

República Federativa do Brasil
Ministério da Economia, Ministério
do Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(21) PI 0808089-5 A2



* B R P I 0 8 0 8 0 8 9 A 2 *

(22) Data de Depósito: 27/02/2008

**(43) Data da Publicação: 15/07/2014
(RPI 2271)**

(51) Int.Cl.:

A61K 31/16
A61K 31/351
A61K 31/381
A61K 31/403
A61K 31/405
A61K 31/4402
A61K 31/4439
A61P 1/16

(54) Título: MÉTODO PARA TRATAR UMA DOENÇA DO FÍGADO, PARA DIMINUIR UM NÍVEL ELEVADO DE UMA ENZIMA DO FÍGADO, PARA INIBIR UMA CASCATA DE SINALIZAÇÃO DE TNF-ALFA E UMA CASCATA DE SINALIZAÇÃO DE ALFA-FAZ, PARA REDUZIR UM DANO AO FÍGADO, PARA SUPRIMIR A APOPTOSE EXCESSIVA EM UMA CÉLULA DE FÍGADO, E PARA INIBIR A REPLICAÇÃO DO VÍRUS DA HEPATITE C.

(30) Prioridade Unionista: 28/02/2007 US 60/904322,
26/06/2007 US 60/937301

(73) Titular(es): Conatus Pharmaceuticals, INC.

(72) Inventor(es): Alfred P. Spada

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

(86) Pedido Internacional: PCT US2008002591 de
27/02/2008

(87) Publicação Internacional: WO 2008/106166de
04/09/2008

(57) Resumo:

“MÉTODOS PARA TRATAR UMA DOENÇA DO FÍGADO, PARA DIMINUIR UM NÍVEL ELEVADO DE UMA ENZIMA DO FÍGADO, PARA INIBIR UMA CASCATA DE SINALIZAÇÃO DE TNF-ALFA E UMA CASCATA DE SINALIZAÇÃO DE ALFA-FAZ, PARA REDUZIR 5 UM DANO AO FÍGADO, PARA SUPRIMIR A APOPTOSE EXCESSIVA EM UMA CÉLULA DE FÍGADO, E PARA INIBIR A REPLICAÇÃO DO VÍRUS DA HEPATITE C”

Este pedido reivindica a prioridade do pedido condicional U.S. série nº 60/904.322 depositado em 28 de fevereiro de 2007 e 60/937.301 10 depositado em 26 de junho de 2007 concedido a Alfred P. Spada. As divulgações dos pedidos referidos acima são incorporados por referência em sua totalidade.

CAMPO

Aqui, são fornecidos métodos para tratar doenças do fígado 15 pela administração de um inibidor de metaloproteinase de matriz.

FUNDAMENTOS

A doença do fígado é um dano agudo ou crônico ao fígado, usualmente causado por infecção, dano, exposição a drogas ou compostos 20 tóxicos, álcool, impurezas em alimentos e a formação anormal de substâncias normais no sangue, um processo autoimune ou por um defeito genético (tal como hemocromatose). Algumas vezes, a causa exata da lesão pode não ser conhecida. A doença do fígado pode ser classificada como doença do fígado aguda ou crônica com base na duração da doença. Em doença de fígado agudas, tal como hepatite aguda e insuficiência do fígado aguda (ALF), o 25 histórico da doença não excede seis meses. As doenças de fígado de duração mais longa são classificadas com doença de fígado crônica.

As doenças de fígado comuns incluem cirrose, fibrose do fígado, doença do fígado gorduroso não alcoólico (NAFLD), esteatoepatite não alcoólica (NASH), lesão por reperfusão de isquemia hepática, cirrose

biliar primária (PBC), hepatite, incluindo hepatite viral e alcoólica. As formas mais comuns de hepatite viral são hepatite B e C (HBV e HCV, respectivamente). A hepatite crônica pode resultar em cirrose. A cirrose causada pela infecção hepatite crônica C responde por 8.000 a 12.000 mortes 5 por ano nos Estados Unidos e a infecção por HCV é a indicação principal para o transplante de fígado.

A morte das células do fígado através de um processo conhecido como apoptose é comum em todas as formas de doença do fígado. A apoptose de células do fígado está ligada à fibrose do fígado e outra doença 10 do fígado. A prevenção das células do fígado com apoptose excessiva é um componente importante no tratamento de doença do fígado crônica ou aguda (ver, Guicciardi et al. *Gut*, 2005: 54, 1024-1033 and Ghavami et al., *Med. Sci. Monit.*, 2005: 11(11): RA337-345).

A presença de doença do fígado ativa é frequentemente 15 detectada pela existência de níveis de enzima elevados no sangue. Especificamente, os níveis sanguíneos de ALT (alanina aminotransferase) e AST (aspartato aminotransferase), as faixas normais clinicamente aceitas acima, são conhecidas serem indicativos de dano do fígado em progresso. O monitoramento de rotina de pacientes com doença do fígado quanto aos níveis 20 sanguíneos de ALT e AST é usado clinicamente para medir o progresso da doença do fígado enquanto em tratamento médico. A redução de ALT e AST elevada para dentro da faixa normal aceita é tomada como evidência clínica que reflete uma redução na gravidade dos pacientes com dano do fígado em progresso. (Kim W. R. et al. *Hepatology*, 2008, pré-impressão aceita 25 disponível on line, acessada no website do editor 20/2/2008).

