dose. Os valores de $t_{1/2}$ aumentaram ligeiramente a partir das doses únicas, variando de 3,1 a 4,4 horas. Estimativas de MR foram consistentes.

Cão

30 A PK de plasma de um scilo-ciclohexanohexol em cães

foi avaliada após 14 dias de dosagem oral de 15, 50 e 150 mg/kg, administrada duas vezes ao dia. Marcações das concentrações médias em plasma contra tempo são apresentadas na Figura 5. Parâmetros de PK derivados são 5 resumidos na Tabela 6. Como no Dia 1 deste estudo os valores de $C_{\text{máx}}$ e AUC aumentaram proporcionalmente com o nível de dose de scilo-ciclohexanohexol. Entretanto, as exposições normalizadas por dose pareceram diminuir com a dose. Isto contrasta com a tendência positiva observada 10 após exposição aguda. Não houve evidência sugerindo acúmulo do scilo-ciclohexanohexol com dosagem em repetição. Quanto às doses únicas, o scilo-ciclohexanohexol foi absorvido rapidamente, com $t_{\text{máx}}$ médio observado entre 1,1 e 1,8 horas 15 após a dose. Os valores de $t_{\frac{1}{2}}$ aumentaram ligeiramente a partir das doses únicas, variando de 2,9 a 4,7 horas. Estimativas de MRT foram consistentes. Os valores de Vdss e Cl/F foram similares para todos os níveis de dose

Penetrância Cerebral

Cães no estudo de dose única (explorando doses de 20, 20 80, 240 mg/kg) receberam cateteres para permitir a coleta serial de amostras de fluido cérebro-espinal (CSF). O CSF banha o sistema nervoso central e repousa no interior da barreira cérebro-sangue. Embora um fármaco que atue centralmente ainda precise penetrar no tecido cerebral para 25 exercer seu efeito, a quantificação de um fármaco no CSF pode fornecer uma estimativa rudimentar de penetrância cerebral. Marcações das concentrações médias em CSF e plasma após a administração oral de 240 mg/kg são apresentadas na Figura 6. Parâmetros de PK para CSF e para 30 plasma, derivados dos mesmos cães, são apresentados na

Tabela 7.

A penetração do scilo-ciclohexanohexol no cérebro foi ampla e rápida. Os valores de $t_{máx}$ observados em CSF variaram de 2,8 a 4,0 horas. Estes valores foram muito similares aos valores de $t_{máx}$ de plasma derivados do mesmo animal (2,3 a 2,8 horas). Isto sugere uma passagem muito rápida para o scilo-ciclohexanohexol através a barreira cérebro-sangue. Valores de $C_{máx}$ médios em CSF variando de 27% a 66% dos valores de $C_{máx}$ para plasma no mesmo animal. De forma similar, o AUC_{0-t} em CSF teve uma média de 62% ou 65% do observado no plasma no mesmo animal, sugerindo que o scilo-ciclohexanohexol possui uma alta penetração no cérebro.

O CSF também foi coletado a partir de cães ao final dos 14 dias de estudo de repetição em necropsia (aproximadamente 24 horas após a dose final ter sido administrada). Níveis médios do scilo-ciclohexanohexol nestas amostras estão listados na Tabela 8. Os níveis do scilo-ciclohexanohexol em CSF aumentou com a dose e seguiu o perfil observado no plasma.

Resumo de Farmacocinética

A PK do scilo-ciclohexanohexol foi fortemente consistente entre ratos e cães. Concentrações e exposições máximas em plasma foram amplamente proporcionais às doses em ambas as espécies. Após administração oral repetida de 150 mg/kg, duas vezes ao dia, os valores de AUV_{0-t} de 573 e 523 $\mu\text{g}/\text{h}/\text{mL}$ foram obtidos de ratos e cães, respectivamente. AM ambas as espécies do scilo-ciclohexanohexol foi absorvido rapidamente, teve uma vida média curta e um volume de distribuição muito grande. Desvio da linearidade

foi observado em ambas as espécies. Em cada caso isto se manifestou como uma redução na remoção e volume de distribuição após administração repetida de um nível de dose baixo (15 mg/kg) do scilo-ciclohexanohexol. Nenhuma 5 mudança deste tipo foi observada em níveis de dose mais altos em ambas as espécies. Nenhum acúmulo foi observado após exposição crônica.

A comparação de perfis de PK após administração oral e i.v. em cães sugeriu uma absorção oral muito ampla com 10 efeitos de primeira passagem insignificantes. A biodisponibilidade é superior a 90%. O scilo-ciclohexanohexol é, desta forma, bem adequado como uma terapia de administração oral na prática clínica. Administração de duas vezes ao dia do scilo-15 ciclohexanohexol pode ser mais adequada.

O scilo-ciclohexanohexol cruzou a barreira cérebro-sangue de maneira extremamente eficiente em cães. É provável, desta forma, que o scilo-ciclohexanohexol alcance seu local de ação a altas concentrações em pacientes com 20 Alzheimer, e será assim capaz de exercer seu efeito farmacológico alvo.

Concentração/Nível de Dose Efetiva

O trabalho *in vitro* demonstrou que é provável que exista uma relação estequiométrica entre a espécie amilóide 25 e níveis de scilo-ciclohexanohexol exigidos para eficácia.

Uma relação estequiométrica de 25:1 (scilo-ciclohexanohexol:peptídeo amilóide) foi a mais baixa observada para possuir qualquer impacto sobre fibrilas A β sintéticas. Quando oligômeros naturalmente expressos foram 30 investigados de 1 a 2 nM (níveis considerados relevantes

para AD: Cleary, J.P., e outros, (2005), *Nature Neuroscience*, 8: 79-84), a concentração mais baixa de scilo-ciclohexanohexol mostrando qualquer efeito foi de 125 nM, sugerindo que uma relação de 100:1 era efetiva em 5 alterar o perfil oligomérico de A β . Entretanto, a 5 μ M (0,9 μ g/mL) o scilo-ciclohexanohexol mostrou maior consistência de efeito neste quesito.

Sistemas mais complexos fornecem suporte para 5 μ M (0,9 μ g/mL) como uma concentração local efetiva do scilo-ciclohexanohexol. Em experimentos de potenciação de longo prazo, 5 μ M foi o nível de dosagem maximamente efetiva mais baixo (novamente, com concentração de oligômero de amilóide de 1 a 2 nM). A eficácia desta concentração foi confirmada em estudo de condição cognitiva aguda em ratos.

Na clínica, concentrações locais efetivas de um scilo-ciclohexanohexol precisarão ser atingidas após a dosagem oral. Três estudos examinaram a faixa de dose efetiva de um scilo-ciclohexanohexol após a dose oral. Em camundongos CRND8 jovens (dosados para 12 a 16 semanas de idade, em um período quando os sintomas eram novos), 3,3 mg/kg/dia forneceram eficácia em termos e comportamento e acúmulo de A β . Em camundongos CRND8 ligeiramente mais velhos (5 a 6 meses), 30 mg/kg/dia mostraram eficácia máxima na redução de placas. Em ratos infundidos por meio intracerebroventricular (icv) com oligômeros A β , aproximadamente 30 mg/kg/dia (a dose mais baixa administrada oralmente) forneceu alívio efetivo da condição cognitiva. Entretanto, considerando-se 2 espécies. animais de diferentes idades e diferentes extremos, um nível de 30 dose variando entre 3 e 30 mg/kg/dia mostrou eficácia

consistente.

Os níveis de scilo-ciclohexanohexol no cérebro de animais nestes estudos não foram quantificados. Entretanto, os estudos farmacocinéticos em cães mostraram 5 que a penetração de scilo-ciclohexanohexol no cérebro foi ampla e rápida. Valores de $C_{\text{máx}}$ e $AUC_{0-\text{inf}}$ em CSF tiveram uma média de 60% daqueles observados no plasma. Em cães que receberam 30 mg/kg/dia de scilo-ciclohexanohexol por 14 dias, os níveis de scilo-ciclohexanohexol no CSF foram de 10 aprox. 4 $\mu\text{g/mL}$ tanto no plasma quanto no CSF (12 e 24 horas após a última administração). Em geral, há grande consistência entre os perfis farmacocinéticos de ratos e cães. A concentração em plasma média para scilo-ciclohexanohexol 12 horas a pós a última administração em 15 um estudo com ratos de 28 dias era de aprox. 6 $\mu\text{g/mL}$. Conseqüentemente é provável que os animais recebendo 30 mg/kg/dia no experimento de eficácia em ratos discutido acima possuísse níveis em CSF em uma faixa similar. É esperado que haja diferenças entre concentrações de fármaco 20 em CSF e no local de ação no cérebro. Apesar disso, estes níveis são amplamente consistentes com as estimativas *in vitro* de concentração efetiva mais baixa (0,9 $\mu\text{g/mL}$).

Considerando-se os vários estudos pré-clínicos em conjunto, parece provável que a probabilidade de um scilo-ciclohexanohexol fornecer eficácia em pacientes de AD será 25 maximizada mantendo-se o nível do composto em CSF na faixa de $\mu\text{g/mL}$. Níveis de dose variando entre 3 e 30 mg/kg/dia devem ser suficientes para se atingir concentração μM de scilo-ciclohexanohexol no cérebro.

Em camundongos TgCRND8, a administração de scilo-ciclohexanohexol pode evitar e limitar o fenótipo similar a Alzheimer que estes animais expressam. Scilo-ciclohexanohexol são mais efetivos que os estereoisômeros relacionados, mio-ciclohexanohexol, neste quesito. O sabido local de ação de um scilo-ciclohexanohexol em modelos de doença de Alzheimer é o cérebro. O efeito do tratamento com um scilo-ciclohexanohexol ou mio-ciclohexanohexol em níveis cerebrais destas moléculas foi desta forma investigado. Em animais não tratados, o mio-ciclohexanohexol era mais abundante que o scilo-ciclohexanohexol no cérebro e CSF. Administração *ad libitum* de um scilo-ciclohexanohexol forneceu um aumento maior nos níveis desta molécula no cérebro e CSF. Em contraste, a administração de mio-ciclohexanohexol forneceu apenas um aumento pequeno em níveis desta molécula no cérebro e reduziu significativamente a exposição de scilo-ciclohexanohexol no cérebro. Um scilo-ciclohexanohexol, consequentemente, mantém um potencial significativamente maior que mio-ciclohexanohexol como um agente farmacêutico de atuação central em camundongos. O scilo-ciclohexanohexol não foi incorporado em lipídios fosfatidilinositol no cérebro e não influenciou a incorporação de outros inositóis, sugerindo que os caminhos de transdução de sinal não devem ser afetados.

Objetivo

Fornecer informações sobre o impacto de tratamento com scilo-ciclohexanohexol em níveis de inositol em CSF e no cérebro de camundongos TgCRND8.

Materiais e Materiais de Métodos

30 Camundongos: TgCRND8; Idade: 4 meses

Fármacos de Estudo:

Scilo-ciclohexanohexol: fornecido por Hokko (Japão)

Mio-ciclohexanohexol: fornecido por Hokko (Japão)

Dosagem

5 Fármacos de estudo foram administradas a 30 mg/kg por alimentação oral ou *ad libitum* por dissolução em água para beber. Para administração em água para consumo, os fármacos de estudo foram dissolvidas a 10 mg/mL. A quantidade média de água retirada da garrafa foi de 3 mL diariamente por 10 animal. O peso médio de camundongo era de 33 g. Assim, para dosagem *ad libitum* a dose média do fármaco de estudo se aproximou de 900 mg/kg ao longo de 24 horas.

Métodos:

15 Quantificação de scilo-ciclohexanohexol e mio-ciclohexanohexol. Os níveis de scilo-ciclohexanohexol e mio-ciclohexanohexol no cérebro e CSF foram analisados utilizando-se cromatografia de massa/espectrometria de massa. D-quirol-inositol foi utilizado como um controle interno, uma vez que o mesmo não está presente nestas 20 amostras biológicas.

Derivatização: Para aumentar a volatilidade e estabilidade térmica destes compostos e para permitir uma separação de pico adequada, estas amostras precisam ser, primeiramente, derivatizadas. A derivatização foi adaptada 25 a partir de um método apresentado anteriormente (Sherry, HU, e outros, 1995, *Anal. Biochem.*, 224:279-85), onde os grupos hidroxil do ciclohexanohexol foram substituídos com grupos acetil. Resumidamente, metade do cérebro de um camundongo foi homogeneizado em 2 x 2 mL de metanol. A 30 suspensão resultante foi centrifugada (5 minutos, 5.000 x

g) e o equivalente a 30 mg de tecido cerebral foram colocados em um tubo de vidro com uma tampa revestida com Teflon. De forma similar, uma amostra de 5 a 15 μ L de CSF foi misturada a 1 mL de metanol e deixada assentar à 5 temperatura ambiente por 5 minutos. A suspensão resultante foi centrifugada (5 minutos, 5.000 x g) e o sobrenadante foi transferido a um tubo de vidro (tampa revestida com Teflon). Em cada caso, adicionou-se D-quirol-inositol ao tubo e uma concentração definida (50 ng/ μ L para o cérebro, 10 1 ng/ μ L para CSF). Estas amostras foram então evaporadas para completar a secura (Speedvac; 60°C). O resíduo foi tratado com 100 μ L de reagente piridina (1 mg/mL de solução de 4-dimetilaminopiridina em piridina) e 100 μ L de anidrido acético. Esta mistura foi lavada com nitrogênio seco, 15 firmemente fechada e os tubos aquecidos (80°C; 30 minutos).

Análise:

Após a derivatização, as amostras foram resfriadas (TA) e o reagente de acetilação não reagido evaporado utilizando-se uma corrente constante de gás nitrogênio.

20 Os produtos derivatizados foram novamente dissolvidos (4 mL; acetato de hexano-etila (80:20, v/v)) e lavados com 1 mL de solução de hidrogenocarbonato de sódio a 5%.

Após a submeter a vórtice (5 minutos) e centrifugação (3 minutos, 1.000 x g), a camada orgânica foi transferida a 25 outro tubo e evaporada (Speedvac; 40°C). O resíduo foi reconstituído em 100 μ L; acetato de etila. 1 μ L do mesmo foi injetado no sistema de GC/MS. Um procedimento similar foi seguido utilizando-se concentrações iniciais de scilo-ciclohexanohexol e mio-ciclohexanohexol, que foram então 30 utilizados para gerar curvas de concentração (neste caso o

padrão interno foi derivatizado separadamente e então adicionado).

GC/MS foi executado utilizando-se um Perkin Elmer TurboMass Autosystem XL, com um espectrômetro de massa quadrupolar e ionização por elétron. A cromatografia gasosa foi executada utilizando-se uma coluna de 30 m x 0,25 mm x 0,25 µm ZB 5 (5% difenil / 95% dimetilpolissiloxano), utilizando-se o gás transportador Hélio (1 mL/min). As amostras foram injetadas com a separação ajustada para 50 a 10 1 minuto e 0 a 5 minutos, a temperatura do injetor foi ajustada a 300°C e uma temperatura de forno inicial de 80°C. Após manter por 1 minuto, a temperatura foi elevada a 45°C/minuto até 187°C e mantida assim por 15 minutos. O forno foi então aumentado a 45°C/minuto até 295°C e mantido 15 por 1,5 minuto. Os picos de amostra foram analisados utilizando-se monitoramento de íon selecionado, utilizando- se *m/z* 168 para determinar os níveis de ciclohexanohexol no cérebro e CSF e *m/z* 373 para determinar os níveis de ciclohexanohexol no plasma, uma vez que monitorando-se o 20 íon maior reduzia o ruído. Áreas de pico de amostra foram comparadas às curvas de concentração.

Extração e Hidrólise de Lipídio

O método utilizado para isolamento e análise de lipídio foi adaptado a partir de um método anteriormente 25 apresentado (Kersting, MC e outros, 2003, *J. Eukaryot. Microbiol.* 50: 164-168). Resumidamente, metade de um cérebro de camundongo foi homogeneizado em 2 mL de dH₂O e 500 µL desse homogeneizado foram utilizados para isolamento de lipídio. Para isolar os lipídios e polifosfoinositol, os 30 500 µL foram colocados em um tudo de vidro com tampa de

rosca contendo 3,75 mL de clorofórmio/metanol/HCl concentrado (10:20:0,1 v/v) e submetido a vórtice. 1,25 mL de clorofórmio e 1,25 mL de HCl 0,1 M foram adicionados e a solução foi novamente submetida a vórtice. As amostras 5 foram então centrifugadas (200 g) para separar as fases. A fase orgânica, contendo os lipídios, foi seca sob gás nitrogênio, novamente suspensa em 200 µL de clorofórmio/metanol (6:1, v/v) e estriadas em uma placa de sílica gel. A placa foi colocada em hexano/éter 10 etílico/ácido acético (70:30:1, v/v). Uma vez que o solvente migrou em 1 cm do topo da placa, a placa foi removida do tanque de TLC e seca ao ar. A origem, contendo fosfolipídios, foi coletada e os lipídios eluídos utilizando-se quatro lavagens de 1 mL de 15 clorofórmio/metanol/ HCl concentrado (2:1:0,1, v/v). Os lipídios foram secos sob gás nitrogênio e novamente dissolvidos em 1 mL de HCl 6N. A amostra foi hidrolisada em ácido (110°C, 56 h) para liberar inositol dos fosfolipídios contendo inositol. O hidrolisado foi seco sob gás 20 nitrogênio e derivatizado (como acima) antes da análise por GC/MS. Picos de amostra foram analisados utilizando-se monitoramento de íon selecionado, utilizando-se *m/z* 168.

Projeto de Estudo

Níveis cerebrais e de CSF de scilo-ciclohexanohexol e 25 mio-inositol após um mês de dosagem *ad libitum* com scilo-ciclohexanohexol e mio-ciclohexanohexol: Os camundongos receberam dosagem *ad libitum* de scilo-ciclohexanohexol ou mio-ciclohexanohexol por 1 mês, antes da obtenção das amostras de CSF (n=5 animais tratados com scilo- 30 ciclohexanohexol e 10 animais tratados com mio-

ciclohexanohexol) e amostras de cérebros (n=5 animais tratados com scilo-ciclohexanohexol e 15 animais tratados com mio-ciclohexanohexol). As amostras foram também obtidas de animais não tratados (CSF n=10, cérebro n=17).

5 **Incorporação de scilo-ciclohexanohexol em lipídios de fosfatidilinositol no cérebro:** Cinco camundongos TgCRND8 receberam dosagens *ad libitum* por 1 mês (os mesmos animais que forneceram amostras de CSF e cérebro após dosagem *ad libitum*; acima). O tecido cerebral foi então coletado e os 10 lipídios examinados.

Resultados

Níveis cerebrais e de CSF de scilo-ciclohexanohexol e mio-ciclohexanohexol após um mês de dosagem *ad libitum* com scilo-ciclohexanohexol e mio-ciclohexanohexol: Os 15 camundongos receberam dosagem *ad libitum* (fármaco de estudo em água de consumo) de scilo-ciclohexanohexol ou mio-ciclohexanohexol pro um mês. Os níveis de scilo-ciclohexanohexol e mio-ciclohexanohexol foram então determinados em CSF e no cérebro (Figura 7). Em animais não tratados, o scilo-ciclohexanohexol e mio-ciclohexanohexol foram quantificáveis tanto em CSF quanto em tecido cerebral. O mio-ciclohexanohexol era mais abundante que o scilo-ciclohexanohexol em ambos os casos (7 vezes maior no cérebro, 3 vezes maior no CSF). Estas observações são 20 consistentes com as observações em humanos (Michaelis, 1993). Animais que receberam scilo-ciclohexanohexol *ad libitum* por um mês tiveram níveis profundamente aumentados de scilo-ciclohexanohexol em CSF (aumento de 10 vezes; p < 0,001) e no cérebro (aumento de 7 vezes; p < 0,001). Os 25 níveis de CSF de mio-ciclohexanohexol não foram 30

significativamente diferentes dos animais não tratados ($p = 0,7$). Os níveis de mio-ciclohexanohexol no cérebro foram significativamente mais baixos que aqueles observados em animais não tratados ($p < 0,001$), embora a magnitude desta modificação fosse menor (30% de redução). Em contraste a observações após a administração de scilo-ciclohexanohexol, os animais que receberam mio-ciclohexanohexol *ad libitum* por um mês não mostraram qualquer mudança significativa nos níveis de mio-ciclohexanohexol em CSF ($p = 0,35$). Os níveis de mio-ciclohexanohexol no cérebro foram significativamente aumentados ($p < 0,001$) embora a magnitude desta modificação fosse menor (20% de redução). Os níveis de CSF de scilo-ciclohexanohexol não foram significativamente diferentes dos animais não tratados. Os níveis de scilo-ciclohexanohexol no cérebro foram 80% inferiores àqueles observados em animais não tratados ($p = 0,008$). O mio-ciclohexanohexol, portanto, inibiu a distribuição de scilo-ciclohexanohexol no tecido cerebral.

Tanto scilo-ciclohexanohexol quanto mio-ciclohexanohexol interagem com amilóide- β *in vitro* e podem prevenir a neurotoxicidade induzida por amilóide- β . O local de ação mais efetiva para o fármaco que está direcionada a amilóide- β para tratar doença de Alzheimer é o cérebro. A Figura 7 mostra que a administração de scilo-ciclohexanohexol forneceu o maior aumento nos níveis deste fármaco no cérebro e CSF, e desta forma sustenta o posterior desenvolvimento deste agente. Em contraste, a administração de mio-ciclohexanohexol forneceu apenas um aumento pequeno em níveis cerebrais desta molécula e reduziu significativamente a exposição cerebral de scilo-

ciclohexanohexol . Estas observações sugerem que o scilo-ciclohexanohexol mantém um potencial significativamente maior que mio-ciclohexanohexol como um agente farmacêutico de atuação central em camundongos.