Na luz do fato que as doenças de fígado afetam uma população de paciente grande mundial e tem efeitos trágicos no paciente afetado, permanece uma necessidade forte para fornecer novos agentes farmacêuticos eficazes para tratar a doença do fígado.

4. SUMÁRIO

Em um aspecto, neste são fornecidos métodos para o tratamento de várias doenças do fígado pela administração de um inibidor de metaloproteinase de matriz. Em certas formas de realização, os métodos 5 incluem o tratamento de doença do fígado aguda e/ou crônica. Em uma forma de realização, a doença do fígado é um distúrbio que resulta de uma lesão ao fígado. Em uma forma de realização, a lesão ao fígado é causada por toxinas, incluindo álcool, algumas drogas, impurezas em alimentos e a formação anormal de substâncias normais no sangue. Em uma outra forma de 10 realização, lesão ao fígado é causada por infecção ou por um distúrbio autoimune. Em certas formas de realização, a causa exata da lesão não é conhecida. Em certas formas de realização, a doença do fígado resultante de uma lesão ao fígado inclui, mas não é limitado a fígado gorduroso, cirrose, cirrose biliar primária, colangite esclerosante primária e deficiência de α 1- 15 antitripsina.

Em uma forma de realização, a doença do fígado inclui, mas não é limitado a cirrose, fibrose do fígado, doença do fígado gorduroso não alcoólico (NAFLD), esteatoepatite não alcoólica (NASH), lesão por reperfusão de isquemia hepática, hepatite, incluindo hepatite viral e alcoólica 20 and cirrose biliar primária (PBC).

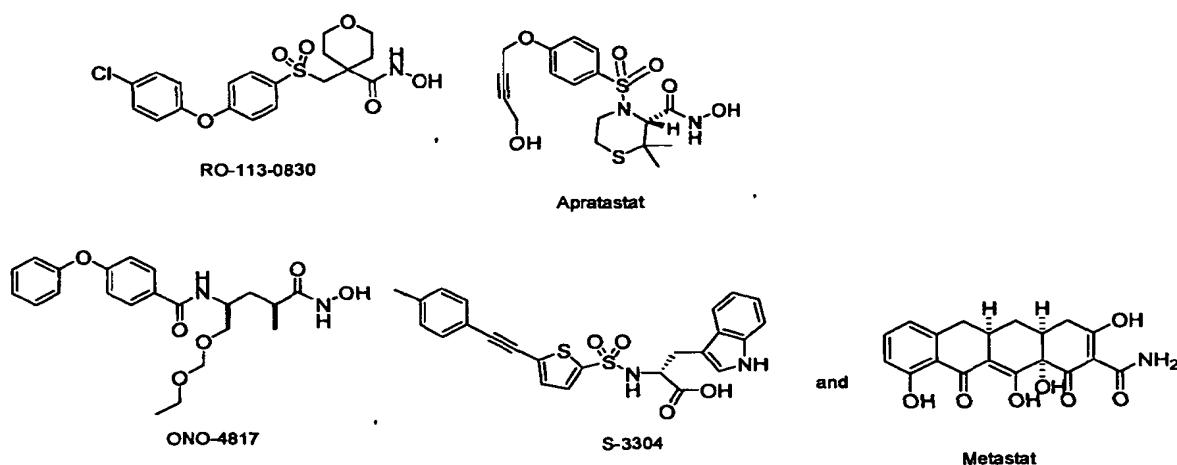
Em certas formas de realização, a doença do fígado é outra que não doença de fígado gorduroso secundário. Em certas formas de realização, o inibidor de metaloproteinase de matriz é outra que não marimastat.

Em certas formas de realização, são fornecidos métodos para o 25 tratamento de doença do fígado em pacientes que falharam na terapia contra a doença do fígado. Em certas formas de realização, são fornecidos métodos para o tratamento de hepatite C. Em certas formas de realização, são fornecidos métodos para o tratamento de hepatite C em pacientes que falharam na terapia contra a hepatite C. Em uma forma de realização, os

métodos fornecidos neste reduzem o dano do fígado associado com doenças do fígado crônicas^{CI} e/ou agudas. Em uma forma de realização, os métodos fornecidos neste níveis elevados inferiores de enzimas do fígado, tais como nível elevados de ALT (alanina aminotransferase) e AST (aspartato aminotransferase).

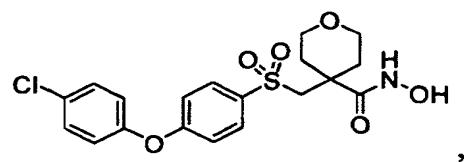
Em certas formas de realização, são fornecidos neste os métodos para inibir a replicação do vírus da hepatite C (HCV) em uma célula infectada com vírus da hepatite C pela administração de um composto fornecido neste. Em certas formas de realização, são fornecidos neste os métodos para inibir replicação do vírus da hepatite C (HCV) em um paciente infectado com HCV pela administração de um composto fornecido neste.

Em uma forma de realização, o inibidor do composto de metaloproteinase de matriz para o uso nos métodos fornecidos neste é selecionado de:



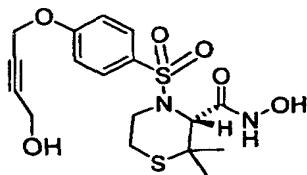
e um derivado farmaceuticamente aceitável do mesmo.

Em uma forma de realização, o composto para o uso nos métodos fornecidos neste é



ou um derivado farmaceuticamente aceitável do mesmo.

Em uma forma de realização, o composto para o uso nos métodos fornecidos neste é



Apratastat

ou um derivado farmaceuticamente aceitável do mesmo.

Também são fornecidas as composições farmacêuticas

5 contendo as quantidades terapeuticamente eficazes de um ou mais dos compostos fornecidos neste e um carreador farmaceuticamente aceitável, em que as composições farmacêuticas são úteis na prevenção, tratamento ou melhora de um ou mais dos sintomas de doenças do fígado.

Ainda é fornecido um artigo de fabricação contendo material
10 de embalagem, um composto ou derivado farmaceuticamente aceitável do mesmo fornecido neste, que é usado para o tratamento, prevenção ou melhora de um ou mais sintomas associados com uma doença do fígado e um rótulo indicando que o composto ou derivado farmaceuticamente aceitável do mesmo é usado para o tratamento, prevenção ou melhora de um ou mais
15 sintomas de uma doença do fígado.

5. DESCRIÇÃO DETALHADA DAS FORMAS DE REALIZAÇÃO PREFERIDAS

5.1 Definições

A não ser que definido de outra maneira, todas as técnicas e
20 termos científicos usados neste têm o mesmo significado como é comumente entendido por uma pessoa de habilidade comum na técnica. Todas as patentes, pedidos, pedidos publicados e outras publicações são incorporadas por referência em sua totalidade. No evento que existe uma pluralidade de definições para um termo neste, aqueles nesta seção prevalecem a não ser que
25 estabelecido de outra maneira.

Como usado neste "paciente" é um animal, tal como um mamífero, incluindo ser humano, tal como um paciente.

Como usado neste, a atividade biológica refere-se às atividades *in vivo* de um composto ou respostas fisiológicas que resulta na administração 5 *in vivo* de um composto, composição ou outra mistura. A atividade biológica, desta maneira, abrange efeitos terapêuticos e comportamento farmacocinético de tais compostos, composições e misturas. As atividades biológicas podem ser observadas em sistemas *in vitro* projetados para testar tais atividades.

Como usado neste, os derivados farmaceuticamente aceitáveis 10 de um composto incluem sais, ésteres, acetais, cetais, ortoésteres, hemiacetais, hemicetais, ácidos, bases, solvatos, hidratos ou pró-drogas dos mesmos. Tais derivados podem ser facilmente preparados por aqueles de habilidade na técnica usando-se métodos conhecidos para tal derivação. Os compostos produzidos podem ser administrados a animais ou seres humanos sem efeitos 15 tóxicos substanciais e são farmaceuticamente ativos ou são pró-drogas. Os sais farmaceuticamente aceitáveis incluem, mas não são limitados a, sais de amina, tais como mas não limitado a N,N'-dibenziletlenodiamina, cloroprocaína, colina, amônia, dietanolamina e outros hidroxialquilaminas, etilenodiamina, N-metilglucamina, procaína, N-benzilfenetilamina, 1-para- 20 clorobenzil-2-pirrolidin-1'-ilmetilbenzimidazol, dietilamina e outras alquilaminas, piperazina e tris(hidroximetil)aminometano; sais de metal alcalino, tais como mas não limitado a sais de lítio, potássio e sódio; sais de metal alcalino terroso, tais como mas não limitado a bário, cálcio e magnésio; os sais de metal de transição, tais como mas não limitado a zinco e sais 25 inorgânicos, tais como mas não limitado a, hidrogeno fosfato sódico e fosfato dissódico e também incluindo, mas não limitado a, sais de ácidos minerais, tais como mas não limitado a cloridretos e sulfatos; e sais de ácidos orgânicos, tais como mas não limitado a acetatos, lactatos, malatos, tartaratos, citratos, ascorbatos, succinatos, butiratos, valeratos, mesilatos e fumaratos. Os ésteres

farmaceuticamente aceitáveis incluem, mas não são limitados a, alquila, alquenila, alquinila, arila, aralquila e ésteres cicloalquílicos de grupos ácidos, que incluem, mas não limitado a, ácidos carboxílicos, ácidos fosfóricos, ácidos fosfínico, ácidos sulfônicos, ácidos sulfínico e ácidos borônicos. Os solvatos e hidratos farmaceuticamente aceitáveis são complexos de um composto com uma ou mais moléculas de solvente ou de água ou 1 a cerca de 100 ou 1 a cerca de 10 ou um a cerca de 2, 3 ou 4, moléculas de solvente ou água.

Como usado neste, tratamento significa qualquer maneira em que um ou mais dos sintomas de uma doença ou distúrbio são melhorados ou de outra maneira benéficamente alterado. O tratamento também abrange qualquer uso farmacêutico das composições neste, tal como uso para o tratamento de uma doença do fígado.

Como usado neste, a melhora dos sintomas de um distúrbio particular pela administração de um composto particular ou composição farmacêutica refere-se a qualquer diminuição, permanente ou temporário, durável ou transitório que pode ser atribuído a ou associado com a administração da composição.