5 **Incorporação de scilo-ciclohexanohexol em lipídios de fosfatidilinositol no cérebro:** Os lipídios de fosfatidilinositol são componentes essenciais de caminhos de transdução de sinal. Os lipídio de fosfatidilinositol foram desta forma isolados dos cérebros de camundongos que 10 receberam um mês de administração *ad libitum* de scilo-ciclohexanohexol para determinar se o scilo-ciclohexanohexol foi incorporado (Figura 8). Os lipídios de fosfatidilinositol de camundongos não tratados continham quantidades significativas de quiro-ciclohexanohexol e mio- 15 ciclohexanohexol. Entretanto, nenhum scilo-ciclohexanohexol foi detectável. O perfil de lipídios de fosfatidilinositol de camundongos que receberam dosagem *ad libitum* com scilo-ciclohexanohexol por um mês foi idêntico ao de animais não tratados. Nenhum scilo-ciclohexanohexol foi incorporado nos 20 lipídios, apesar dos altos níveis desta molécula no cérebro. Além disso, os níveis de quiro-ciclohexanohexol e mio-ciclohexanohexol nos lipídios não foram afetados. Estes dados sugerem que a administração de scilo-ciclohexanohexol não influencia os constituintes de lipídios de 25 fosfatidilinositol, e assim os caminhos de transdução de sinal não devem ser afetados.

CONCLUSÃO

- Em animais não tratados, o mio-ciclohexanohexol era mais abundante que o scilo-ciclohexanohexol no cérebro e 30 CSF.

- Administração *ad libitum* de um scilo-ciclohexanohexol forneceu um aumento maior nos níveis desto fármaco no cérebro e CSF. Em contraste, a administração de mio-ciclohexanohexol forneceu apenas um aumento pequeno em 5 níveis cerebrais desta molécula e reduziu significativamente a exposição cerebral de scilo-ciclohexanohexol. - O scilo-ciclohexanohexol, consequentemente, mantém um potencial significativamente maior que o mio-ciclohexanohexol como um agente 10 farmacêutico de atuação central em camundongos.

- O scilo-ciclohexanohexol não foi incorporado em lipídios de fosfatidilinositol no cérebro e não influenciou a incorporação de outros inositóis, sugerindo que os caminhos de transdução de sinal não devem ser afetados.

15 Exemplo 3

SUMÁRIO

Anteriormente, a dosagem profilática e terapêutica de scilo-ciclohexanohexol mostrou-se efetiva em limitar o fenótipo da doença de Alzheimer que se desenvolve em 20 camundongos TgCRND8. Uma dose de 3,3 mg/kg/dia, administrada por alimentação oral duas vezes ao dia, mostrou um alívio significativo da condição cognitiva e redução em carga de placa. Em contraste, 1,0 mg/kg/dia mostrou uma eficácia parcial, e com 0,3 mg/kg/dia 25 não houve efeito observado, comparando-se a animais não tratados. Neste estudo, níveis de dose mais altos de scilo-ciclohexanohexol foram administrados para identificar um nível de dose efetiva máximo de scilo-ciclohexanohexol em camundongos TgCRND8 de 4 meses. Os níveis de dose de 3,3, 30 10 e 30 mg/kg/dia mostraram alívio significativo da

condição cognitiva. A avaliação de carga de placa está em andamento. Este estudo sugere que 3,3 mg/kg/dia pode ser um nível de dose efetiva máximo para limitar uma patologia similar a Alzheimer em camundongos TgCRND8 com 4 meses de

5 idade.

Objetivos

Determinar o nível de dose efetiva máximo de scilo-ciclohexanohexol em camundongos TgCRND8 de 4 meses de idade.

10 Materiais e Métodos

Camundongos:

Descrição: Camundongo TgCRND8 expressa um transgene precursor de amilóide humana (APP₆₉₅) portando duas mutações de sentido incorreto que são associadas com DA em humanos (KM670/671NL e V717F). Com cerca de três meses de idade, os camundongos TgCRND8 mostram déficits de aprendizado espacial progressivo que são acompanhados tanto por elevação de níveis de A_β cerebral quanto pelo aumento dos números de placas amilóides extracelulares cerebrais (Chishti MA, 2001, *J. Biol. Chem.* 276:21562-21570). Aos seis meses de idade, os níveis de A_β e a morfologia, densidade e distribuição das placas amilóides no cérebro do camundongo TgCRND8 são similares àquelas vistas nos cérebros de humanos com DA bem estabelecida. Como em pacientes humanos com DA, as características bioquímicas, comportamentais e neuropatológicas do modelo de camundongo são acompanhadas por mortalidade acelerada.

Tamanho de amostra:

Placebo n = 9

30 3,3 mg/kg/dia n = 5

10 mg/kg/dia n = 8

30 mg/kg/dia n = 9

Idade: 3 meses de idade no início da dosagem

Fármacos do Estudo:

5 Scilo-ciclohexanohexol fornecido por Hokko (Japão).

Placebo (água estéril)

Dosagem e Programação:

Os camundongos TgCRND8 foram tratados com scilo-ciclohexanohexol por alimentação oral de 3 a 4 meses. Os 10 níveis de dose administrados foram de 3,3, 10 e 30 mg/kg/dia, ou placebo, administrado como duas doses iguais por dia. Os animais foram avaliados aos 4 meses de idade.

Métodos:

15 **Testes comportamentais:** Testes de Água de Morris foram executados conforme anteriormente descrito (Janus C, e outros, 2000, *Nature* 408:979-982). Após pré-treinamento não espacial, os camundongos foram submetidos a treinamento de discernimento de local por 5 dias com 4 testes por dia. Os dados foram submetidos a uma análise de medidas repetidas 20 de variação (ANOVA) com tratamento (não tratado, scilo-ciclohexanohexol) como fator entre indivíduos.

25 **Carga de placa cerebral.** Os cérebros foram removidos e um hemisférios foi fixado em 4% de formaldeído e incrustado em cera de parafina no plano sagital médio. Para gerar conjuntos de seções aleatórias uniformes sistemáticas, seções seriais de 5 μm foram coletadas através de todo o hemisfério. Conjuntos de seções a intervalos de 50 μm foram utilizados para análise (10 a 14 seções/conjunto). Placas foram identificadas após recuperação de antígeno com ácido 30 fórmico, e incubação com anticorpo anti-A β primário (Dako

M-0872), seguido por um anticorpo secundário (Dako StreptABCcomplex/kit de raiz-forte). Produtos finais foram visualizados com DAB e foram contra-tingidos com luxol "fast blue". A carga de placa de A β foi avaliada com 5 software de análise de imagem IA-3001 Leco interfaceado com microscópio Leica e câmera de vídeo Hitachi KP-M1U CCD. O software de imagem OpenLab (Improvision, Lexington, MA) foi então utilizado para converter micrográficos em imagens binárias para determinação de número de placa e área de 10 placa. A carga A β vascular foi definida como placas A β originadas de ou circundando os vasos sanguíneos e foi analisada de forma similar.

Resultados

Teste de Memória Espacial do Labirinto de Água de 15 Morris: Camundongos TgCRND8 foram tratados com 3,3, 10 e 30 mg/kg/dia de scilo-ciclohexanohexol ou placebo a partir de 3 a 4 meses de idade. No final do período de tratamento, o Labirinto de Água de Morris foi utilizado para avaliar sua função cognitiva. Neste ensaio os animais são colocados em 20 dias consecutivos em uma piscina com uma plataforma submersa. O comprimento do caminho nadado total para se encontrar a plataforma é avaliado. Com a experiência diária aumentando, o comprimento do caminho nadado tipicamente reduz.

25 Após 5 dias de avaliação, o comprimento do caminho nadado foi significativamente menor para animais que receberam o scilo-ciclohexanohexol (todos os níveis de dosagem). comparado a animais que receberam o placebo (Figura 9, p = 0,003, 0,008, 0,002 para 3,3, 10 e 30 30 mg/kg/dia, respectivamente). Os níveis de dose de 3,3 a 30

mg/kg/dia mostraram efeitos equivalentes no comprimento do caminho nadado. Assim, 3,3 mg/kg/dia pareceu ser um nível de dose de eficácia máximo conforme avaliado por este ensaio sob as condições testadas (isto é, animais com 4 meses de idade). Este resultado é consistente com um estudo onde 3,3 mg/kg/dia mostraram benefício cognitivo que foi equivalente a animais tratados *ad libitum* de um estudo em separado.

Conclusão

O scilo-ciclohexanohexol foi efetivo no alívio da condição cognitiva observada em camundongos TgCRND8, com idade de 4 meses. Os níveis de dose de 3,3, 10 e 30 mg/kg/dia de scilo-ciclohexanohexol administrados oralmente, duas vezes ao dia, mostraram eficácia similar. Não houve sugestão de qualquer diferença no efeito entre 3,3 mg/kg/dia e os níveis de dose mais altos. Assim, 3,3 mg/kg/dia parece ser um nível de dose de eficácia máximo conforme avaliado por este ensaio sob as condições testadas (isto é, animais com 4 meses de idade).

Exemplo 4

Uma forma de dosagem unitária de um composto de scilo-ciclohexanohexol pode ser testada por dissolução, colocando-se em um aparelho UP-2 equipado com uma pá, contendo 800 mL de uma solução de teste contendo o composto a uma temperatura de 37°C, com a pá agitando a 50 RPM. Se a forma de dosagem é uma cápsula, o teste é executado da mesma maneira, exceto que a solução de teste pode também conter 0,1 mg/mL de tripsina. As alíquotas filtradas (tipicamente 2 ou 10 mL) do meio de dissolução são retiradas em vários momentos ou pontos de retirada. Uma

alíquota é filtrada e submetida a ensaio para conteúdo de composto de poliálcool de ciclohexano utilizando-se um ensaio de HPLC ou outro ensaio adequado. Os dados são marcados como mgA de composto de poliálcool de ciclohexano (composto de poliálcool de ciclohexano ativo) liberado (ou % em peso de composto de poliálcool de ciclohexano base liberado) no eixo "y" x tempo no eixo "x". O tempo no qual uma quantidade selecionado (por exemplo, 80% em peso) da dose do composto de poliálcool de ciclohexano é liberada é anotado. Testes de dissolução separada repetidos devem ser conduzidos e as taxas determinadas e suas médias calculadas. O método descrito fornece um teste claro da taxa de liberação de fármaco que é independente do mecanismo de liberação de composto de poliálcool de ciclohexano da forma de dosagem.

Exemplo 5

Estudos de Dose

Camundongos TgCRND8

Dosagem Terapêutica

Para determinar se um composto de scilo-cyclohexanohexol poderia anular um fenótipo similar a DA bem estabelecido, o tratamento foi adiado até 5 meses de idade, quando os animais tipicamente possuem déficit cognitivo significativo, acompanhado por uma profusão de peptídeo A β e carga de placa. Os animais foram tratados por 28 dias com AZD-103 em água de consumo (10 mg/mL, dose aproximada - 900 mg~kg ao longo de 24 horas). Os animais foram avaliados aos 6 meses quanto a sua função cognitiva, acúmulo de amilóide, carga de placa e densidade sináptica.

- Melhoria da função cognitiva: O tratamento resultou

em desempenho comportamental significativamente melhor (reduziu o comprimento do caminho nadado no Labirinto de Água de Morris), comparado a controles não tratados (Figura 10, $p = 0,01$). Na verdade comprimentos de caminho nadado para camundongos TgCRND8 tratados com o composto por 5 dias foram indistinguíveis de seus companheiros de ninhada não transgênicos ($p = 0,11$).

- **Redução em acúmulo de amilóide no cérebro:** O regime de dosagem terapêutica foi associado com níveis reduzidos de $\text{A}\beta 40$ e $\text{A}\beta 42$ insolúveis no cérebro (Tabela 9, $p < 0,05$ cada).

- **Redução na carga de placa:** O regime de dosagem terapêutica foi associado a carga de placa significativamente reduzida (área e tamanho, Tabela 9, $p < 0,05$ cada).

- **Aumento em densidade sináptica:** O regime de dosagem terapêutica foi associado com o aumento de densidade sináptica ($p < 0,001$).

As observações feitas em um contexto de dosagem profilática foram estendidas ao contexto terapêutico. Isto é de grande importância por várias razões. Primeiramente, o alívio do déficit cognitivo e as reduções de amilóides e carga de placa podem ser atingidas em um momento quando estas características da doença já estão bem avançadas. Segundo, o contexto terapêutico é mais relevante para a doença humana onde os pacientes serão tratados quando diagnosticados. Terceiro, a redução em acúmulo de amilóide e carga de placa representam uma limitação da patologia cumulativa fundamental da doença. O composto está, consequentemente, agindo como um agente modificador

da doença, ao invés de apenas influenciar nos sintomas.

Camundongos TgCRND8: Faixa de Dose Efetiva

O nível de dose mais alto possível do composto de scilo-ciclohexanohexol foi administrado em um modelo de camundongo CRND8. Uma vez que a ampla gama de atividades clinicamente relevantes foi demonstrada e replicada, a faixa de dose efetiva do composto pode ser então explorada. Os camundongos TgCRND8 receberam dose por 28 dias a partir de 3 a 4 meses de idade, isto é, um momento quando o fenótipo da doença estaria recém-estabelecido. O projeto deste estudo foi selecionado para melhorar a eficiência do estudo (dose anterior) e maximizar a informação obtida (dose no momento quando as mudanças são de magnitude suficiente para detectar um efeito do tratamento). Aos animais foram administradas doses totais diárias de 0,3, 1 e 3,3 mg/kg/dia ou veículo, administrado em 2 doses iguais por dia, por alimentação oral. Foram avaliados a função cognitivo e a carga de placa.

- **Melhoria da função cognitiva:** Os animais foram avaliados utilizando-se o Labirinto de Água de Morris aos 4 meses (Figura 11). O grupo de dose de 3,3 mg/kg/dia mostrou comprimento de caminho nadado significativamente menor no 5º dia de treinamento, comparado aos animais não tratados ($p = 0,04$). Este comprimento de caminho foi similar ao observado nos experimentos anteriores em camundongos com o composto em água de consumo *ad libitum*. Isto sugere que os 3,3 mg/kg/dia podem se aproximar de um efeito máximo sob estas condições experimentais conforme avaliado por este ponto final. Em contraste, o comprimento do caminho no grupo de 0,3 mg/kg/dia foi indistinguível dos controles não

tratados.

- Redução na carga de placa: Os animais foram avaliados quanto a carga de placa (contagem de placa e área de placa cerebral: Figura 11). Os parâmetros de placa em animais recebendo 0,3 mg/kg/dia foram indistinguíveis dos controles não tratados. Em contraste, ambos os parâmetros foram significativamente reduzidos pelo tratamento a 1 mg/kg/dia (contagem de placa $p = 0,02$, área de placa $p = 0,011$) e 3,3 mg/kg/dia (contagem de placa $p < 0,0001$, área de placa $p < 0,001$). 3,3 mg/kg/dia forneceram a maior redução na carga de placa, que foi significativamente maior que aquela fornecida por 1 mg/kg/dia ($p = 0,03$ para ambos os parâmetros). Assim observou-se uma resposta de dose clara.

A dose de 3,3 mg/kg/dia demonstrou, assim, atividade significativa que é consistente entre dois pontos finais independentes: cognição e carga de placa. Este nível de dose baixo pode, desta forma, ser considerado como a dose mais baixa eficaz em um modelo animal de doença em estágio inicial.

A resposta a dose foi adicionalmente examinada em animais que receberam dose a partir de 5 a 6 meses de idade. A doença está mais avançada neste ponto de tempo posterior, então pode ser de maior relevância clínica. Os níveis de dose investigados foram 5, 10 e 30 mg/kg ou veículo, uma vez ao dia. O acúmulo de A β 42 foi avaliado.

- Redução em acúmulo de amilóide no cérebro: Os níveis de A β 42 no homogenizado de cérebro foram avaliados por ELISA. Uma resposta a dose foi sugerida. Tanto os 10 quanto os 30 mg/kg/dia de composto forneceram reduções

significativas nos níveis de A β 42 solúvel no cérebro, comparados ao veículo (Figura 12, 10 mg/kg/dia: $p = 0,03$; 30 mg/kg/dia: $p = 0,02$), com 30 mg/kg/dia aparentemente mostrando o maior efeito.

5 Uma resposta a dose foi desta forma definida e replicada através de duas investigações independentes.

Exemplo 6

O inositol é um poliol simples com oito estereoisômeros que ocorrem naturalmente. Mio-inositol, D-10 quiro-inositol e epi-inositol foram examinados como agentes terapêuticos em potencial para várias doenças, com resultados favoráveis, mas o tratamento com scilo-inositol não havia sido investigado anteriormente. O scilo-inositol demonstrou inibir o déficit cognitivo em camundongos 15 TgCRND8 e melhorar significativamente a patologia da doença, sugerindo poder ser efetivo no tratamento de doença de Alzheimer (DA). Neste estudo, o scilo-inositol mostra possuir uma capacidade prolongada para tratar animais em estágios avançados de patologia similar a DA. Reduções 20 significativas em A β 40 insolúvel, A β 42 e acúmulo de placas foram observados nos cérebros dos camundongos TgCRND8 tratados contra os não tratados. O crescimento de placas de todos os tamanhos foi inibido pela administração de scilo-inositol. Para demonstrar que os efeitos de scilo-25 inositol estavam no CNS, utilizou-se cromatografia gasosa/espectrometria de massa para examinar as concentrações de mio e scilo-inositol após administração oral. Ainda, examinou-se quão proximamente scilo- e mio-inositol estão interregulados no CNS e se o scilo-inositol, 30 se elevado no CNS, incorporaria nos lipídios de

fosfatidilinositol. Os níveis de scilo-inositol no fluido espinhal cerebral aumentaram após o tratamento com scilo-inositol mas não o tratamento com mio-inositol. O tratamento com scilo-inositol também provocou níveis 5 aumentados de scilo-inositol no cérebro. O scilo-inositol, mesmo a níveis elevados, não se incorpora na família de lipídios do fosfatidilinositol. Estes resultados combinados demonstram que o scilo-inositol se acumula no CNS em até dez os níveis endógenos e não interfere com a produção de 10 lipídio de fosfatidilinositol.

Um dos objetivos do estudo foi determinar se o tratamento com scilo-inositol permaneceria efetivo a níveis de amilóide e A β equivalentes a doença de Alzheimer em estágio final esporádica. O segundo objetivo foi 15 determinar se a administração oral de inositol eleva as concentrações de scilo-inositol no cérebro. O mioinositol é crítico para manter a osmolaridade e caminhos de transdução de sinal no CNS e enquanto as concentrações fisiológicas de inositol no cérebro e alguns mecanismos de sua regulação 20 são compreendidos, este entendimento é ainda muito geral [1]. A interconversão entre mio e scilo-inositol no cérebro não foi extensivamente estudada, desta forma este estudo buscou compreender melhor quanto cuidadosamente este sistema é regulado. Mais especificamente, examinou-se se o 25 tratamento com mio- ou scilo-inositol em camundongos modificaria as concentrações no CNS de ambos os polióis e se alterando a concentração de um poderia afetar o outro. Adicionalmente, examinou-se se o scilo-inositol, quando as concentrações no CNS são aumentadas, se incorporaria na 30 família de lipídios fosfatidilinositol, alterando assim os

caminhos de transdução de sinal.

Os seguintes materiais e métodos foram utilizados no estudo.

Materiais e Métodos

5 Camundongos

Camundongos TgCRND8 foram mantidos em uma base C3H/C57BL6 não consangüínea [2].

Estes camundongos super expressam mutações APP "Swedish" (KM670/671NL) e "Indiana" (V717F) em cis na transcrição APP695 sob o controle do promotor do gene príon do hamster sírio. Um grupo de camundongos foi tratado com 10 mg/mL de scilo-inositol *ad libitum* através de sua água de consumo por 2 meses, iniciando aos 5 meses de idade e os efeitos do tratamento em níveis de A β e placa foram determinados. Um segundo grupo de camundongos foi tratado ou com mio- ou scilo-inositol *ad libitum*, e modificações em níveis de inositol foram quantificadas. Cada camundongo tipicamente consumiu entre 2,5 e 3 mL do fluido por dia, o que é equivalente a uma dose de 25 a 30 mg do scilo-inositol por animal. Todos os experimentos foram executados de acordo com as diretrizes do *Canadian Council on Animal Care*.

Materiais

Todos os reagentes foram adquiridos de Sigma (St. Louis, MO, E.U.A.) ou EMD (Merck, Darmstadt, Germany) a menos de que outra forma observado. O scilo-inositol foi adquirido de Transition Therapeutics (Toronto, Ontário, Canadá).

Carga de A β cerebral. Um hemisfério cerebral foi fixado em 4% de paraformaldeído e incrustado em cera de

parafina. Conjuntos de seções a intervalos de 50 μm foram utilizados para análise (cinco seções/conjunto). As placas foram identificadas utilizando-se um anticorpo específico de A β 6F/3D (Dako, M-0872) e visualizadas utilizando-se 5 3,3-diaminobenzidina (DAB). A carga de placa A β foi avaliada utilizando-se um software de imagem OpenLab (Improvision). Os micrográficos foram convertidos em imagens binárias e determinou-se o percentual de área cerebral coberta em placas e a distribuição de tamanho de 10 placas.