Como usado neste e a não ser que de outra maneira indicada, os termos "controle", "controlar" e "controlando" abrange evitar a recorrência da doença ou distúrbio especificado em um paciente que já sofreu da doença ou distúrbio e/ou alongamento do tempo que um paciente que sofreu da doença ou distúrbio em remissão. Os termos abrangem modular o limiar, desenvolvimento e/ou duração da doença ou distúrbio ou mudam a maneira que um paciente responde à doença ou distúrbio.

Deve ser entendido que os compostos fornecidos neste podem conter centros quirais. Tais centros quirais podem ser da configuração (R) ou (S) ou pode ser uma mistura deste. Desta maneira, os compostos fornecidos neste podem ser enantiometricamente puros ou ser estereoisoméricos ou

diastereoméricos. Como tais, uma pessoa habilitada na técnica reconhecerá que a administração de um composto em sua forma (R) é equivalente, para os compostos que sofrem a epimerização *in vivo*, para a administração do composto em sua forma (S).

Como usado neste, substancialmente puro significa suficientemente homogêneos para parecer livre de impurezas facilmente detectáveis como determinado pelos métodos padrão de análise, tal como cromatografia de camada fina (TLC), eletroforese em gel, cromatografia líquida de alto desempenho (HPLC) e espectrometria de massa (MS), usado por aqueles habilitados na técnica para estimar tal impureza ou suficientemente puro tal que a purificação adicional não deve alterar detectavelmente as propriedades físicas e químicas, tais como atividades enzimáticas e biológicas, da substância. Os métodos para a purificação dos compostos para produzir substancialmente, compostos quimicamente puros são conhecidos por aqueles habilitados na técnica. Substancialmente, o composto quimicamente puro pode, entretanto, ser uma mistura de estereoisômeros. Em tais exemplos, a purificação adicional deve aumentar a atividade específica do composto. A presente divulgação é entendida incluir todos os tais isômeros possíveis, bem como, suas formas racêmicas e oticamente puras. Os (+) e (-), (R)- e (S)- ou (D)- e (L)-isômeros oticamente ativos podem ser preparados usando-se *synthons* quirais ou reagentes quirais ou resolvido usando-se técnicas convencionais, tais como HPLC de fase reversa. Quando os compostos descritos neste contém as ligações duplas olefinicas ou outros centros de assimetria geométrica e a não ser de outra maneira especificada, é pretendido que os compostos incluem isômeros geométricos tanto E quanto Z. Também, todas as formas tautoméricas também são pretendidas ser incluídas.

Em certas formas de realização, o composto usado nos métodos fornecidos neste é "estereoquimicamente puro". Um composto

estereoquimicamente puro ou tem um nível de pureza estereoquímica que deve ser reconhecível como "puro" por aqueles de habilidade comum na técnica. Em certas formas de realização, "estereoquimicamente puro" indica um composto que é substancialmente isento de isômeros alternados. Em 5 formas de realização particulares, o composto é 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99,5% ou 99,9% isento de outros isômeros.

Como usado neste, "terapia contra doença do fígado" refere-se a um tratamento com qualquer medicação conhecida e disponível no mercado e sendo desenvolvido para o tratamento contra a doença do fígado. Por 10 exemplo, a terapia contra a hepatite C refere-se ao tratamento do paciente com drogas disponíveis no mercado para o tratamento de HCV. As diversas drogas exemplares são descritas na seção em "Terapia de Combinação" *infra*.

Como usado neste, "pacientes que falharam na terapia" refere-se à população de paciente descrita na Seção 4.3, *infra* e inclui pacientes que 15 foram previamente tratados contra uma doença do fígado com qualquer um das drogas correntemente disponíveis no mercado e que não respondem à terapia ou tiveram alívio temporário da doença do fígado.

Como usado neste "dano ao fígado" refere-se a um dano agudo ou crônico ao fígado, usualmente causado por infecção, lesão, exposição a 20 drogas ou compostos tóxicos, álcool, impurezas em alimentos e a formação anormal de substâncias normais no sangue, um processo autoimune, rejeição a enxerto relacionados com o transplante ou por um defeito genético (tal como hemocromatose). O dano ao fígado inclui, mas não é limitado à inflamação, cicatrização de tecido do fígado e fibrose.

Como usado neste, o termo "em combinação" refere-se ao uso 25 de mais do que uma terapia (por exemplo, um MMP e interferon). O uso do termo "em combinação" não restringe a ordem em que as terapias (por exemplo, um MMP e interferon) são administrados a um paciente com um distúrbio. Uma primeira terapia (por exemplo, um inibidor MMP) pode ser

administrada antes de (por exemplo, 5 minutos, 15 minutos, 30 minutos, 45 minutos, 1 hora, 2 horas, 4 horas, 6 horas, 12 horas, 24 horas, 48 horas, 72 horas, 96 horas, 1 semana, 2 semanas, 3 semanas, 4 semanas, 5 semanas, 6 semanas, 8 semanas ou 12 semanas antes), concomitantemente que ou 5 subsequentemente a (por exemplo, 5 minutos, 15 minutos, 30 minutos, 45 minutos, 1 hora, 2 horas, 4 horas, 6 horas, 12 horas, 24 horas, 48 horas, 72 horas, 96 horas, 1 semana, 2 semanas, 3 semanas, 4 semanas, 5 semanas, 6 semanas, 8 semanas ou 12 semanas depois) a administração de uma segunda terapia (por exemplo, interferon) a um paciente com um distúrbio.

10 Como usado neste, o termo "sinergístico" refere-se a uma combinação de um inibidor MMP e um segundo agente, tal como interferon, que é mais eficaz do que os efeitos aditivos da administração dos dois componentes como monoterapias. Um efeito sinergístico de uma combinação de terapias (por exemplo, uma combinação de um MMP e interferon) permite o uso de dosagens 15 inferiores de uma ou mais das terapias e/ou administração menos frequente das terapias a um paciente com um distúrbio. A capacidade de utilizar dosagens menores de uma terapia (por exemplo, um MMP e interferon) e/ou para administrar a terapia, menos frequentemente, reduz a toxicidade associada com a administração da terapia a um paciente sem reduzir a eficácia da terapia na 20 prevenção ou tratamento de um distúrbio. Além disso, um efeito sinergístico pode resultar na eficácia melhorada de agentes na prevenção ou tratamento de um distúrbio. Finalmente, um efeito sinergístico de uma combinação de terapias (por exemplo, uma combinação de um MMP e interferon) pode evitar ou reduzir efeitos colaterais adversos e indesejados associados com o uso de terapia sozinha.

25 Como usado neste, os termos "outro agente" ou "segundo agente" refere-se a qualquer agente ou combinação de agentes que podem ser usados para o tratamento de doença do fígado em combinação com os inibidores de MMP descritos neste. Em certas formas de realização, o outro agente ou segundo agente é interferon viral anti-hepatite C, um inibidor de polimerase viral anti-hepatite C,

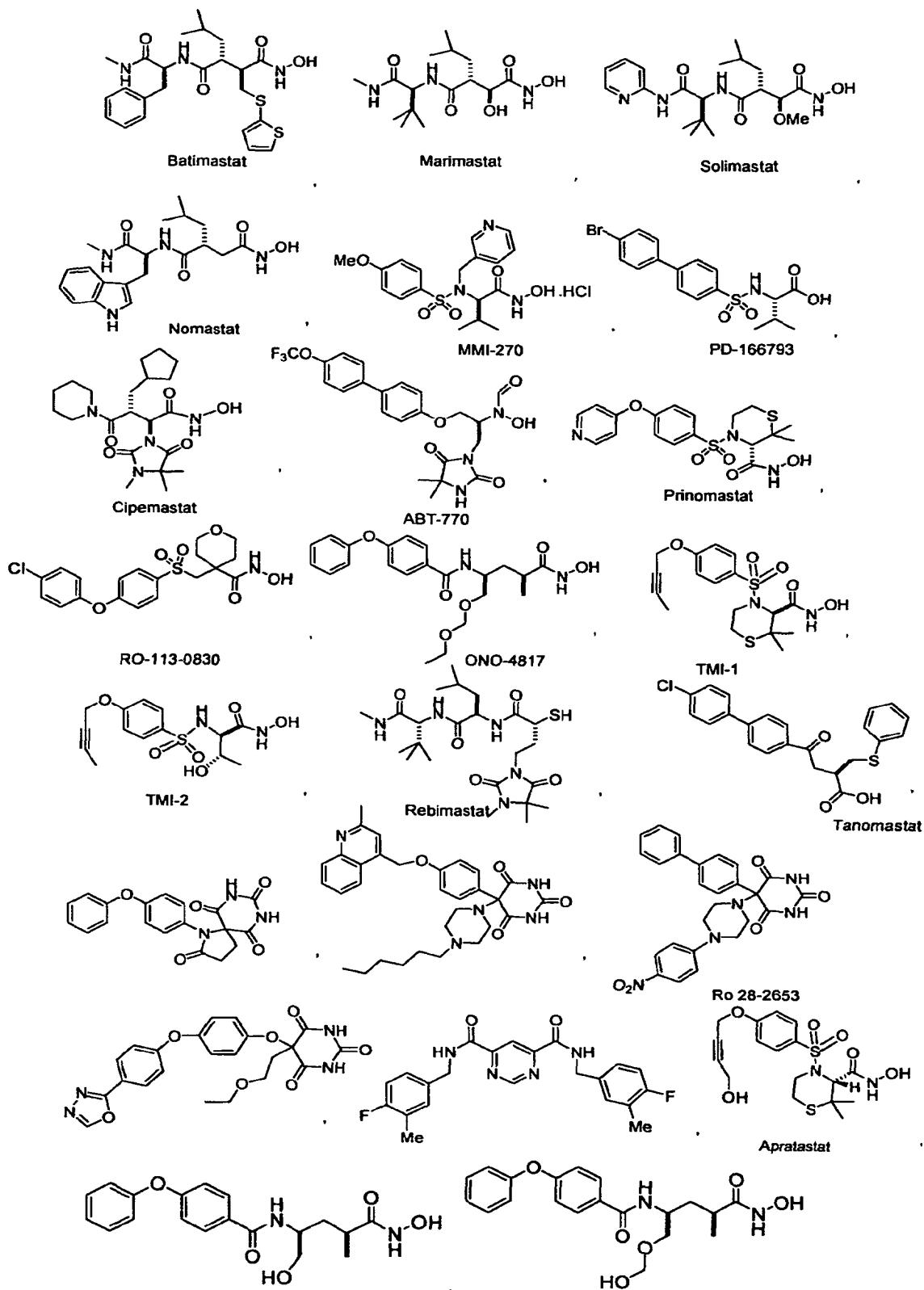
um inibidor da protease viral anti-hepatite C ou uma combinação dos mesmos.