Conteúdo de A β em plasma e cérebro. Amostras de meio cérebro foram homogeneizadas em uma solução de sacarose tamponada, seguido por 0,4% de dietilamina e NaCl 100 mM para examinar os níveis de A β solúveis ou ácido fórmico frio para examinar A β total. As amostras foram 15 neutralizadas, diluídas e analisadas por níveis de A β 40 e A β 42 utilizando-se um kit ELISA comercialmente disponível (Biosource International). As amostras foram analisadas em triplicata. Um método similar foi utilizado para o plasma.

Quantificação de mio- e scilo-inositol. As concentrações de scilo- e mio-inositol no cérebro, CSF e plasma foram quantificadas utilizando-se cromatografia gasosa/espectrometria de massa (GC/MS). Para aumentar a volatilidade e estabilidade térmica destes compostos e para 20 permitir uma separação de pico, estas amostras foram, primeiramente, derivatizadas. O protocolo de derivatização foi adaptado de Shetty e outros. [3]. Resumidamente, um hemisfério do cérebro foi pesado e homogeneizado em 2 x 2 mL de metanol e a suspensão resultante foi centrifugada por 25 5 minutos a 5.000 x g. Um volume de sobrenadante de 30 mg 30

de tecido cerebral (baseado no peso do tecido antes da homogeneização) foi analisado. De forma similar, para plasma e CSF, 100 μ L de plasma ou 5 μ L de CSF foram misturados a 1 mL de metanol; a solução foi deixada assentar em tempo real pro 5 minutos, a suspensão resultante centrifugada por 5 minutos a 5.000 x g, e o sobrenadante removido. Para todos os sobrenadantes, o D-quirol-inositol padrão interno (Wako, Osaka, Japão) foi adicionado a 50 mg/mL para o cérebro e plasma e 1 ng/mL para CSF. Estas amostras foram evaporadas até secura (Speedvac; 60°C); 100 μ L de reagente piridina (1 mg/mL de solução de 4-dimetilaminopiridina em piridina) e 100 μ L de anidrido acético foram adicionados e os tubos foram lavados com nitrogênio e aquecidos a 80°C por 30 minutos. Após a derivatização, o reagente de acetilação não reagido foi evaporado sob uma corrente estável de nitrogênio. Os produtos derivatizados foram novamente dissolvidos (4 mL; hexano - acetato de etila (80:20, v/v)) e lavados com 1 mL de carbonato de sódio a 5%. Após a submeter a vórtice (5 minutos) e centrifugação (3 minutos, 1.000 x g), a camada orgânica foi evaporada (Speedvac; 40°C). O resíduo foi reconstituído (100 μ L; acetato de etila) e 1 μ L do mesmo foi injetado no sistema de GC/MS. Um procedimento similar foi seguido utilizando-se concentrações iniciais de scilo-inositol e mio-inositol, que foram então utilizados para gerar curvas de concentração padrão.

GC/MS foi executado utilizando-se um Perkin Elmer TurboMass Autosystem XL com um espectrômetro de massa quadrupolar e ionização por elétron. A CG foi executada utilizando-se uma coluna de 30 m x 0,25 mm x 0,25 mm ZB 5

(5% difenil / 95% dimetilpolissiloxano, Phenomenex, Macclesfield, Reino Unido), utilizando-se Hélio como o gás transportador (1 mL/min). As amostras foram injetadas com a separação ajustada para 50 a 1 minuto e 0 para 5 minutos; a 5 temperatura do injetor foi ajustada a 300°C e uma temperatura de forno inicial de 80°C. Após uma duração de 1 minuto, a temperatura de 45°C/min foi aumentada até 187°C e mantida por 15 minutos. A temperatura foi então aumentada, 10 45°C/min até 295°C, e mantida por 1,5 minuto. Os picos da amostra foram analisados utilizando-se monitoramento por íon selecionado a *m/z* 168. As áreas de pico de amostra foram comparadas às curvas de concentração padrão.

Extração de lipídio e hidrólise. O método para isolamento e análise de lipídio foi adaptado de Kertsing e 15 outros. [4]. Resumidamente, um hemisfério de cérebro foi homogeneizado em 2 mL de dH₂O e 500 µL foram utilizados para isolamento de lipídio. A extração orgânica de lipídios cerebrais foi executada pelo seguinte procedimento: 3,75 mL de clorofórmio/metanol/HCl (10:20:0,1, v/v) seguidos por 20 1,25 mL de clorofórmio e 1,25 mL de HCl 0,1 M foram adicionados a solução submetida a vórtice. As amostras foram então centrifugadas (200 x g) para separar as fases. A fase orgânica, contendo os lipídios, foi seca sob gás nitrogênio e novamente suspensa em 200 µL de 25 clorofórmio/metanol (6:1, v/v) antes de estriadas em uma placa de sílica gel 60 F254 (EM Industries, Merck, Darmstadt, Alemanha). A placa foi colocada em hexano/éter etílico/ácido acético (70:30:1, v/v). Uma vez que o solvente migrou em 1 cm do topo da placa, a placa foi 30 removida do tanque de cromatografia em camada fina e seca

ao ar. A origem contendo os lipídios de fosfatidilinositol foi coletada e os lipídios eluídos utilizando-se quatro lavagens de 1 mL de clorofórmio/metanol/HCl concentrado (2:1:0,1, v/v). Os lipídios foram secos sob nitrogênio, 5 novamente dissolvidos em 1 mL de HCl 6 N e o ácido hidrolisado (110°C, 56 h). O hidrolisado foi seco sob nitrogênio e derivatizado (como acima) antes da análise por GC/MS. Os picos de amostra foram analisados utilizando-se monitoramento por íon selecionado, *m/z* 168.

10 **Análise estatística.** A análise estatística foi executada utilizando-se o Statistical Package para o Social Sciences¹¹ para Mac OS X. Os grupos foram comparados utilizando-se uma ANOVA de mão única. Se uma contagem F significativa foi observada ($P < 0,05$), um teste de *post-hoc* de Bonferroni foi utilizado para comparar os grupos com 15 significância estatística ajustada a $P < 0,05$.

Resultados

Tratamento com scilo-inositol reduz patologia de DA

Para determinar os efeitos do tratamento com scilo-inositol no estágio final de patologia similar a DA, camundongos TgCRND8 de 5 meses de idade foram tratados por 20 2 meses com scilo-inositol *ad libitum*. O ponto final deste estudo possui cargas de A β e amilóide equivalentes a doença de estágio final em humanos com DA esporádica [5-7]. As 25 medidas de resultado analisadas foram A β 40 a A β 42 solúveis e insolúveis no cérebro e plasma, o percentual de área cerebral coberta em placas e a distribuição do tamanho de placas em animais tratados comparados a controles não tratados. O tratamento com scilo-inositol resultou em uma 30 redução significativa em níveis de A β 40 e A β 42 insolúveis

no cérebro quando comparados aos controles de mesma idade ($F_{1,14} = 12,012$; $P < 0,05$; Tabela 10). Ambos os níveis de A β 40 e A β 42 solúveis no cérebro e no plasma mostraram uma redução não significativa após o tratamento. O tratamento com scilo-inositol também reduziu significativamente o percentual de área cerebral coberta em placas ($F_{1,14} = 31,281$; $P = 0,0001$; Figura 13a). Para determinar se a carga de placa reduzida foi resultado da inibição de nova formação de placa e/ou uma redução no crescimento de placas estabelecidas, foi analisada a distribuição de tamanho de placa como um resultado do tratamento. As descobertas indicam que o tratamento com scilo-inositol foi efetivo em inibir o crescimento de placas de todos os tamanhos (Figura 13b).

15 Quantificação de inositol

Para determinar como a administração de mio- e scilo-inositol influenciam as concentrações das duas substâncias no CSF e no cérebro, utilizou-se GC/MS para analisar mudanças em níveis de mio- e scilo-inositol no CSF e tecido cerebral. Tanto o transportador de mio-inositol sódio 1 (SMIT-1) e o transportador de mio-inositol hidrogênio são conhecidos para transportar o scilo-inositol *in vitro* [15, 25]. O SMIT-1 é conhecido por ser ativo de maneira constitutiva, possui uma afinidade por mio- e scilo-inositol e é expresso no plexo coróide; desta forma, seria esperado que a administração oral de scilo-inositol altere os níveis de inositol no CNS, seria também esperado que a administração oral de mio-inositol alterasse os níveis de inositol em CNS.

30 A elevação de níveis de inositol no CSF e cérebro após

o tratamento com mio- e scilo-inositol foi examinada. Pelo menos 5 μ L de CSF de camundongo foram rotineiramente isolados do quarto ventrículo antes da morte. Os níveis de mio- e scilo-inositol no CSF e no cérebro em animais não tratados foram comparáveis àqueles relatados previamente na literatura (Figura 14). A concentração de mio-inositol é relatada entre 2 e 15 mM no cérebro e entre 0,08 e 0,3 mM no CSF [1], que é comparável aos 3 mM no cérebro e 0,21 mM no CSF que foram observados. A concentração de scilo-inositol está entre 8% e 20% dos níveis de mio-inositol [8, 9], que correlacionam bem com os resultados. Além disso, as concentrações de mio- e scilo-inositol nos companheiros de ninhada não TgCRND8 não tratados não foram diferentes dos camundongos TgCRND8 não tratados ($P = 0,96$), sugerindo que a patologia da doença, como amilóide cerebrovascular, não altera os níveis de inositol.

Para comparar os efeitos da administração de inositol no equilíbrio mio-/scilo-inositol no cérebro, os camundongos foram administrados com mio- ou scilo-inositol *ad libitum* em água de consumo a uma concentração de 10 mg/mL. O tratamento com mio-inositol e scilo-inositol não alterou significativamente a concentração de mio-inositol no CSF em comparação com os controles não tratados ($P = 0,35$ e $0,7$, respectivamente; Figura 14a). Entretanto, o tratamento com scilo-inositol provocou um aumento de 16 vezes no scilo-inositol no CSF ($F_{2,25}=69,61$; $P < 0,001$; Figura 13a). O aumento no scilo-inositol detectado em CSF representa mudanças no equilíbrio entre o transporte direto do plasma e efluxo do tecido cerebral.

Homogeneizados de cérebro completo foram utilizados

para avaliar a concentração de inositol nos camundongos tratados. O tratamento com mio-inositol *ad libitum* mostrou um aumento de 1,2 vez nos níveis de mio-inositol no cérebro sobre os controles não tratados ($F_{2,22}=36,01$; $P<0,001$) e uma redução de 5,4 vezes nos níveis de scilo-inositol ($F_{2,23}=247,57$; $P = 0,008$; Figura 14b). A redução concomitante no scilo-inositol após o tratamento com mio-inositol pode representar uma mudança no equilíbrio de inositol na direção da degradação para estabilizar a homeostase do cérebro. O tratamento com scilo-inositol *ad libitum* mostrou um aumento de 7,6 vez nos níveis de scilo-inositol no cérebro sobre os controles ($F_{2,23}=247,6$; $P<0,001$) e uma redução de 0,7 vez nos níveis de mio-inositol ($P <0,001$; Figura 13b). Estes resultados sugerem que aumentos prolongados na admissão de inositol são refletidos em uma subsequente redução no cérebro, com o scilo-inositol demonstrando a mudança mais significativa. A menores mudanças no mio-inositol podem refletir o controle rigoroso necessário para manter a osmolaridade e os caminhos de transdução de sinal no CNS.

A administração *ad libitum* de scilo-inositol foi comparada com um tratamento de 10 a 100 mg/kg/dia, uma vez ao dia por 1 mês para determinar se a dose uma vez ao dia era suficiente para aumentar os níveis de scilo-inositol no CNS. Aproximadamente 8 h após o final do tratamento, os camundongos foram mortos para análise de níveis de inositol no CSF. A análise de CSF mostrou um aumento dependente de dose não significativo em scilo-inositol em comparação aos camundongos de controle (Figura 15). Os níveis de scilo-inositol após o tratamento com scilo-inositol *ad libitum*

foram significativamente maiores que aqueles após qualquer um dos regimes de dose única ($F_{4,17}=30,1$; $P < 0,001$). Estes resultados sugerem que exposições a dose única do scilo-inositol aumentam níveis em CSF mas sugere que regimes de 5 múltiplas dosagens podem ser vantajosos para concentrações de scilo-inositol em CNS prolongadas.

O mio-inositol é um componente integral da família do fosfatidilinositol de lipídios assim como de caminhos de transdução ed sinal. Para impedir a incorporação de scilo-inositol sobre mio-inositol nos lipídios de fosfatidilinositol, como um resultado de concentrações cerebrais de scilo-inositol elevadas, os fosfolipídios do cérebro foram isolados para se analisar a composição do grupo chave. O scilo-inositol não pôde ser detectado nos 10 lipídios de fosfatidilinositol isolados dos cérebros do controle e camundongos tratados com scilo-inositol. O scilo-inositol possui um tempo de eluição de 18,2 minutos, e um exame ponto a ponto do sinal entre 17 e 19 minutos 15 falhou em identificar o scilo-inositol. Embora concentrações menores de scilo-inositol nas amostras de 20 cérebro não pudesse ser impedidas, o limite mais baixo de detecção é de 0,25 ng/mL. Estes resultados sugerem que o scilo-inositol não se substitui por mio-inositol quando presente em concentrações elevadas no CNS.

25 Discussão

Os níveis endógenos de scilo-inositol no cérebro foram relatados em muitas espécies [8-11, 24]. Cérebros de rato, coelho e bovino contêm uma epimerase que converte o mio-inositol em scilo-inositol [10, 12, 24]. Além disso, a 30 administração de mio-inositol em mulheres demonstrou uma

conversão de 1% em scilo-inositol no plasma [13], e o tratamento com mio-inositol em ratos mostrou uma conversão de 0,06% em scilo-inositol com uma conversão de 60% preferencial em quiro-inositol [14]. O scilo-inositol pode 5 penetrar no cérebro utilizando SMIT-1, que é conhecido pro transportar tanto mio-inositol quanto scilo-inositol com uma preferência por mio-inositol *in vitro* [15] e é expresso no plexo coróide, uma barreira sangue-CSF [16]. Este estudo confirma que mio-inositol e scilo-inositol cruzam da 10 periferia para dentro do CNS.

Foi anteriormente mostrado que o tratamento de camundongos TgCRND8 com scilo-inositol *ad libitum* resultou em melhorias em cognição e uma redução na toxicidade de espécies de A β solúveis no CNS. Os efeitos dependentes de 15 dose em medidas de resultado cognitivo e patológico foram adicionalmente mostrados. Os resultados atuais após o tratamento com scilo-inositol mostram um inibição sustentada de formação de placa e redução na carga de placa na carga de A β equivalente a humanos em estágio final de 20 DA. Neste estudo, mudanças na distribuição de tamanho de placa entre animais tratados e não tratados foram examinadas juntamente com as mudanças no percentual de área cerebral coberta em placas para direcionamento ao mecanismo de interação de scilo-inositol com e inibição de formação e 25 expansão de placa. Esta comparação demonstra uma observação importante que scilo-inositol estava efetivamente e indiscriminadamente inibindo o crescimento de placas de todos os tamanhos. Assim, a administração de scilo-inositol inibe o crescimento pela interação estrutural com placas e 30 subunidades de A β . Existem várias hipóteses que podem ser

propostas para a inibição do crescimento de placas por scilo-inositol. Dados *in vitro* mostraram a inibição da formação e estabilização de fibra de A β 42 de um pequeno conformador de A β que era atóxico a células PC-12 de fator 5 diferenciado de crescimento de nervos [17]. Dados *in vivo* mostraram uma redução em oligômeros de alto peso molecular solúveis com um aumento concomitante em monômeros e trímeros de A β . Dois mecanismos mutuamente não exclusivos 10 são propostos: primeiramente, que o scilo-inositol pode inibir o crescimento de placa intercalando-se na estrutura β de agregados e fibras em desenvolvimento, de forma que a face em crescimento da fibra não conduz a posterior adição 15 de peptídeos A β ou, segundo, que o scilo-inositol pode "encerrar" as extremidades em crescimento dos agregados de A β para inibir aglomeração posterior. Com base da 20 observação adicional de que o tratamento com scilo-inositol resulta em uma redução de A β 40 e A β 42 insolúveis sem o aumento concomitante de níveis de A β solúveis ou níveis em plasma, uma consequência adicional do tratamento com scilo- 25 inositol é a aceleração de sua degradação e remoção do cérebro.

Com base nas descobertas de GC/MS, o tratamento com scilo-inositol *ad libitum*, mas não o de dose única, resultou em uma elevação significativa em níveis de scilo- 25 inositol no cérebro. Estas descobertas sugerem que o scilo-inositol mostra alta biodisponibilidade no CNS, uma importante preocupação no desenvolvimento de um tratamento para DA. Se é assumido que uma elevação nos níveis de scilo-inositol no cérebro é necessária para a eficácia do 30 scilo-inositol como uma estratégia de tratamento de DA em

humanos, então um regime de múltiplas dosagens pode ser preferível e uma única dose diária, uma vez que irá causar uma elevação mais prolongada nos níveis de scilo-inositol no cérebro. Como apoio a esta sugestão, os estudos de 5 descoberta de dosagem demonstraram que a doses equivalentes, a administração oral duas vezes ao dia de scilo-inositol era mais efetiva que a dose uma vez ao dia para reverter os déficits cognitivos nos camundongos TgCRND8. O mio-inositol não se mostrou efetivo para o 10 tratamento de camundongos TgCRND8 apesar da eficácia *in vitro* [17]. Isto pode se dever à interconversão de mio-inositol em scilo-inositol e quiro-inositol no plasma e do baixo aumento nos níveis de mio-inositol no cérebro, ou 15 pode sugerir uma regulação mais rigorosa de mio-inositol no CNS, como seria esperado para um composto envolvido na osmolaridade e caminhos de transdução de sinal. Em contraste, não se sabe que o scilo-inositol participe em caminhos de sinalização no cérebro e nenhuma evidência de 20 efeitos adversos foi vista nos camundongos.

O scilo-inositol pode ser detectado no cérebro humano *in vivo* utilizando-se espectroscopia de ressonância magnética nuclear de prótons [9, 18] a níveis similares àqueles relatados para tecido *post-mortem*. Estudos anteriores sugeriram que scilo-inositol é elevado em alguns 25 tumores cerebrais e estados de enfermidade e foi atribuído a uma resposta astrogliótica [9, 19, 20]. Em contraste, altos níveis de scilo-inositol foram observados em um indivíduo saudável com um estado neurológico normal [8]. Nenhum efeito adverso colateral foi observado neste 30 indivíduo apesar de uma relação entre mio-inositol e scilo-

inositol de 5:1 ao invés da relação de 12:1 mais típica [8]. Este estudo apóia a sugestão de que uma concentração de scilo-inositol elevada prolongada não é prejudicial, uma vez que os animais tratados não mostraram efeitos 5 colaterais cognitivos ou patológicos.

Um objetivo adicional deste estudo foi determinar se um aumento no scilo-inositol no cérebro resultaria em uma incorporação preferencial de scilo-inositol sobre mio-inositol em lipídios de fosfatidilinositol e assim 10 prognosticar efeitos secundários em caminhos de transdução de sinal. Até o momento, apenas sementes ciliadas e de cevada mostraram incorporar scilo-inositol em lipídios, ambos como um resultado de elevada exposição e condições endógenas; em contraste, estudos em mamíferos falharam em 15 detectar incorporação de scilo-inositol endógena em lipídios [21 - 23]. Este estudo confirma que o scilo-inositol não é incorporado na família de lipídios do fosfatidilinositol após tratamento *ad libitum* com scilo-inositol. Em conclusão, os resultados demonstraram que 20 scilo-inositol administrado oralmente aumenta tanto os níveis no CSF quanto cerebral de scilo-inositol que resultam em efeitos modificadores da doença em um modelo de camundongo de DA.

Exemplo 7

25 A capacidade dos isômeros de inositol em cruzarem a barreira sangue-cérebro e subseqüentemente aumentarem os níveis de inositol cerebral de estado estável foi investigada. **Objetivos**

30 1. Determinar se a concentração de inositol é alterada no cérebro após a administração periférica. A administração

periférica de estereoisômeros de inositol pode resultar em uma concentração aumentada destes compostos no fluido espinhal cerebral e no cérebro.

2. Determinar se isto resulta na incorporação
5 aumentada nos fosfoinositídeos ou nas família de lipídios
do fosfatidilinositol.

Métodos: Para testar esta hipótese, utilizou-se cromatografia gasosa / espectrometria de massa para medir os níveis de inositol no cérebro e no fluido espinhal
10 cerebral após administração de dose oral. Para aumentar a volatilidade e estabilidade térmica destes compostos e para permitir a separação apropriada dos picos, os grupos hidroxil do inositol foram derivatizados com grupos acetil (adaptado de Sherry, HU e outros, 1995, *Anal Biochem*
15 224:279-285). Quantificações melhoradas de inositol foram encontradas monitorando-se o íon de massa 168. Os níveis de inositol nos lipídios de fosfatidilinositol por isolamento de inositol utilizando cromatografia em camada fina e hidrólise ácida (Kersting e outros, 2003, *J Eukaryot
20 Microbiol*) seguidos por cromatografia gasosa / espectrometria de massa.

Resultados: Os resultados são mostrados nas Figuras 14, e 16 a 20. Os inositóis administrados perifericamente mostraram um aumento rápido nos níveis de inositol no plasma, conforme monitorado por compostos de inositol marcados radioativamente. A administração contínua de alguns inositóis aumentou as concentrações tanto no cérebro quanto no CSF. O aumento nos níveis de inositol não alterou os níveis de fosfatidilinositol nem a incorporação de
30 inositol administrado perifericamente na família de

lipídios do fosfatidilinositol. Aumentos na resposta à dose foram observados para os isômeros de inositol mais efetivos.

5 **Conclusões:** Estes resultados mostram que a dose de administração periférica dependentemente aumenta os níveis de inositol de estado estável no cérebro.

Exemplo 8

Um estudo de única dose crescente, de duplo cego, aleatório controlado com placebo de fase 1 para avaliar a 10 segurança, tolerabilidade e perfil farmacocinético de doses orais de AZD-103 em voluntários do sexo masculino saudáveis.

Objetivos

1. Avaliar a segurança e tolerabilidade de doses 15 únicas crescentes de AZD-103 quando administradas oralmente a voluntários do sexo masculino saudáveis.

2. Avaliar o perfil farmacocinético (PK) de doses únicas crescentes de AZD-103 quando administradas oralmente a voluntários do sexo masculino saudáveis.

20 **Projeto de Estudo**

Administrou-se AZD-103 (scilo-inositol) a seis grupos seqüenciais de voluntários do sexo masculino saudáveis. Cara grupo recebeu um nível de dose diferente de AZD-103. Os níveis de dose foram escalados entre grupos, de forma 25 que o primeiro grupo recebeu o nível de dose mais baixo, o grupo do meio recebeu os níveis de dose intermediários e o grupo final recebeu os níveis de dose propostos mais altos. A escalada de dose dependia de uma análise de dados de segurança do grupo anteriormente dosado.

30 Quarenta e oito (48) homens saudáveis foram

aleatoriamente designados de um modo 3:1 para receberem AZD-103 ou placebo (36 indivíduos receberam fármaco ativa e 12 indivíduos receberam placebo). Seis doses crescentes de AZD-103 foram avaliadas em seis diferentes grupos de 5 indivíduos de forma que cada indivíduo recebesse apenas uma dose do fármaco do estudo. Cada grupo incluía 8 indivíduos, com 6 indivíduos aleatoriamente selecionados para ASD-103 e 2 indivíduos aleatoriamente selecionados para placebo. A dosagem iniciou com a dose mais baixa e aumentou até a dose 10 mais alta. A dose inicial é de 500 mg, seguida por doses planejadas de 1.000 mg, 2.000 mg, 2.500 mg, 5.000 mg e 7.000 mg.

Indivíduos receberam sua dose única do fármaco do estudo no dia de estudo 1 (Dia 1). Através do dia, no Dia 15 1, os indivíduos foram monitorados quanto à segurança e amostras PK foram coletadas. No Dia 2, os indivíduos foram monitorados quanto à segurança e amostras PK foram coletadas. Os indivíduos foram liberados no Dia 3 após monitoramento de segurança final e a amostragem PK ter sido 20 completada, aproximadamente 48 horas após sua dose única do fármaco do estudo.

Ao término do grupo 1, uma análise de segurança 25 comprehensiva dos dados de segurança de indivíduo será realizada e a dosagem do grupo 2 apenas prosseguirá diante de uma análise de segurança conjunta satisfatória pelo Investigador Principal ou Patrocinador. Este procedimento também será seguido antes que a dosagem dos grupos subseqüentes prossiga.

População de Estudo: 48 voluntários do sexo masculino 30 saudáveis

Tratamentos do Estudo: Indivíduos receberão ou placebo ou AZD-103 em cápsulas

Pontos Finais de Segurança: Incidência de Aes e SAEs

- Testes de segurança no Laboratório (hematologia, 5 bioquímica e análise de urina)
- Sinais vitais
- ECG

Pontos Finais de PK

- Concentrações em plasma de AZD-103 (AUC, $C_{máx}$, $t_{máx}$, 10 $t_{\frac{1}{2}}$, K_{el})

Resultados:

O pico de exposição médio foi de 5,82 $\mu\text{g}/\text{mL}$ no Grupo 1 (500 mg), 16,99 $\mu\text{g}/\text{mL}$ no Grupo 2 (1.000 mg), 33,11 $\mu\text{g}/\text{mL}$ no Grupo 3 (2.000 mg), 74,62 $\mu\text{g}/\text{mL}$ no Grupo 4 (3.500 mg), 15 109,5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ no Grupo 5 (5.000 mg) e 154,56 $\mu\text{g}/\text{mL}$ no Grupo 6 (7.000 mg). Olhando para os perfis individuais dos indivíduos nos seis Grupos, observou-se que $T_{máx}$ de AZD-103 médio ($\pm\text{SD}$) foi $4,00 \pm 1,55$ h (500 mg), $3,25 \pm 1,47$ h (1.000 mg), $2,75 \pm 0,61$ h (2.000 mg), $2,75 \pm 0,61$ h (3.500 20 mg), $2,42 \pm 0,66$ h (5.000 mg) e $2,42 \pm 0,67$ h (7.000 mg) após administração oral.

A eliminação de AZD-103 parece bifásica com uma meia-vida de eliminação terminal média avaliada no Grupo 6 (7.000 mg) de 18,37 horas.

25 A área média sob a curva do tempo zero até a última concentração prevista foi de 29,86 $\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{mL}$ no Grupo 1 (500 mg), 111,8 $\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{mL}$ no Grupo 2 (1.000 mg), 194,21 $\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{mL}$ no Grupo 3 (2.000 mg), 440,63 $\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{mL}$ no Grupo 4 (3.500 mg), 490,84 $\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{mL}$ no Grupo 5 (5.000 mg) e 859,88 $\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{mL}$ no 30 Grupo 6 (7.000 mg).

Para o Grupo 6 (7.000 mg), a área média sob a curva do tempo zero até o infinito foi de 885,35 $\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{mL}$, o volume aparente médio de distribuição foi de 213,98 L e a remoção corpórea total média foi de 8,08 L/h.

5 A proporcionalidade de dose foi avaliada normalizando-se o parâmetro farmacocinético ($C_{\text{máx}}$ e AUC_{0-t}) pela dose. Os valores de $C_{\text{máx}}$ normalizado de dose média foram 0,01, 0,02, 0,02, 0,02, 0,02 e 0,02 ($\mu\text{g}/\text{mL}$)/mg para as doses de 500 mg, 1.000 mg, 2.000 mg, 3.500 mg, 5.000 mg e 7.000 mg respectivamente. Os valores de AUC_{0-t} normalizados de dose média foram 0,06, 0,112, 0,1, 0,13, 0,10 e 0,12 ($\mu\text{g}/\text{mL}$)/mg para as doses de 500 mg, 1.000 mg, 2.000 mg, 3.500 mg, 5.000 mg e 7.000 mg respectivamente. Estas descobertas são consistentes com a proporcionalidade de dose de AZD-103 na 10 faixa de dose oral de 1.000 a 7.000 mg.

15

Conforme mostrado na Tabela 11, os parâmetros de PK parecem aumentar proporcionalmente com o aumento da dose até e incluindo 3.500 mg. O aumento em $C_{\text{máx}}$ e AUC é menos que proporcional na dosagem de 5.000 mg; isto sugere 20 saturação no processo de absorção. A meia vida de eliminação média ($t_{1/2}$) varia de 13 a 24 h; entretanto, os perfis de concentração no plasma x tempo (Figuras 21 e 22) sugerem que aproximadamente 80% a 85% da AUC é considerada nas primeiras 12 horas.

25 Tendo ilustrado e descrito os princípios da invenção em modalidades preferidas específicas, deve ser considerado àqueles habilitados na técnica que a invenção pode ser modificada em disposição e detalhe sem se afastar de tais princípios. Reivindicamos todas as modificações inseridas 30 no escopo das seguintes reivindicações.

Todas as publicações, patentes e pedidos de patente aqui referidos estão incorporados por referência em sua totalidade na mesma medida como se cada publicação, patente ou pedido de patente individual fosse especificamente e 5 individualmente indicado para ser incorporado por referencia em sua totalidade.

Tabela 1

Estudos farmacocinéticos pré-clínicos

Espécies n =	Duração de tratamento	Dose total diária (mg/kg/dia)	Doses administradas		Tempos PK (mg/kg)
Rato 36	28 dias	30, 100, 300; po	15,50, 150; po		Dias 1, 28
Cão 18	14 dias	30, 100, 300; po	15,50, 150; po		Dias 1, 14
Cão 5	Dose única	20, 80, 240; po 80, 240; iv	20, 80, 240; po 80, 240; iv		Dose única

Tabela 2

10 Parâmetros farmacocinéticos médios (\pm SD) de doses orais

únicas de AZD103 em ratos

	15 mg/kg	50 mg/kg	150 mg/kg
n	6	6	6
C _{máx} (μ g mL ⁻¹) *	13,2 \pm 2,0	45,3 \pm 7,1	130,8 \pm 54,8
t _{máx} (h)	1,0	1,5 \pm 0,5	2,2 \pm 1,5
AUC _{0-t} (μ g h ⁻¹ mL ⁻¹) *	39,7 \pm 11,3	162,8 \pm 29,0	537,4 \pm 153,8
AUC _{0-inf} (μ g h ⁻¹ mL ⁻¹) *	41,9 \pm 11,9	169,1 \pm 31,8	551,6 \pm 154,4
k _{el} (h ⁻¹)	0,27 \pm 0,07	0,29 \pm 0,02	0,33 \pm 0,03
t _{1/2} (h) *	2,7 \pm 0,6	2,4 \pm 0,2	2,1 \pm 0,2
Cl/F (mL h ⁻¹)	767,6 \pm 220,5	608,5 \pm 109,0	572,9 \pm 127,0

Vd _{ss} (mL)	2,821 ± 774,3	2,134 ± 169,6	2,239 ± 719,7
MRT (h)	3,7 ± 0,5	3,6 ± 0,6	3,9 ± 0,7

*P < 0,05 (Análise de Variância)

Tabela 3

Parâmetros farmacocinéticos médios (± SD) de doses orais únicas de AZD103 em cães

	15 mg/kg	50 mg/kg	150 mg/kg
n	6	6	6
C _{máx} (µg mL ⁻¹) *	10,0 ± 2,5	47,4 ± 12,7	124,0 ± 22,7
t _{máx} (h)	1,7 ± 0,5	1,2 ± 0,4	2,2 ± 0,4
AUC _{0-t} (µg h ⁻¹ mL ⁻¹) *	22,6 ± 4,5	113,7 ± 22,9	450,1 ± 118,0
AUC _{0-inf} (µg h ⁻¹ mL ⁻¹) *	23,8 ± 4,5	115,8 ± 22,8	455,1 ± 121,3
k _{el} (h ⁻¹)	0,4 ± 0,2	0,3 ± 0,04	0,4 ± 0,05
t _{1/2} (h) *	2,0 ± 0,8	2,1 ± 0,3	1,7 ± 0,2
Cl/F (mL h ⁻¹)	182,5 ± 54,8	124,3 ± 36,7	93,7 ± 26,7
Vd _{ss} (mL)	632,5 ± 237,1	365,9 ± 121,9	307,4 ± 74,4
MRT (h)	3,5 ± 0,8	2,9 ± 0,3	3,3 ± 0,3

5 *P < 0,05 (Análise de Variância)

Tabela 4

Parâmetros farmacocinéticos médios (± SD) de doses orais e doses intravenosas únicas de AZD103 em cães

	Oral			Intravenosa	
	20 mg/kg	80 mg/kg	240 mg/kg	80 mg/kg	240 mg/kg
n	5	5	4	4	4
C _{máx} (µg mL ⁻¹)	5,9 ± 3,1	69,0 ± 23,5	89,5 ± 27,8	ND	ND
C _{p0} * (µg mL ⁻¹)	ND	ND		87,2 ± 13,2	127,9 ± 19,1
t _{máx} (h)	1,5 ± 0,6	2,0 ± 1,2	2,0 ± 1,4	ND	ND
AUC _{0-t} (µg h ⁻¹ mL ⁻¹)	42,1 ± 8,4	243 ± 54	477 ± 94	167 ± 7	244 ± 24
AUC _{0-inf} (µg h ⁻¹)	51,7 ± 15,7	246 ± 53	489 ± 99	173 ± 9	248 ± 25

mL^{-1})

k_{el} (h^{-1})	0,2 ± 0,2	0,4 ± 0,1	0,4 ± 0,1	0,21 ± 0,02	0,30 ± 0,02
$t_{1/2}$ (h) *	5,0 ± 3,9	2,0 ± 0,3	2,0 ± 0,4	3,3 ± 0,3	2,3 ± 0,2
Cl/F (mL h^{-1})	418 ± 137	338 ± 76	507 ± 108	464 ± 24	975 ± 96
Vd_{ss} (mL)	3.765 ± 1.246	1.419 ± 603	2.638 ± 639	2.105 ± 462,5	3.222 ± 482,0
MRT (h)	10,1 ± 5,9	4,1 ± 0,8	5,2 ± 0,2	4,6 ± 1,2	3,3 ± 0,5

ND: não determinado

Tabela 5

Parâmetros farmacocinéticos médios (\pm SD) de AZD103 após 28 dias de dosagem, duas vezes ao dia, em ratos

	15 mg/kg	50 mg/kg	150 mg/kg
n	6	6	6
$C_{\text{máx}}$ ($\mu\text{g mL}^{-1}$) *	28,5 ± 4,9	59,4 ± 8,4	170,8 ± 79,9
$t_{\text{máx}}$ (h)	1,3 ± 0,5	1,2 ± 0,4	1,2 ± 0,4
AUC_{0-t} ($\mu\text{g h}^{-1} \text{mL}^{-1}$) *	161,0 ± 57,7	271,1 ± 70,7	573,0 ± 127,7
$\text{AUC}_{0-\infty}$ ($\mu\text{g h}^{-1} \text{mL}^{-1}$) *	194,8 ± 71,7	297,8 ± 82,2	614,7 ± 128,8
k_{el} (h^{-1}) *	0,16 ± 0,03	0,21 ± 0,03	0,22 ± 0,02
$t_{1/2}$ (h) *	4,4 ± 0,6	3,3 ± 0,5	3,1 ± 0,3
Cl/F (mL h^{-1}) *	174,2 ± 66,6	357,0 ± 93,3	504,4 ± 94,8
Vd_{ss} (mL) *	1.135 ± 384,4	1.728 ± 430,9	2.344 ± 779,7
MRT (h) *	6,7 ± 0,6	4,9 ± 0,8	4,6 ± 0,8

5 * $P < 0,05$ (Análise de Variância)

Tabela 6

Parâmetros farmacocinéticos médios (\pm SD) de AZD103 após 14 dias de dosagem, duas vezes ao dia, em cães

	15 mg/kg	50 mg/kg	150 mg/kg
n	6	6	6
$C_{\text{máx}}$ ($\mu\text{g mL}^{-1}$) *	16,4 ± 4,5	59,4 ± 13,0	121,3 ± 26,7
$t_{\text{máx}}$ (h)	1,7 ± 0,5	1,1 ± 0,5	1,8 ± 0,4

AUC_{0-t} ($\mu\text{g h}^{-1} \text{mL}^{-1}$) *	75,2 \pm 9,4	231,8 \pm 50,2	522,7 \pm 122,6
$AUC_{0-\infty}$ ($\mu\text{g h}^{-1} \text{mL}^{-1}$) *	95,16 \pm 18,6	262,3 \pm 52,4	557,4 \pm 133,1
k_{el} (h^{-1}) *	0,2 \pm 0,08	0,2 \pm 0,1	0,3 \pm 0,04
$t_{1/2}$ (h) *	4,7 \pm 2,0	3,8 \pm 1,2	2,9 \pm 0,6
Cl/F (mL h^{-1}) *	41,9 \pm 9,4	51,6 \pm 14,7	72,1 \pm 19,1
Vd_{ss} (mL) *	301,7 \pm 41,9	272,6 \pm 121,7	332,1 \pm 88,1
MRT (h) *	7,4 \pm 1,5	5,3 \pm 1,2	4,6 \pm 0,4

* $P < 0,05$ (Análise de Variância)

Tabela 7

Parâmetros farmacocinéticos médios (\pm SD) em plasma e CSF
após doses orais únicas de AZD103 em cães

	20 mg/kg	80 mg/kg	240 mg/kg
PLASMA LEVELS			
n	4	4	3
$C_{\text{máx}}$ ($\mu\text{g mL}^{-1}$)	6,1 \pm 3,6	68,8 \pm 27,2	101,4 \pm 17,8
$t_{\text{máx}}$ (h)	2,8 \pm 2,2	2,3 \pm 1,3	2,3 \pm 1,5
AUC_{0-t} ($\mu\text{g h}^{-1} \text{mL}^{-1}$)	42,6 \pm 9,6	249,8 \pm 59,3	514,5 \pm 0,3
$AUC_{0-\infty}$ ($\mu\text{g h}^{-1} \text{mL}^{-1}$)	52,7 \pm 17,9	254,7 \pm 58,6	527,8 \pm 74,6
CSF			
n	4	4	3
$C_{\text{máx}}$ ($\mu\text{g mL}^{-1}$)	2,3 \pm 1,4	18,7 \pm 1,0	67,4 \pm 28,6
$t_{\text{máx}}$ (h)	4,0 \pm 1,7	2,8 \pm 1,5	3,0 \pm 1,7
AUC_{0-t} ($\mu\text{g h}^{-1} \text{mL}^{-1}$)	20,6 \pm 6,6	98,0 \pm 13,2	384,4 \pm 203,5
$AUC_{0-\infty}$ ($\mu\text{g h}^{-1} \text{mL}^{-1}$)	38,0 \pm 22,8	103,3 \pm 13,1	400,8 \pm 203,6

5 Valores médios de plasma e CSF são obtidos utilizando-se dados exatamente dos mesmos animais. Por esta razão, há pouca diferença entre as estatísticas de plasma aqui listado e a estatística listada na Tabela 5, que foram baseados em todos os animais recebendo administração oral.

Níveis médios de AZD-103 em CSF e plasma 24 e 12 horas,
respectivamente, após 14 dias de dosagem

Dose (mg/kg)	Nível em CSF a 24 h (µg/mL)		Nível em Plasma a 12 h (µg/mL)
30	4,0		3,6
100	7,5		5,8
300	10,9		8,2

Tabela 9

AZD-103 reduz acúmulo de A_β e placa quando dosado terapeuticamente (5 a 6 meses de idade).