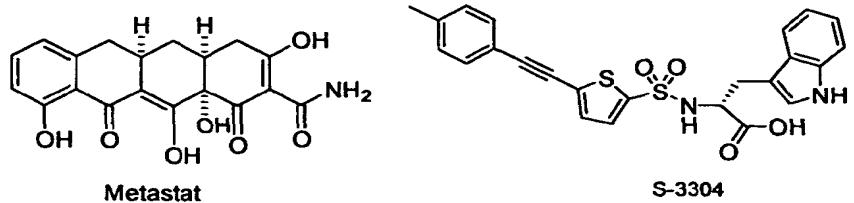
Como usado neste, os termos "níveis elevados de enzimas do fígado" ou "níveis aumentados de enzimas do fígado" refere-se ao nível de enzimas do fígado que estão em excesso da faixa clinicamente aceita normal para enzimas do fígado no sangue. Os compostos fornecidos neste reduzem os níveis de enzima no fígado elevadas aos níveis clinicamente aceitos normais de enzimas do fígado no sangue. os métodos para medir o nível de enzimas do fígado são bem conhecidos na técnica (ver, por exemplo, Jeong S. Y. *et al.* Sandwich ELISA for measurement of cytosolic aspartate aminotransferase in sera from patients with liver diseases, *Clin Chem.*, 2003; 49(5):826 9 and Burin des Roziers N. *et al.* A microtiter plate assay for measurement of serum alanine aminotransferase in blood donors, *Transfusion.*, 1995; 35(4):331 4, cada um dos quais é incorporado neste por referência neste em sua totalidade).

5.2 Compostos para o uso nos métodos

Os compostos para o uso nos métodos são fornecidos neste inibidores de metaloproteinase de matriz (inibidores de MMP). Diversos inibidores de MMP foram relatados na literatura. Certos exemplares de inibidores de MMP para o uso nos métodos neste são descritos por Fisher *et al.* em *Cancer Metastasis Rev.*, (2006) 25: 115-136; Rao in *Current Pharmaceutical Design*, 2005, 11, 295-322 295, Bender *et al.* em Patente U.S. Nº 5,932,595; Watanabe na Patente U.S. Nº 6,207,698 e 6,831,178; Levin *et al.* em Patente U.S. Nº 6,225,311; Purder *et al.* em WO 2007/016390 e Alwayn *et al.* Am JPhysiol Gastrointest Liver Physiol 291: G1011-G1019, 2006. Os teores destas referências são incorporadas neste por referência em suas totalidades.

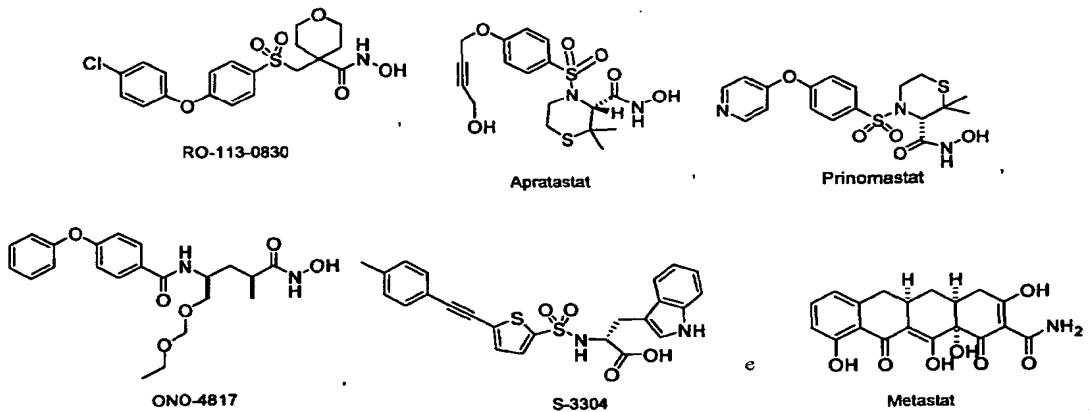
Em uma forma de realização, o composto para o uso nos métodos fornecidos neste é selecionado de





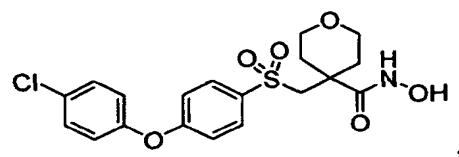
XL784 é um derivado farmaceuticamente aceitável do mesmo.

Em uma forma de realização, o composto para o uso nos métodos fornecidos neste é selecionado de



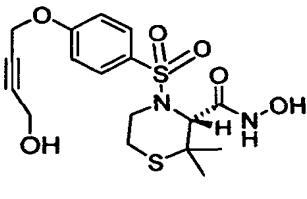
ou um derivado farmaceuticamente aceitável do mesmo.

Em uma forma de realização, o composto para o uso nos métodos fornecido neste é



ou um derivado farmaceuticamente aceitável do mesmo.