	A _β 40		A _β 40		Área de Placa Total (µm ²)	Tamanho de placa médio (µm ²)
	Solúvel	Insolúvel	Solúvel	Insolúvel		
Controle	204+4	4965+457	426+14	14503+1071	486002+16156	401+14
AZD-103	178+11	3527+241*	374+23	11115+647*	420027+14986*	336+6*

ANOVA com PLSD de Fisher, * p < 0,05

Tabela 10

Tratamento com Scilo-inositol reduz níveis A_β40 e A_β42

	A _β 40 no cérebro		A _β 42 no cérebro		Níveis de A _β no
	(ng/gm cérebro úmido + SEM)	Solúvel	(ng/gm cérebro úmido + SEM)	Insolúvel	plasma (pg/mL)
tratamento					

de

2 meses

Controle	487+14	6924+287	764+51	25827+1238	5212+219	3455+331
----------	--------	----------	--------	------------	----------	----------

scilo- inositol	395+60	5703+612*	688+28	20818+1404*	4507+207	3035+236
--------------------	--------	-----------	--------	-------------	----------	----------

ANOVA com PLSD de Fisher, * p < 0,05

Tabela 11

**Estimativa de Parâmetro Farmacocinético Médio (\pm SD) de
ELND005 em Homens Adultos Saudáveis após Dosagens Orais**

5

Únicas

Dose mg	Parâmetros						
	C _{máx} μmL	T _{max} h	AUC _{0-t} μ.h/mL	AUC _{0-INF} μ.h/mL	T _½ h	CL/F L/h	MRT h
500	5,825+ 1,83	4,00+ 1,55	29,86+ 7,11	42,51+ 22,13	13,33+ 16,72	13,67+ 5,49	19,09+ 21,81
1.000	16,995+ 5,295	3,25+ 1,47	111,37+ 38,64	129,50+ 44,37	22,48+ 5,75	8,51+ 2,78	19,71+ 3,17
2.000	33,11+ 7,573	2,75+ 0,61	194,05+ 36,08	214,97+ 41,88	23,88+ 7,24	9,59+ 1,80	16,30+ 3,99
3.500 ^a	74,63+ 9,24	2,75+ 0,61	440,63+ 71,43	467,12+ 77,69	20,30+ 3,09	7,71+ 1,59	10,98+ 1,43
5.000 ^a	109,50+ 26,94	2,42+ 0,67	490,65+ 73,19	506,75+ 71,95	16,91+ 7,10	10,04+ 1,49	8,23+ 2,0
7.000	154,557 ± 20,411	2,42+ 067	859,88+ 148,25	885,35+ 150,68	18,38+ 4,64	8,08+ 1,22	

Citações para Publicações Referidas no Exemplo 6

1. Fisher SK, Novak JE, Agranoff BW (2002) *Inositol and higher inositol phosphates in neural tissues: homeostasis, metabolism and functional significance.* J

Neurosci 82:736-754

2. Chishti MA, Yang D, Janus C e outros (2001) *Early-onset amyloid deposition and cognitive deficits in transgenic mice expressing a double mutant form of amyloid precursor protein 695*. J Biol Chem 276:21562-21570

3. Sherry HU, Holloway HW, Rapoport SI (1995) *Capillary gas chromatography combined with ion trap detection for quantitative profiling of polyols in cerebrospinal fluid and plasma*. Anal Biochem 224:279-285

10 4. Kersting MC, Boyette M, Massey JH, Ryals PE (1993) *Identification of the inositol isomers present in Tetrahymena*. J Eukaryot Microbiol 50:164-168

5. Wang J, Dickson DW, Trojanowski JQ, Lee VM-Y (1999) *The levels of soluble versus insoluble brain Ap distinguish Alzheimer's disease from normal and pathological aging*. Exp. Neurol. 158, 328-337

15 6. Naslund J, Haroutunian V, Mohs R e outros (2000) *Correlation between elevated levels of amyloid β -peptide in the brain and cognitive decline*. JAMA 283, 1571-1577

20 7. Li R, Lindholm K, Yang L-B e outros (2004) *Amyloid β -peptide load is correlated with increased β -secretase activity in sporadic Alzheimer's disease patients*. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 101, 3632-3637

8. Seaquist ER, Gruetter R (1998) *Identification of a high concentration of scyllo-inositol in the brain of a healthy human subject using 1H - and ^{13}C -NMR*. MRM 39:313-316

25 9. Michaelis T, Helms G, Merboldt K-D, Hanicke W, Bruhn H, Frahm J (1993) *Identification of scyllo-inositol in proton NMR spectra of human brain in vivo*. NMR Biomed 6:105-109

10. Sherman WR, Stewart MA, Simpson PC, Goodwin SL (1968) *The identification of myo-inosose-2 and scyllo-inositol in mammalian tissues.* Biochemistry 7:819-824
11. Spector R (1978) *The transport and metabolism of scyllo-inositol in the CNS.* J Neurochem 31:1113-1115
- 5 12. Hipps PP, Holland WH, Sherman WR (1977) *Interconversion of myo- and scyllo-inositol with simultaneous formation of neo-inositol by an NADP⁺ dependent epimerase from bovine brain.* Biochem Biophys Res Commun 77:340-346
- 10 13. Groenen PMW, Merkus HMWM, Sweep FCGJ, Wevers RA, Janssen FSM, Steegers-Theunissen RPM (2003) *Kinetics of myo-inositol loading in women of reproductive age.* Ann Clin Biochem 40:79-85
- 15 14. Pak Y, Huang LC, Lilley KJ, Larner J (1992) *In vivo conversion of [3H]myoinositol to [3H]chiroinositol in rat tissues.* J Biol Chem 267:16904-16910
- 15 15. Hager K, Hazama A, Kwon HM, Loo DD, Handler JS, Wright EM (1995) *Kinetics and specificity of the renal 20 Na⁺myo-inositol cotransporter expressed in Xenopus oocytes.* J Membr Biol 143:103-113
- 20 16. Inoue K, Shimada S, Minami Y, Morimura H, Miyai A, Yamauchi A, Tohyama M (1996) *Cellular localization of Na⁺/MYO-inositol co-transporter mRNA in the rat brain.* 25 NeuroReport 7:1195-1198
17. McLaurin J, Goloumb R, Jurewicz A, Antel JP, Fraser PE (2000) *Inositol stereoisomers stabilize an oligomeric aggregate of Alzheimer amyloid beta peptide and inhibit abeta -induced toxicity.* J Biol Chem 275:18495-30 18502

18. Kaiser LG, Schuff N, Cashdollar N, Weiner MW (2005) *Scyllo-inositol in normal aging human brain: 1H magnetic resonance spectroscopy study at 4 Tesla.* NMR Biomed 18:51-55
- 5 19. Frahm J, Bruhn H, Hanicke W, Merboldt KD, Mursch K, Markakis E (1991) *Localized proton NMR spectroscopy of brain tumors using short-echo time STEAM sequences.* J Comput Assist Tomogr 15:915-922
- 10 20. Meyerhoff D, Fein G, Weiner M (1996) *Elevated scyllo-inositol in adult human brain.* Proc ISMRM, 4th Scientific Meeting, New York, pp 954.
- 15 21. Ryals PE, Kersting MC (1999) *Sodium-dependent uptake of [3H]scyllo-inositol by Tetrahymena: Incorporation into phosphatidylinositol, phosphatidylinositol-linked glycans, and polyphosphoinositols.* Arch Biochem Biophys 366:261-266
- 20 22. Murthy PPN, Pliska-Matyshak G, Keranen LM, Lam P, Mueller HH, Bhavarahamurthy N (1992) *Evidence of two isomers of phosphatidylinositol in plant tissue.* Plant Physiol 98:1498-1501
- 25 23. Kinnard RL, Narasimhan B, Pliska-Matyshak G, Murthy PPN (1995) *Characterization of scyllo-inositol-containing phosphatidylinositol in plant cells.* Biochem Biophys Res Comm 210:549-555
- 25 24. Sherman WR, Stewart MA, Kurien MM, Goodwin SL (1968) *The measurement of myo-inositol, myo-inosose-2 and scyllo-inositol in mammalian tissues.* Biochim Biophys Acta 158:197-205
- 30 25. Uldry M, Ibberson M, Horisberger J-D, Chatton J-Y, Riederer BM, Thorens B (2001) *Identification of a mammalian*

H-myoinositol symporter expressed predominantly in the brain. EMBO J 20:4467-4477

REIVINDICAÇÕES

1. Forma de dosagem caracterizada por compreender uma quantidade de composto de polialcool de ciclohexano adequada para administração e um indivíduo para fornecer 5 uma concentração efetiva terapeuticamente do composto no plasma, cérebro e/ou fluido espinhal cerebral ou para fornecer pelo menos um efeito terapêutico na prevenção, tratamento ou controle de sintomas de uma condição em dobramento e/ou agregação de proteína, e/ou formação, 10 depósito, acúmulo ou persistência de amilóide.

2. Forma de dosagem, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada por manter o composto dentro de uma concentração terapeuticamente efetiva no plasma.

3. Forma de dosagem, de acordo com a reivindicação 2, 15 caracterizada pelo fato de que a concentração no plasma do composto é pelo menos cerca de 0,05 μ M.

4. Forma de dosagem, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1, 2 ou 3, caracterizada pelo fato de que a concentração no plasma do composto é de pelo menos cerca de 20 1 a 50 μ M, 1 a 20 μ M, 1 a 10 μ M, 1 a 6 μ M ou 1 a 5 μ M.

5. Forma de dosagem, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada por manter o composto dentro de uma concentração terapeuticamente efetiva no fluido espinhal cerebral (CSF).

25 6. Forma de dosagem, de acordo com a reivindicação 5, caracterizada pelo fato de que a concentração no CSF do composto é pelo menos cerca de 0,05 μ M.

7. Forma de dosagem, de acordo com a reivindicação 6, 30 caracterizada pelo fato de que a concentração no CSF do composto é de pelo menos cerca de 1 a 50 μ M, 1 a 20 μ M, 1 a

10 μM , 1 a 6 μM ou 1 a 5 μM .

8. Forma de dosagem, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1, 2, 3, 4, 5, 6 ou 7, caracterizada por ser para uma administração de uma ou duas vezes ao dia, 5 compreendendo uma dose de um composto que fornece um grau de absorção, conforme definido por uma área sob a curva (AUC) equivalente àquele produzido por três ou mais formas de dosagem diária do composto.

9. Forma de dosagem, de acordo com qualquer uma das 10 reivindicações 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 ou 8, caracterizada por compreender uma dose do composto que fornece uma concentração mínima do composto, C_{\min} , que não é estatisticamente diferente de forma significativa daquela obtida com uma forma de dosagem administrada mais de duas 15 vezes ao dia durante um período de dosagem.

10. Forma de dosagem, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 ou 9, caracterizada por compreender uma dose do composto que fornece um $T_{1/2}$ de 1 a 35 horas.

20 11. Forma de dosagem, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ou 10, caracterizada por ser para administração duas vezes ao dia, possuindo uma biodisponibilidade, conforme medida por AUC, de pelo menos 50%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85% ou 90% da 25 biodisponibilidade de uma forma de dosagem única diária.

12. Forma de dosagem, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 ou 11, caracterizada pelo fato de que o composto de poliálcool de ciclohexano está em uma dose que fornece uma relação 30 estequiométrica entre o poliálcool de ciclohexano e

peptídeo amilóide de cerca de 40:1, 35:1, 30:1, 25:1, 20:1 ou 15:1, preferivelmente 25:1.

13. Forma de dosagem caracterizada por compreender uma quantidade de um composto de poliálcool de ciclohexano 5 adequada para administração a um indivíduo para fornecer uma concentração terapeuticamente efetiva do composto no plasma, cérebro e/ou fluido espinhal cerebral e um veículo, diluente ou excipiente farmaceuticamente aceitáveis, onde a formulação é administrada em uma dose de 500, 1000, 2000, 10 3500, 5000 ou 7000 mg do referido poliálcool de ciclohexano, um perfil de concentração média no plasma é alcançado possuindo um $AUC_{0-\infty}$ médio em $\mu\text{h}/\text{mL}$ de, respectivamente, $43 \pm 20\%$, $130 \pm 20\%$, $215 \pm 20\%$, $467 \pm 20\%$, $507 \pm 20\%$ ou $885 \pm 20\%$, e possuindo um C_{\max} médio em μmL de, 15 respectivamente, $5,8 \pm 20\%$, $17 \pm 20\%$, $33 \pm 20\%$, $75 \pm 20\%$, $110 \pm 20\%$ ou $155 \pm 20\%$.

14. Forma de dosagem, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada por ser adequada para administração uma vez ao dia ou duas vezes ao dia.

20 15. Forma de dosagem, de acordo com qualquer reivindicação 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 ou 14, caracterizada por ser adequada para administração oral.

16. Forma de dosagem de acordo com qualquer reivindicação 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 25 ou 15, caracterizada por ser uma forma de dosagem de liberação prolongada.

17. Forma de dosagem, de acordo com qualquer reivindicação 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 ou 16, caracterizada por ser adequada para 30 administração oral uma ou duas vezes ao dia onde o composto

está presente em uma quantidade suficiente de forma que a formulação exiba um perfil de dissolução *in vitro* favorável ou melhorado.

18. Forma de dosagem, de acordo com qualquer
5 reivindicação 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13,
14, 15, 16 ou 17, caracterizada por ser adequada para
administração uma vez ao dia.

19. Forma de dosagem, de acordo com qualquer
reivindicação 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13,
10 14, 15, 16, 17 ou 18, caracterizada por fornecer um perfil
de liberação de ordem zero ou próxima de zero.

20. Forma de dosagem, de acordo com qualquer
reivindicação 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13,
14, 15, 16, 17, 18 ou 19, caracterizada por ser adequada
15 para administração duas vezes ao dia.

21. Forma de dosagem caracterizada por compreender um
composto de polialcool de ciclohexano compreendendo uma
primeira dose para administração em um primeiro momento e
uma segunda dose para administração em um segundo momento
20 durante um período de dosagem, onde a forma de dosagem
compreende uma quantidade do composto suficiente para
fornecer um perfil farmacocinético benéfico e a
concentração ou concentração de pico (máxima) do composto
no plasma, cérebro ou CSF não varia de forma significativa
25 durante o período de dosagem.

22. Forma de dosagem caracterizada por compreender um
composto de polialcool de ciclohexano compreendendo uma
primeira dose para administração a um indivíduo em um
primeiro momento e uma segunda dose para administração ao
30 indivíduo em um segundo momento durante um período de

dosagem, onde a forma de dosagem compreende uma quantidade do composto suficiente para fornecer um C_{min} no plasma, cérebro ou CSF após o segundo momento maior que o C_{min} após o primeiro momento.

5 23. Forma de dosagem, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21 ou 22, caracterizada pelo fato de que o composto de poliálcool de ciclohexano é um composto de scilo-ciclohexanohexol.

10 24. Forma de dosagem, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22 ou 23, caracterizada pelo fato de que o composto de poliálcool de ciclohexano é um composto de epi-ciclohexanohexol.

15 25. Método para tratar doença de Alzheimer, caracterizado pelo fato de compreender administrar uma forma de dosagem de qualquer reivindicação precedente a um paciente em necessidade desta.

20 26. Método de preparar uma forma de dosagem estável da reivindicação 1, caracterizado por compreender misturar uma quantidade de um composto de poliálcool de ciclohexano com um veículo, excipiente ou diluente farmaceuticamente aceitável, a mistura sendo adaptada para fornecer o referido perfil de concentração média no plasma.

25 27. Uso de pelo menos um composto de poliálcool de ciclohexano caracterizado por ser para a preparação de um medicamento para fornecer, quando o medicamento é administrado em uma dose de 500, 1000, 2000, 3500, 5000 ou 7000 mg do referido poliálcool de ciclohexano, um perfil 30 médio de concentração de plasma possuindo um $AUC_{0-\infty}$ médio

em $\mu\text{h/mL}$ de, respectivamente, $43 \pm 20\%$, $130 \pm 20\%$, $215 \pm 20\%$, $467 \pm 20\%$, $507 \pm 20\%$ ou $885 \pm 20\%$, e um C_{MAX} médio em μmL de, respectivamente, $5,8 \pm 20\%$, $17 \pm 20\%$, $33 \pm 20\%$, $75 \pm 20\%$, $110 \pm 20\%$ ou $155 \pm 20\%$, desta forma prevenindo e/ou 5 tratando uma condição no dobramento da proteína e/ou agregação, e/ou formação de amilóide, deposição, acúmulo ou permanência.

FIGURA 1

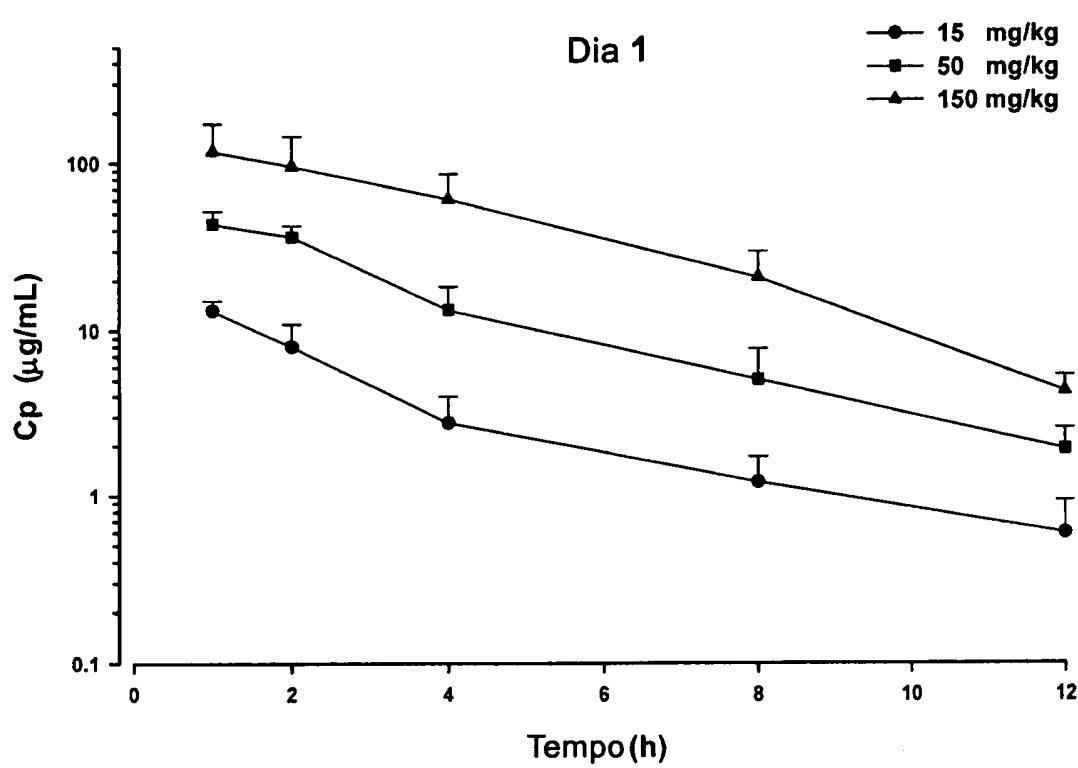


FIGURA 2

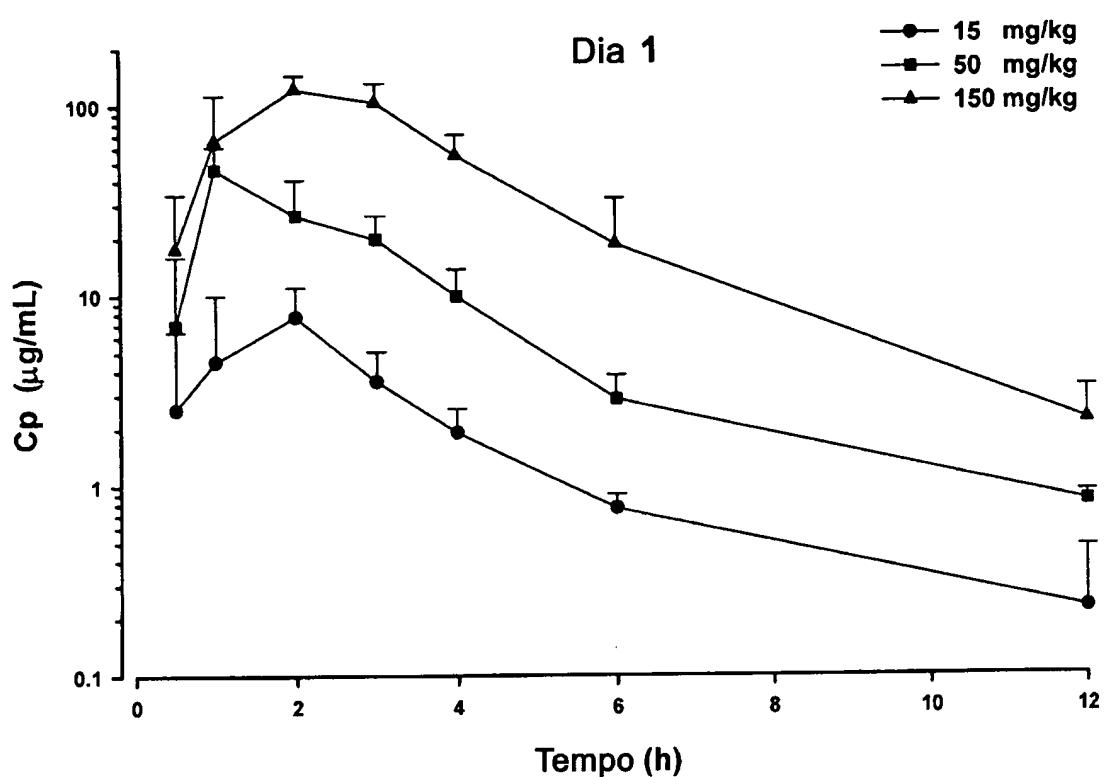


FIGURA 3

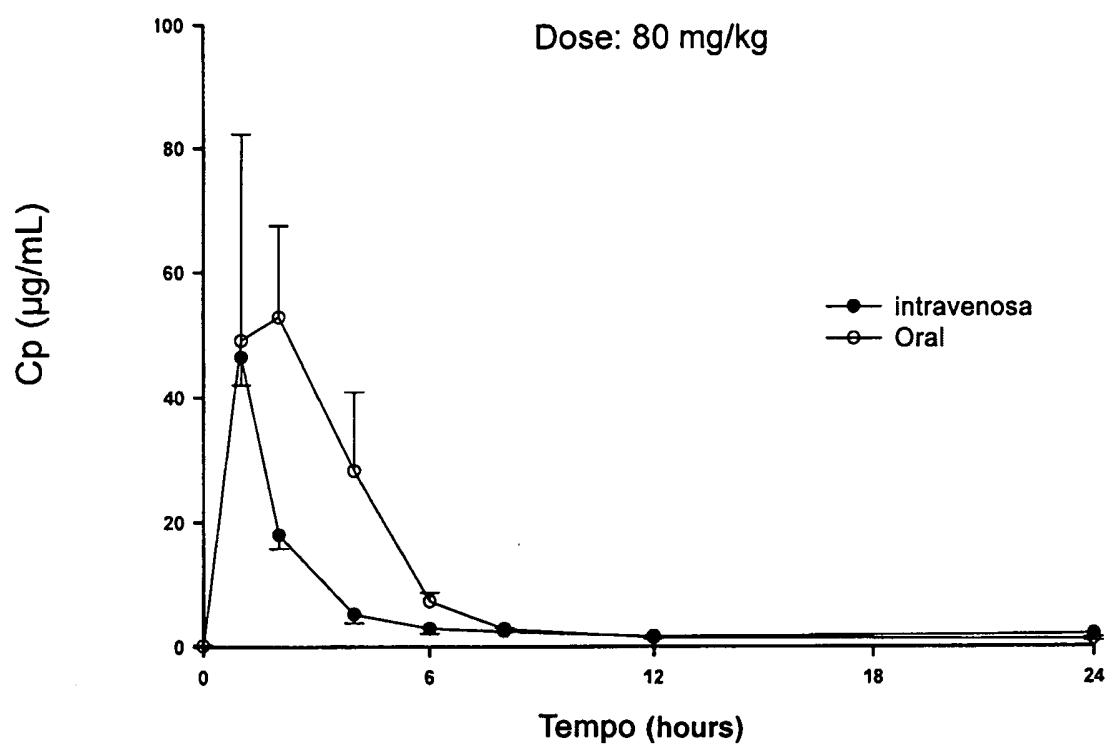


FIGURA 4

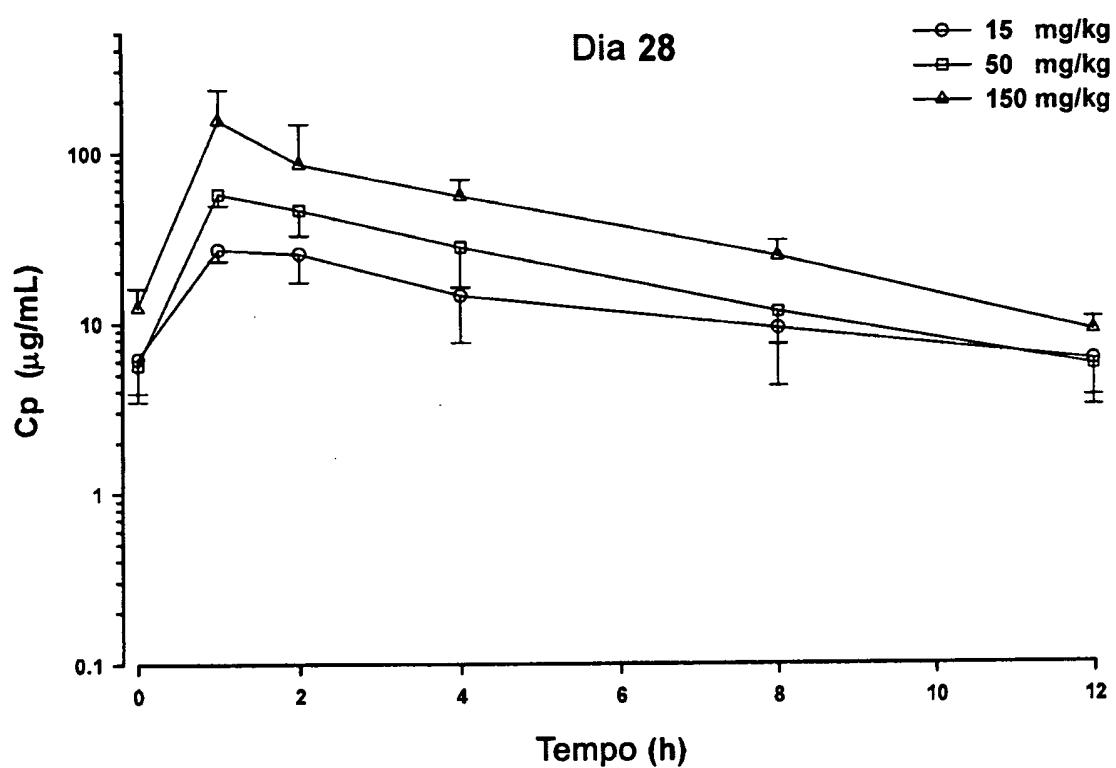


FIGURA 5

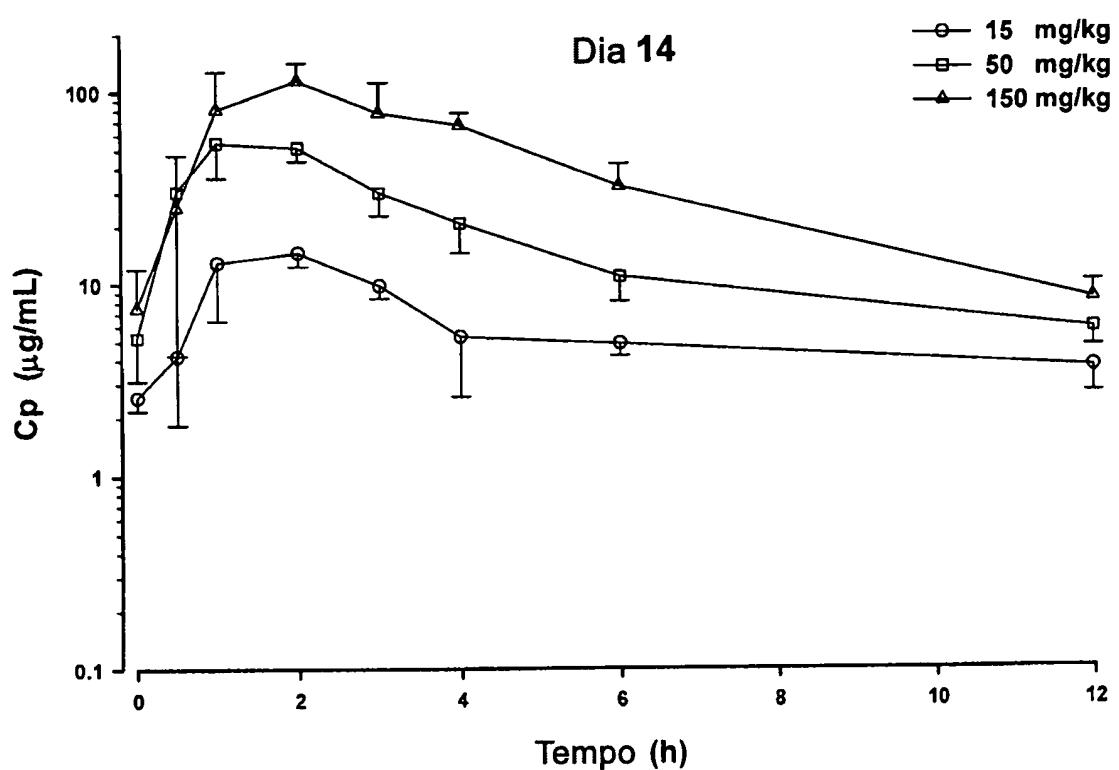


FIGURA 6

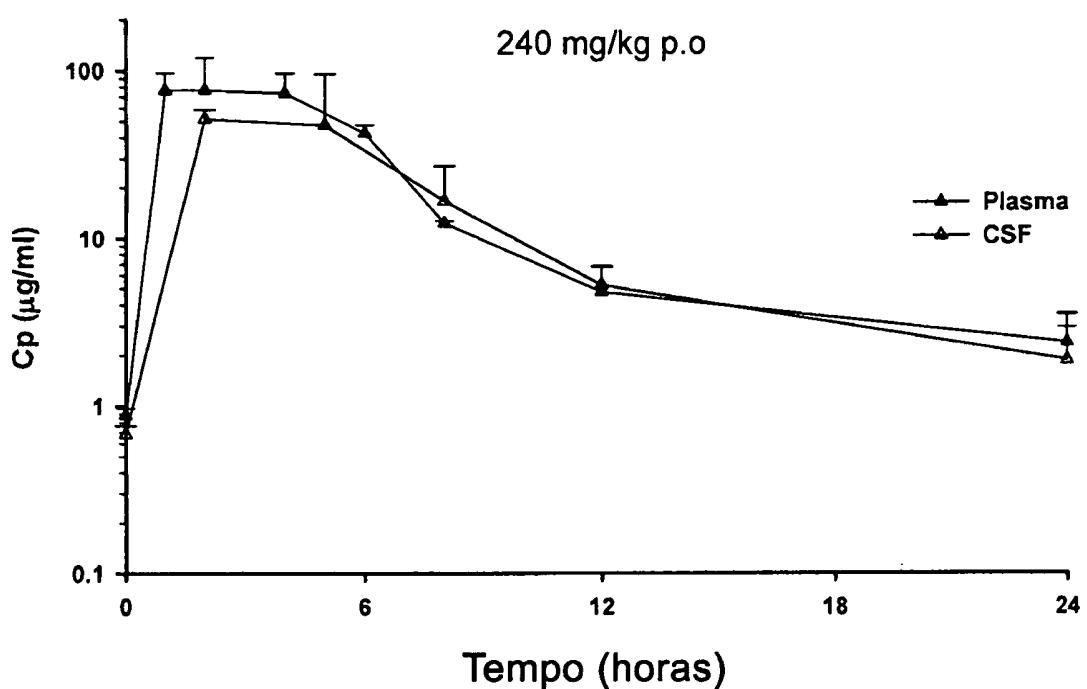


FIGURA 7

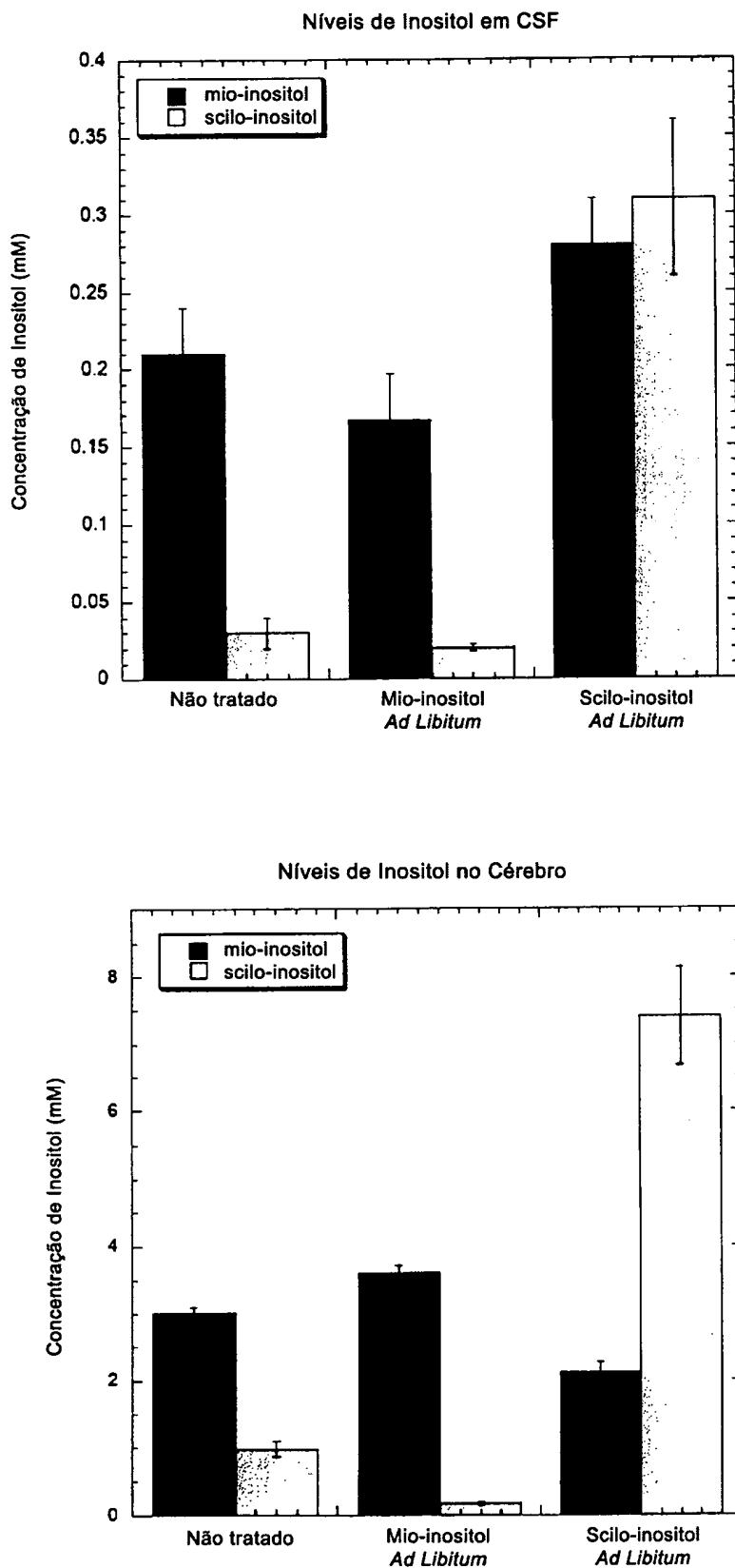


FIGURA 8

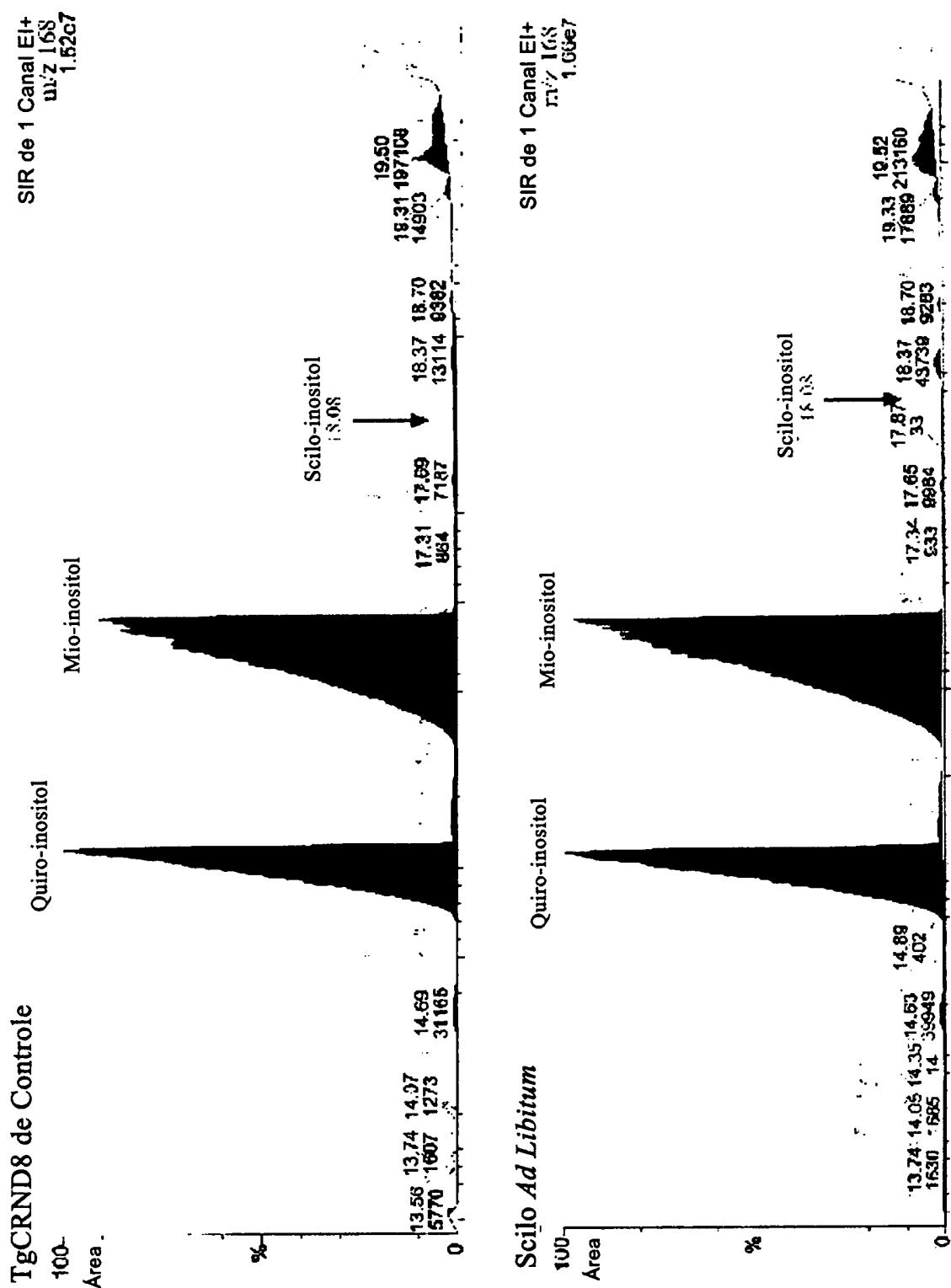


FIGURA 9

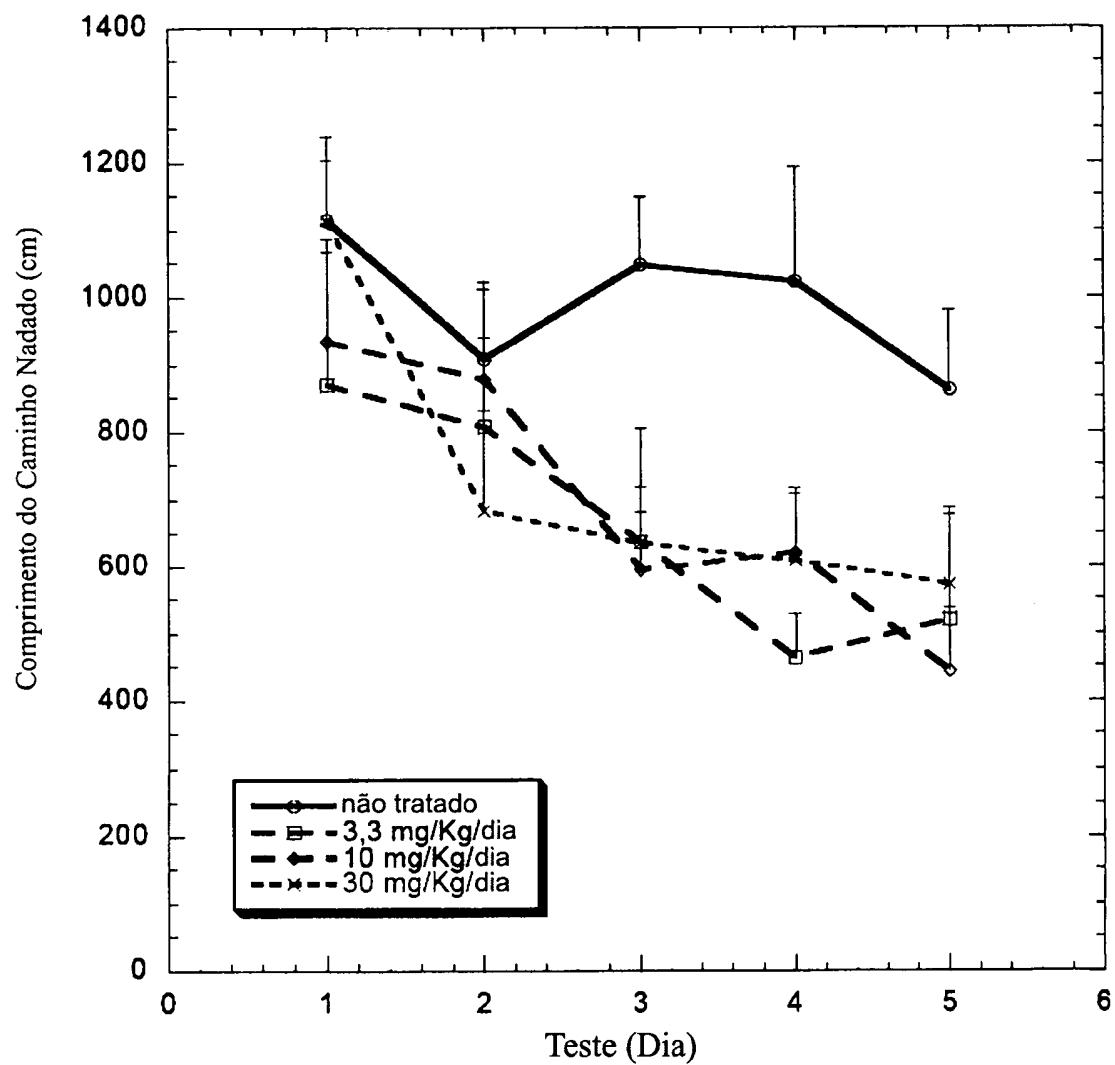


FIGURA 10

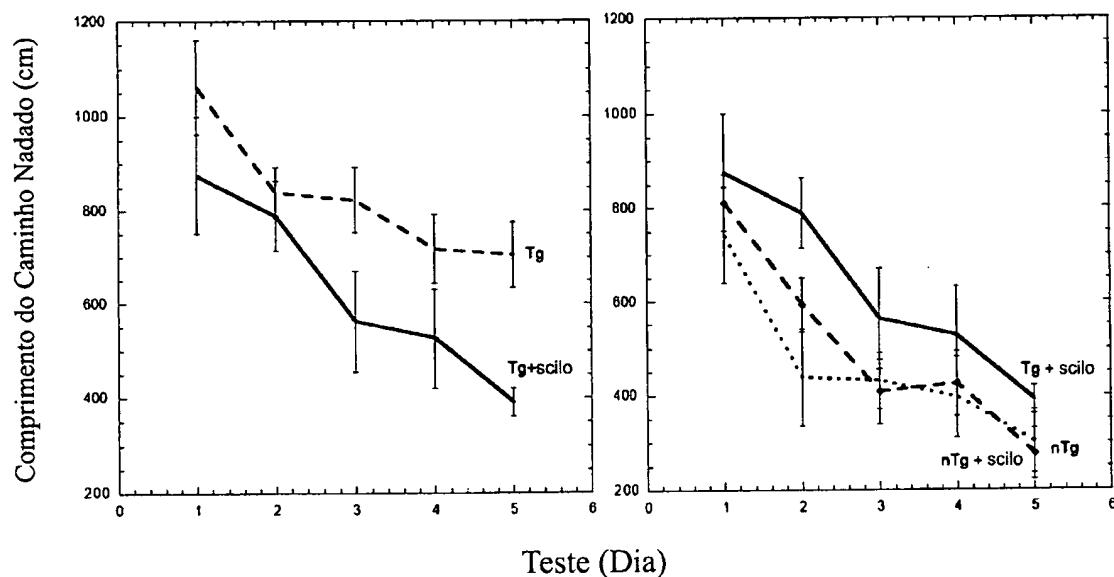


FIGURA 11

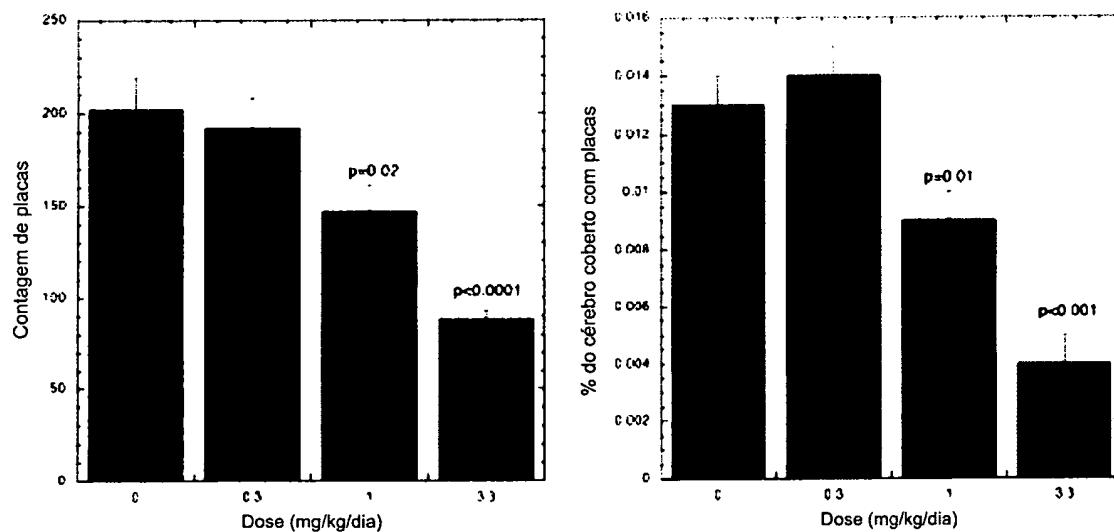
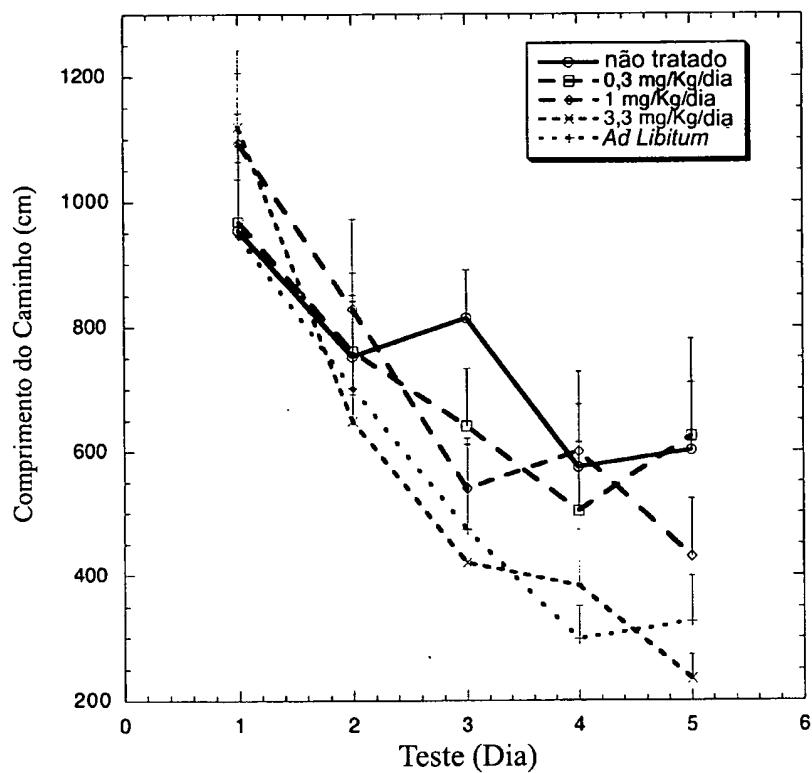