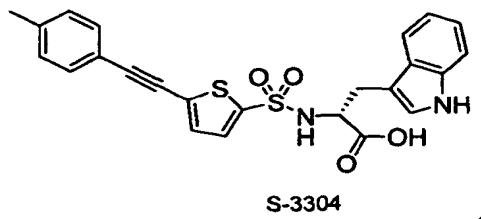
Em uma forma de realização, o composto para o uso nos métodos fornecidos neste é



Apratastat

ou um derivado farmaceuticamente aceitável do mesmo.

Em uma forma de realização, o composto é



ou um derivado farmaceuticamente aceitável do mesmo.

Em certas formas de realização, os compostos descritos neste

5 têm eficácia em modelos de doença aguda do fígado seguindo a administração oral de 0,001 a 1000 mg/Kg. Em certas formas de realização, os compostos descritos neste têm eficácia em modelos de doença aguda do fígado seguindo a administração oral de 0,01 a 100 mg/Kg.

5.3 Métodos de tratamento

10 Em certas formas de realização, os métodos fornecidos neste incluem o tratamento de doença do fígado aguda e/ou crônica. Em uma forma de realização, os métodos são para o tratamento de uma doença aguda do fígado. Em uma forma de realização, os métodos são para o tratamento de uma doença crônica do fígado. Em uma forma de realização, os métodos são 15 para reduzir o dano ao fígado associado com doença crônica e/ou aguda do fígado. Sem estar ligado a qualquer teoria particular, acredita-se que os inibidores de MMP usados nos métodos fornecidos neste podem atuar, em parte, pela inibição da cascata de sinalização de TNF- α . Desta maneira, em uma forma de realização, são fornecidos neste os métodos para inibir a 20 cascata de sinalização de TNF- α pela administração de um composto descrito neste.

Em uma forma de realização, a doença do fígado é um distúrbio que resulta de uma lesão ao fígado. Em uma forma de realização, lesão ao fígado é causado por toxinas, incluindo álcool, algumas drogas, 25 impurezas em alimentos e a formação anormal de substâncias normais no

sangue. Em uma outra forma de realização, lesão ao fígado é causada por uma infecção ou por um distúrbio autoimune. Em certas formas de realização, a causa exata da lesão não é conhecida.

Em uma forma de realização, a doença do fígado inclui, mas 5 não é limitado a cirrose, fibrose do fígado, doença do fígado gorduroso não alcoólico (NAFLD), esteatoepatite não alcoólica (NASH), lesão por reperfusão de isquemia hepática, hepatite, incluindo hepatite viral e alcoólica e cirrose biliar primária. Em uma forma de realização, a doença do fígado é manifestada por enzimas do fígado elevadas (por exemplo, ALT e AST), 10 evidência patológica de início de dano ao fígado como um resultado de esteatose (fígado gorduroso), fibrose e/ou cirrose. Em uma forma de realização, a NASH é manifestada por enzimas do fígado elevadas (por exemplo, ALT e AST), evidência patológica de esteatose (fígado gorduroso), fibrose e/ou cirrose.

15 Em certas formas de realização, são fornecidos neste métodos para o tratamento de fígado gorduroso (também denominada esteatose hepática), incluindo doença do fígado gorduroso não alcoólico. O fígado gorduroso é definido como um acúmulo excessivo de triglicerídeo dentro das células do fígado. Em certas formas de realização, em pacientes com doença 20 do fígado gorduroso não alcoólico, o fígado contém mais do que cerca de 5% do peso total do fígado ou mais do que 30% das células do fígado em um lóbulo do fígado estão com depósito de gordura. As causas mais comuns de fígado gorduroso não alcoólico são obesidade, diabete e níveis de triglicerídeo de soro elevado. As outras causas incluem má nutrição, distúrbios hereditários 25 de metabolismo (tal como as doenças de armazenagem de glicogênio, e drogas (tais como corticosteróides, tetraciclina e aspirina). Em certas formas de realização, o fígado gorduroso não produz sintomas. Em outras formas de, o fígado gorduroso resulta em icterícia (uma descoloração amarelada da pele e dos brancos dos olhos), náusea, vômitos, dor e flacidez abdominal. Em uma

forma de realização, os métodos são fornecidos neste úteis no tratamento de um ou mais dos sintomas de doença do fígado gorduroso não alcoólico.

O fígado gorduroso com inflamação do fígado não causada por álcool é conhecida como esteatoepatite não alcoólica ou NASH. Em certas formas de realização, NASH pode ser causada por qualquer uma das causas mencionadas acima como causas possíveis de doença do fígado gorduroso não alcoólico. Em uma forma de realização, são fornecidos neste métodos para o tratamento de NASH.

Em uma forma de realização, os métodos são fornecidos neste para o tratamento de hepatite ou inflamação do fígado, incluindo hepatite viral e alcoólica. A hepatite viral pode ser aguda ou crônica. Em certas formas de realização, a hepatite viral aguda é causada pelo vírus da hepatite A, B, C, D ou E. Em outras formas de realização, a hepatite viral aguda é causada pelo vírus da hepatite B ou C. Em certas formas de realização, os métodos fornecidos são para o tratamento de hepatite viral crônica. Em uma forma de realização, a hepatite viral crônica é causada pelo vírus da hepatite B ou C. Em certas formas de realização, são fornecidos métodos para o tratamento de pacientes com hepatite C que falharam na terapia contra hepatite C. Os métodos exemplares de tratamento de hepatite C são descritos por Strader *et al.*, em *Hepatology*, 39 (4), 2004.