FIGURA 12

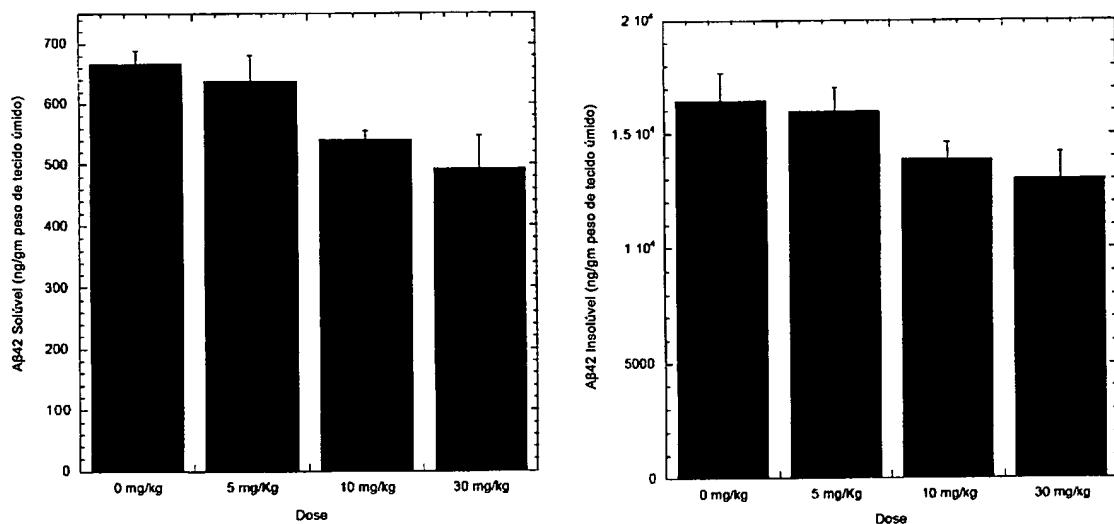


FIGURA 13

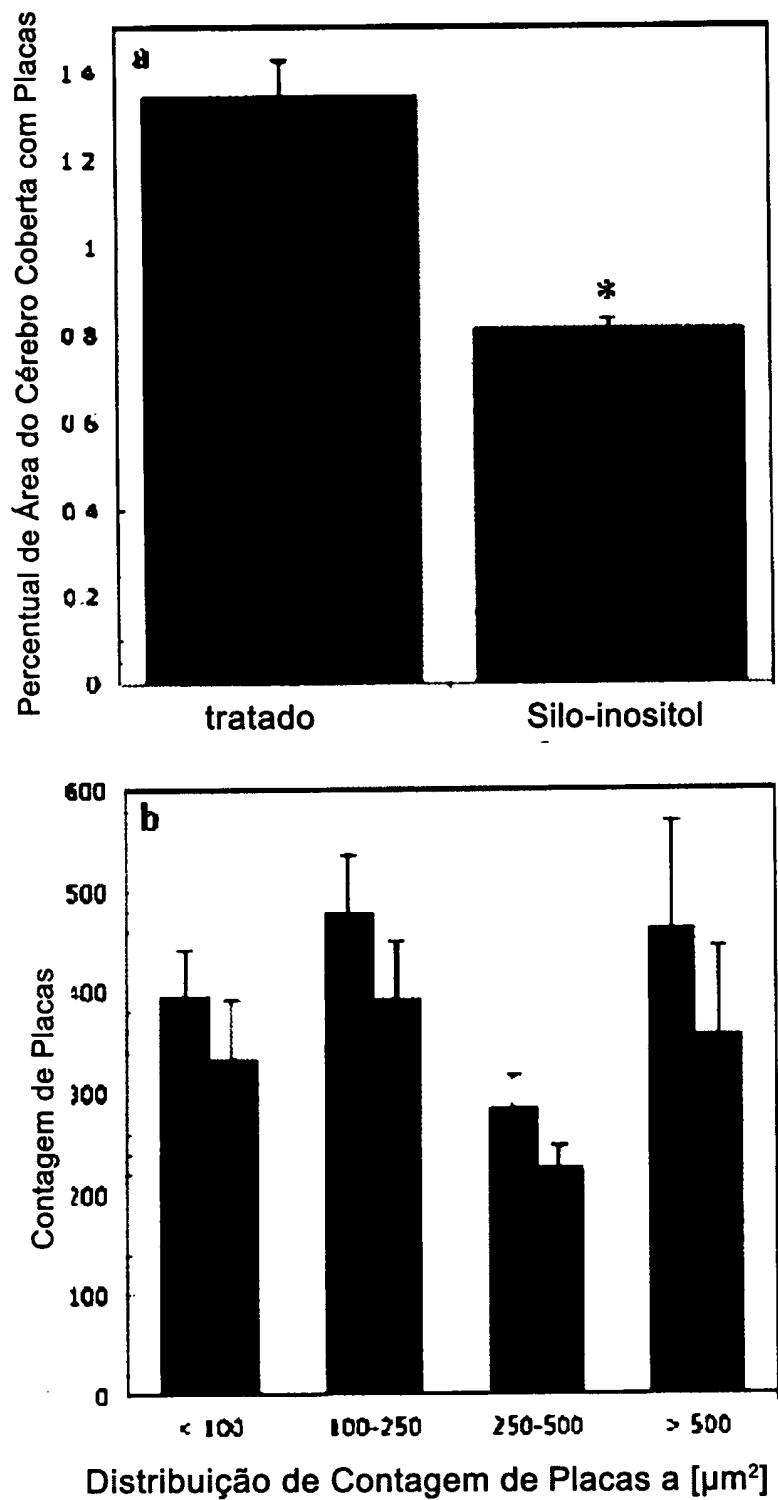


FIGURA 14

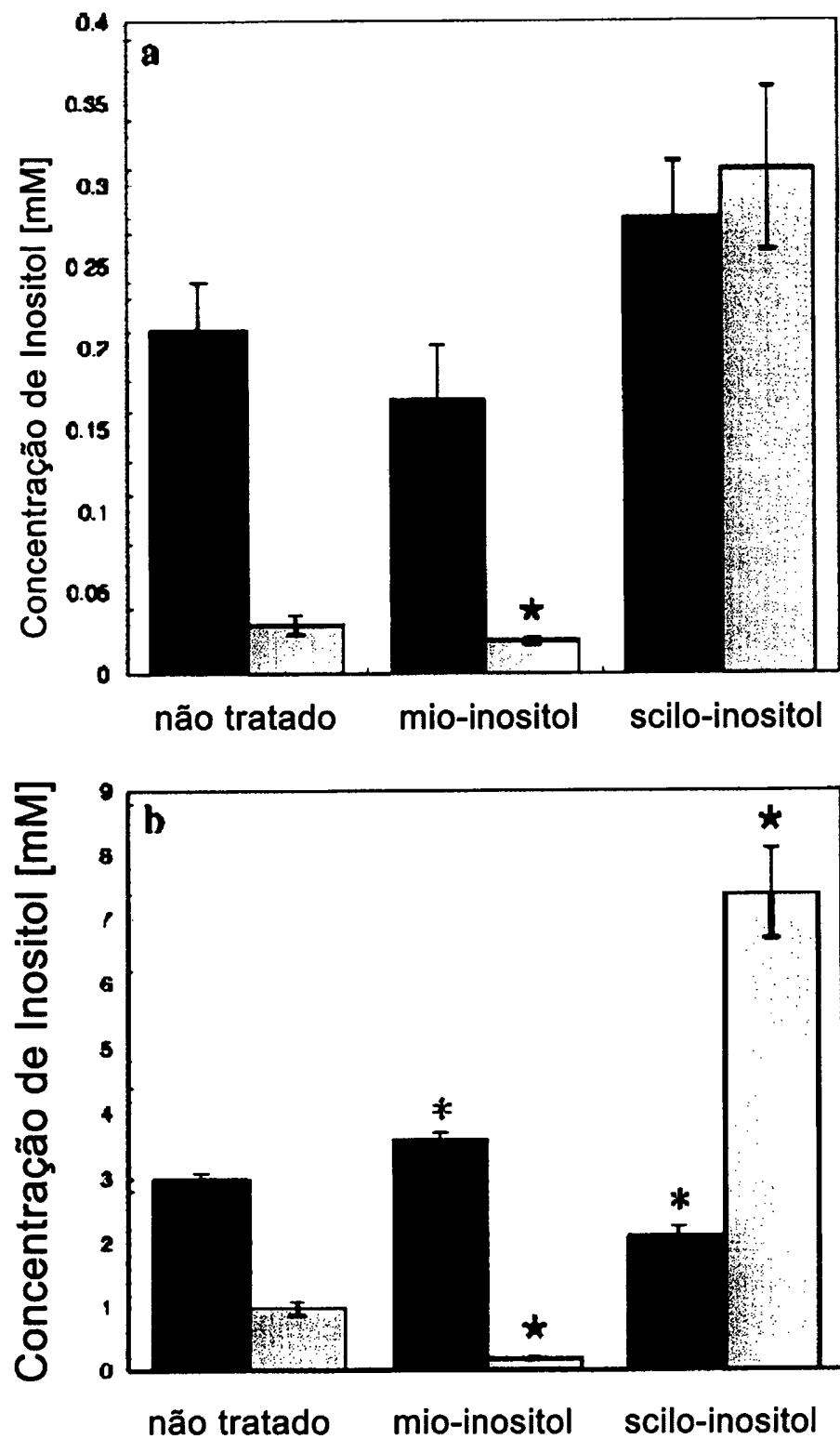


FIGURA 15

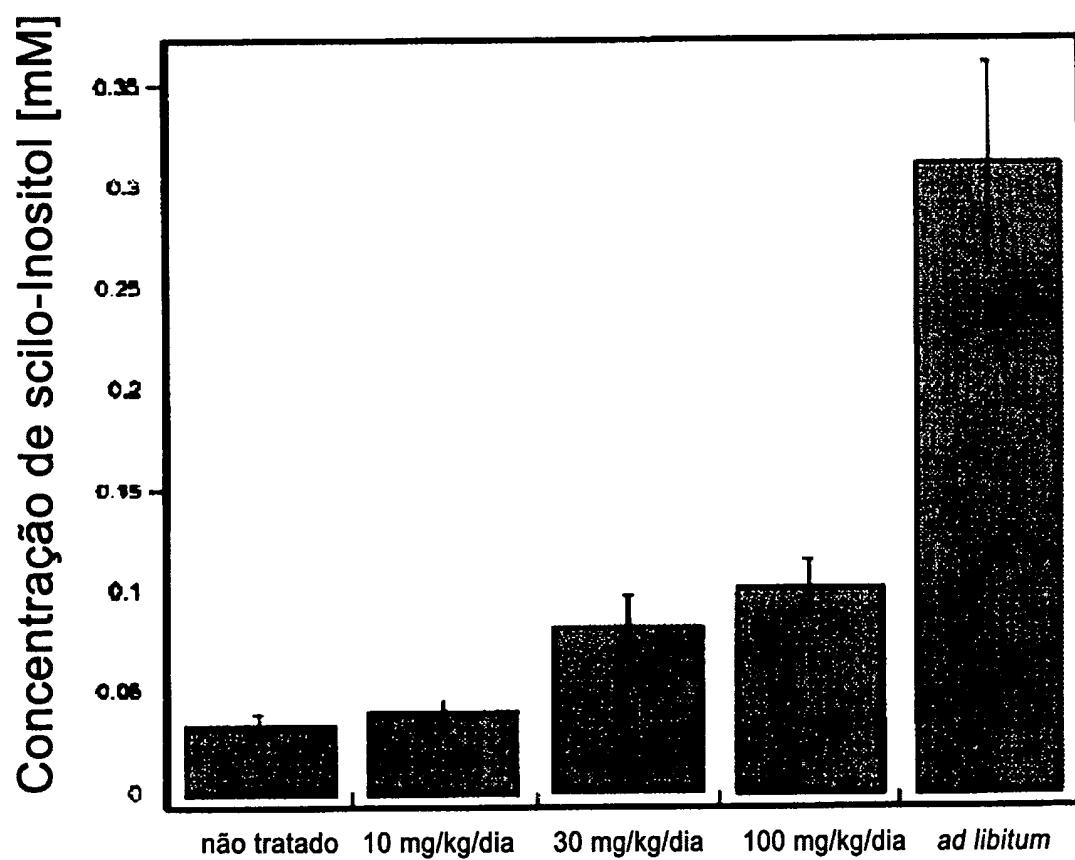


FIGURA 16

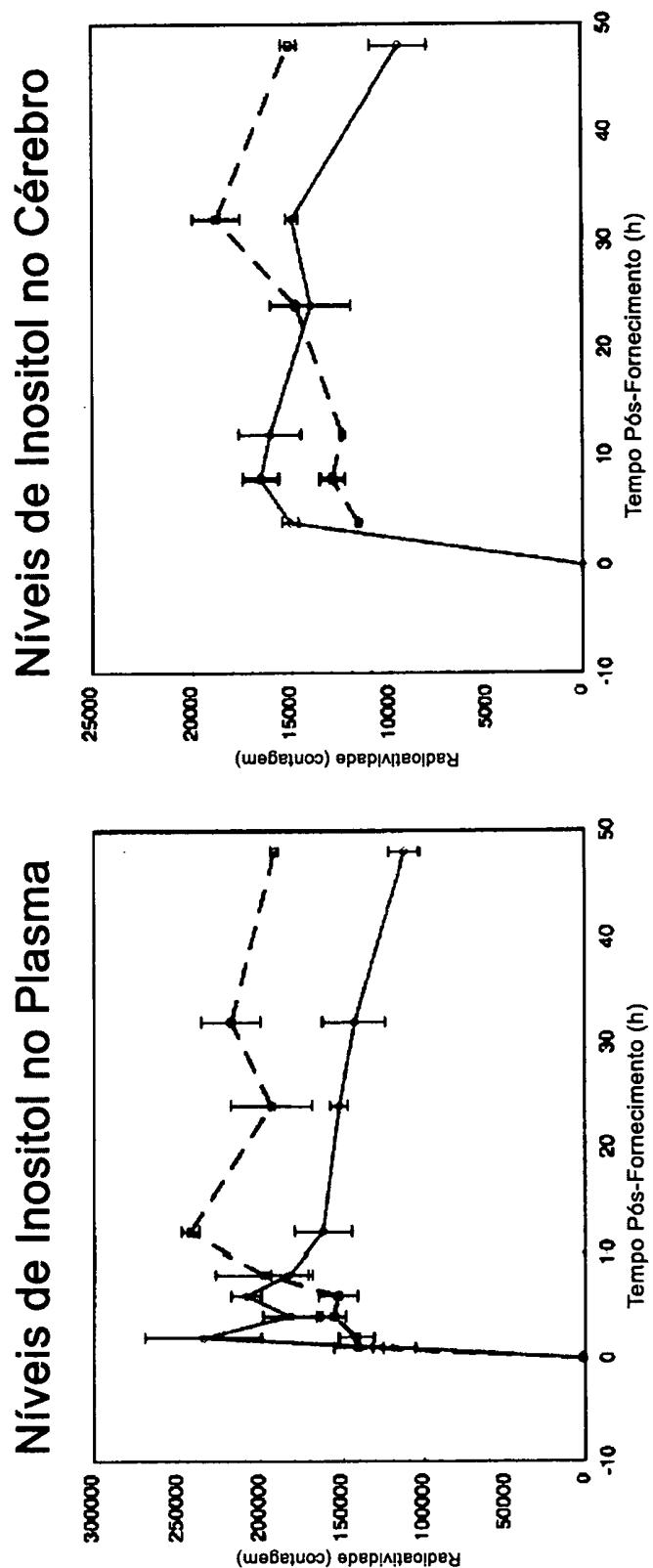


FIGURA 17

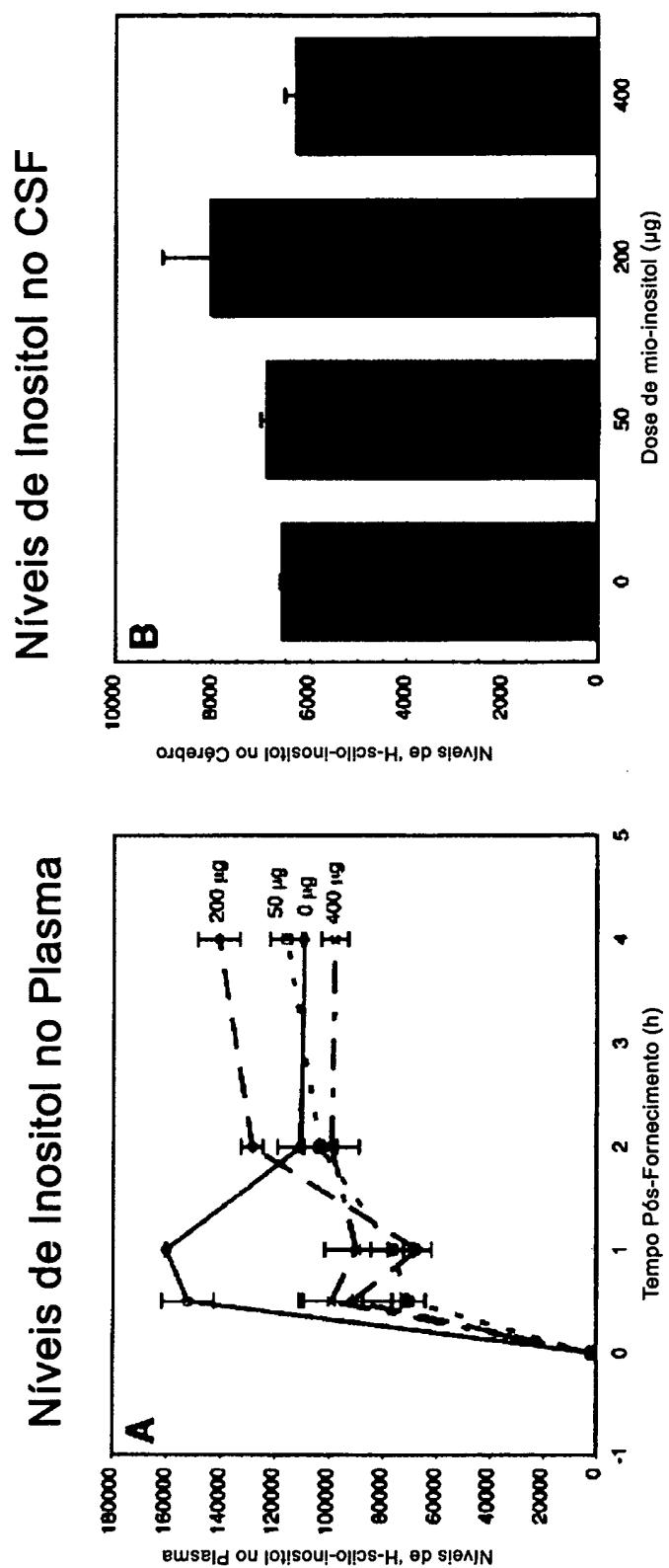


FIGURA 18

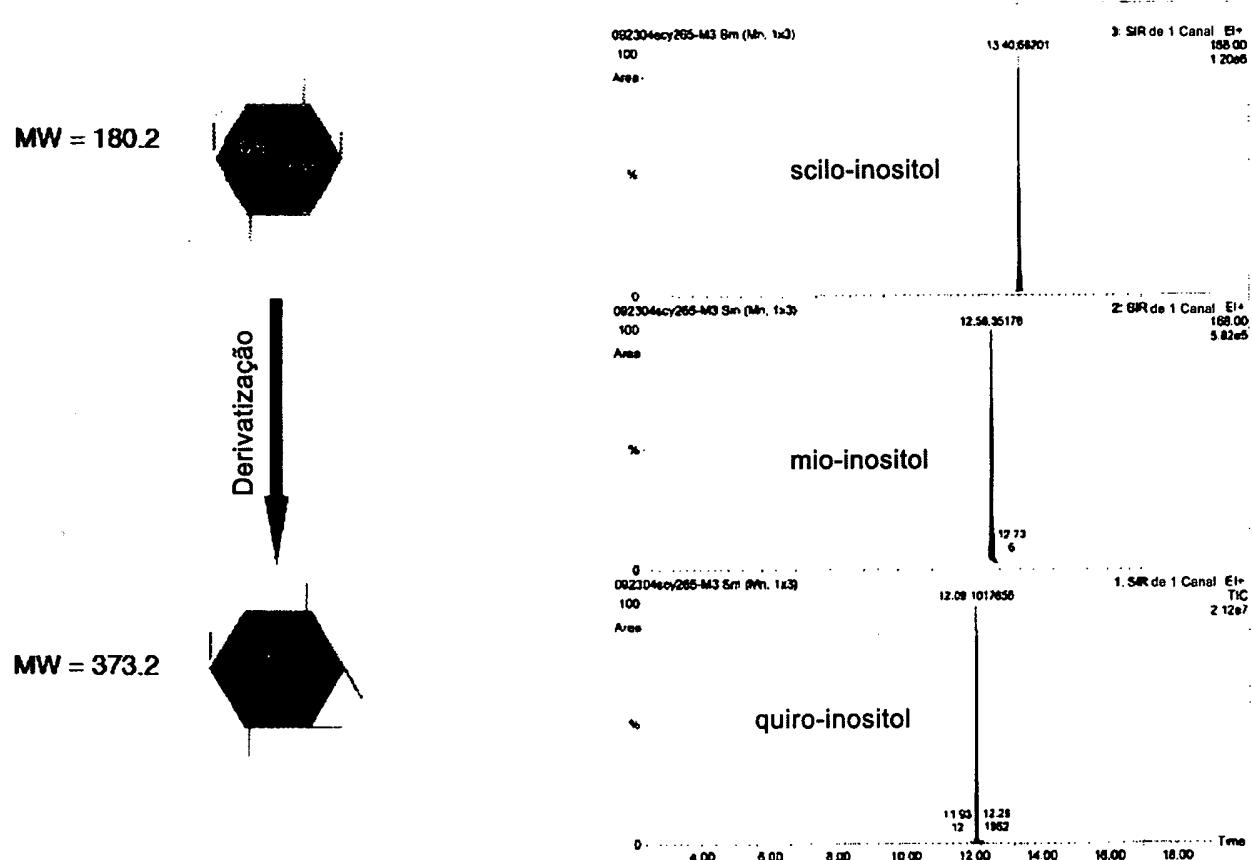


FIGURA 19

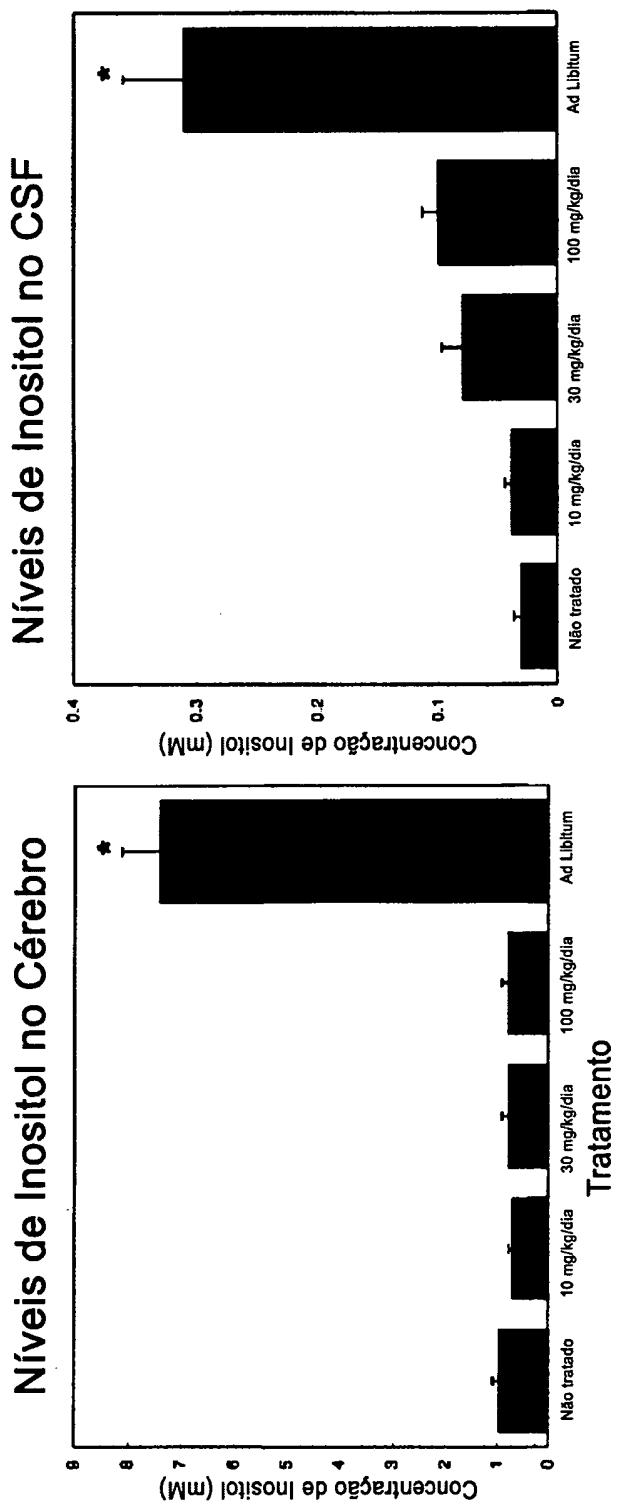


FIGURA 20

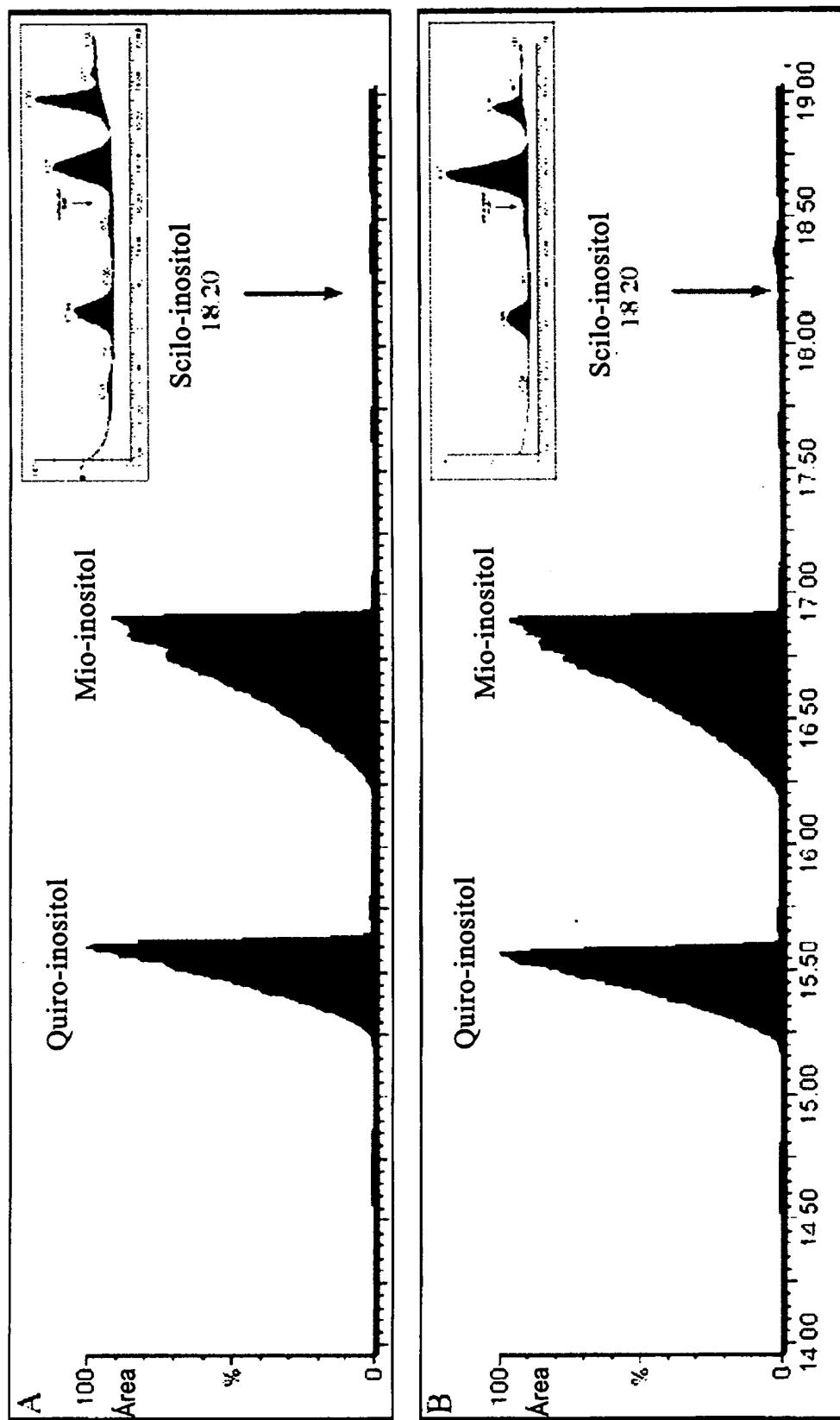


FIGURA 21

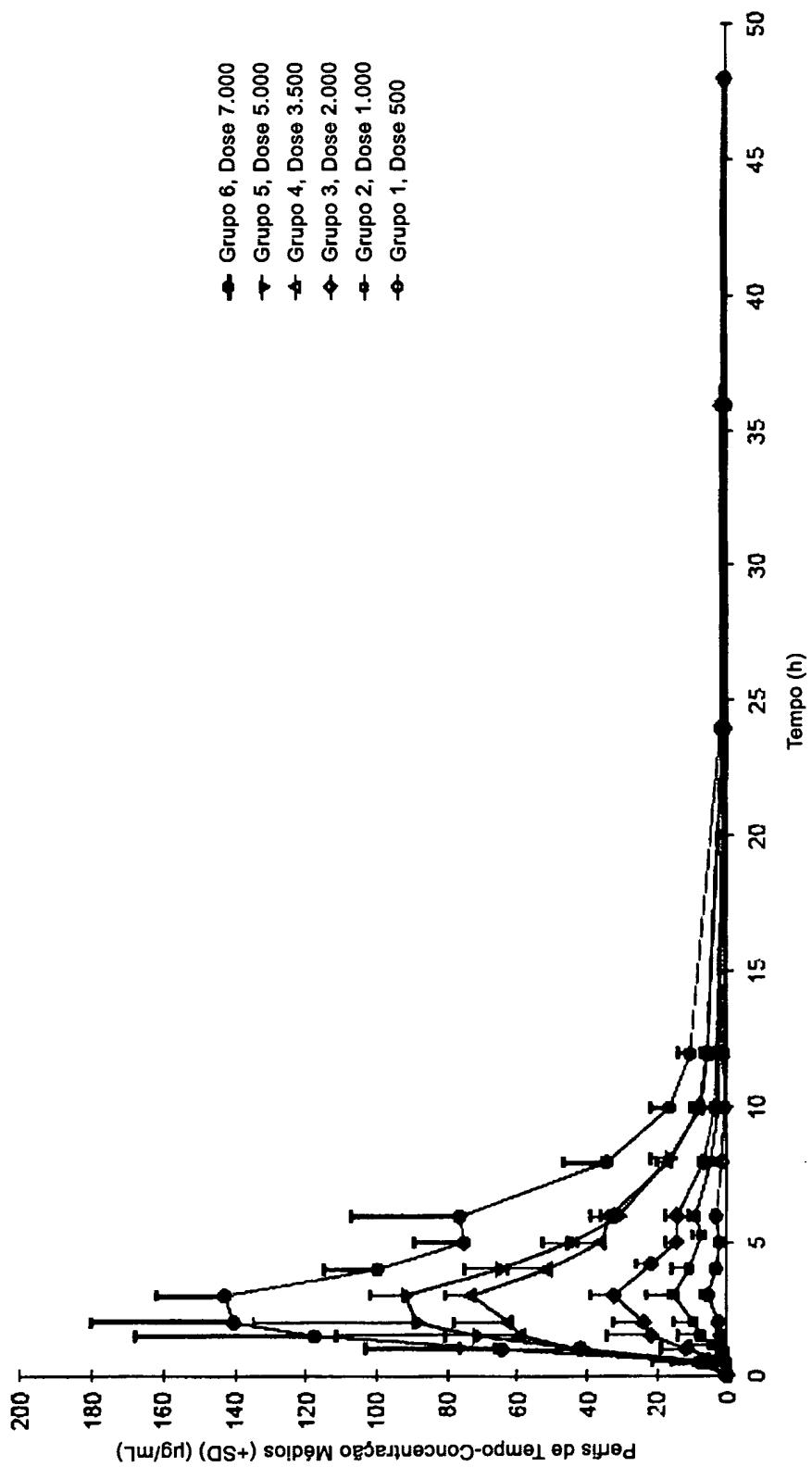
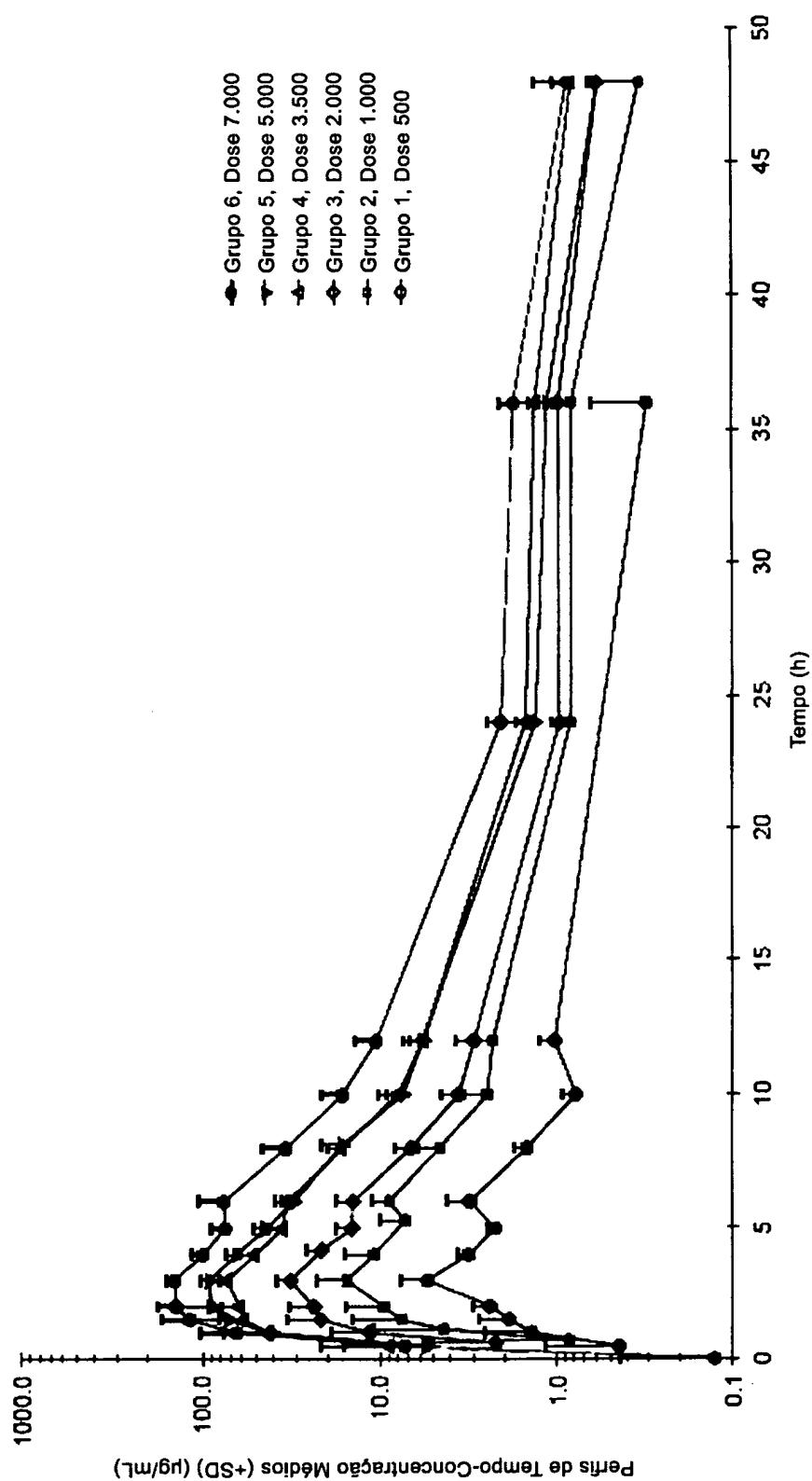


FIGURA 22



**FORMULAÇÃO DE POLIÁLCOOL DE CICLOHEXANO PARA O TRATAMENTO
DE DOENÇAS DE AGREGAÇÃO DE PROTEÍNA**

A invenção fornece formulações, formas de dosagem e tratamento compreendendo composto de poliálcool de ciclohexano que fornece perfil farmacocinéticos benéficos no tratamento de uma condição e/ou doença incluindo uma condição no dobramento de proteína e/ou agregação, e/ou formação de amilóide, deposição, acúmulo ou permanência. Em aspectos da invenção, uma forma de dosagem é fornecida compreendendo uma quantidade de composto de poliálcool de ciclohexano adequada para administração a um indivíduo para fornecer uma concentração terapeuticamente efetiva do composto no plasma, cérebro, e/ou fluido espinhal cerebral e um veículo, diluente ou excipiente farmaceuticamente aceitável. A formulação pode ser administrada em uma dose de 500, 1000, 2000, 3500, 5000 ou 7000 mg do referido composto de poliálcool de ciclohexano para alcançar um perfil médio de concentração de plasma possuindo um $AUC_{0-\infty}$ médio em $\mu\text{h/mL}$ de, respectivamente, $43 \pm 20\%$, $130 \pm 20\%$, $215 \pm 20\%$, $467 \pm 20\%$, $507 \pm 20\%$ ou $885 \pm 20\%$, e possuindo um C_{MAX} médio em μmL de, respectivamente, $5,8 \pm 20\%$, $17 \pm 20\%$, $33 \pm 20\%$, $75 \pm 20\%$, $110 \pm 20\%$ ou $155 \pm 20\%$.