Em certas formas de realização, o paciente nunca recebeu terapia ou profilaxia contra a infecção por HCV. Em outras formas de realização, o paciente recebeu previamente terapia ou profilaxia contra infecção por HCV. Por exemplo, em certas formas de realização, o paciente não respondeu à terapia de HCV. Como conhecido na técnica, sob terapia de interferon corrente, até 50% ou mais pacientes com HCV não respondem à terapia. Em certas formas de realização, o paciente pode ser um paciente que recebeu terapia mas que continuou a sofrer de HCV ou um ou mais sintomas desta. Em certas formas de realização, o paciente pode ser um paciente que

recebeu terapia mas que falhou em atingir uma resposta sustentada. Em certas formas de realização, o paciente recebeu terapia contra a infecção por HCV mas que falhou mostrando um declínio de $2 \log_{10}$ em níveis de HCV RNA após 12 semanas de terapia. Acredita-se que os pacientes que não mostraram redução de mais do que $2 \log_{10}$ no HCV RNA do soro após 12 semanas de terapia tiveram uma chance de 97 a 100% e não responder.

Em certas formas de realização, o paciente é um paciente que descontinuou a terapia de HCV por causa um ou mais eventos adversos associados com a terapia. Em certas formas de realização, o paciente é um paciente onde a terapia atual não é indicada. Por exemplo, certas terapias contra HCV estão associadas com eventos neuropsiquiátricos. Interferon (IFN)- α mais ribavirina está associado com uma taxa alta de depressão. Os sintomas depressivos foram ligados a uma resposta inferior em vários distúrbios médicos. Eventos que ameaçam a vida ou neuropsiquiátricos fatais, incluindo suicídio, concepção suicida ou homicida, depressão, reincidência de hábito/overdose de droga e comportamento agressivo ocorreram em pacientes com e sem um distúrbio psiquiátrico prévio durante a terapia de HCV. A depressão induzida por interferon é uma limitação para o tratamento de hepatite crônica C, especialmente para pacientes com distúrbios psiquiátricos. Os efeitos colaterais psiquiátricos são comuns com a terapia com interferon e responsável por cerca de 10% a 20% das descontinuações de terapia atual contra a infecção de HCV.

Consequentemente, são fornecidos métodos de tratar ou evitar hepatite C em pacientes onde o risco de eventos neuropsiquiátricos, tais como depressão, contraindica o tratamento com a terapia de HCV corrente. Também são fornecidos métodos de tratar ou prevenir a hepatite C em pacientes onde um evento neuropsiquiátrico, tal como depressão ou risco de tal indica a descontinuação do tratamento com a terapia de HCV corrente. Ainda são fornecidos métodos de tratar ou evitar a hepatite C em pacientes

onde um evento neuropsiquiátrico, tal como depressão ou risco de tal indicar a redução da dose da terapia de HCV corrente.

A terapia atual também é contraindicada em pacientes que são hipersensíveis ao interferon ou ribavirina ou ambos ou qualquer outro componente de um produto farmacêutico para a administração de interferon ou ribavirina. A terapia atual não é indicada em pacientes com hemoglobinopatias (por exemplo, talassemia principal, anemia de célula falciforme) e outros pacientes em risco de efeitos colaterais hematológicos de terapia atual. Os efeitos colaterais hematológicos incluem supressão da medula, neutropenia e trombocitopenia. Além disso, a ribavirina é tóxica às células vermelhas e está associada com a hemólise. Consequentemente, os métodos são fornecidos neste úteis em pacientes hipersensíveis ao interferon ou ribavirina ou ambos, pacientes com uma hemoglobinopatia, por exemplo, pacientes com talassemia principal e pacientes com anemia de célula falciforme e outros pacientes em risco dos efeitos colaterais hematológicos da terapia atual.

Em certas formas de realização o paciente que recebeu terapia de HCV e que descontinuou a terapia antes da administração de um método fornecido neste. Em outras formas de realização, o paciente que recebeu terapia e continuou a receber aquela terapia junto com a administração de um método fornecido neste. Os métodos neste podem ser co-administrados com outra terapia contra HCV de acordo com o julgamento de uma pessoa habilitada na técnica. Em certas formas de realização, os métodos ou composições neste podem ser co-administrados com uma dose reduzida da outra terapia contra HCV.

Em certas formas de realização, são fornecidos métodos de tratar um paciente que é refratário ao tratamento com interferon. Por exemplo, em algumas formas de realização, o paciente pode ser um paciente que falhou em responder ao tratamento com um ou mais agentes selecionados do grupo

que consiste de interferon, interferon α , interferon α peguilado, interferon mais ribavirina, interferon α mais ribavirina e interferon α peguilado mais ribavirina. Em algumas formas de realização, o paciente pode ser um paciente que respondeu deficientemente ao tratamento com um ou mais agentes 5 selecionados do grupo que consiste de interferon, interferon α , interferon α peguilado, interferon mais ribavirina, interferon α mais ribavirina e interferon α peguilado mais ribavirina.

Em uma forma de realização, a infecção de HCV crônica é manifestada por enzimas do fígado elevadas (por exemplo, ALT, AST), níveis 10 de HCV RNA persistente (por exemplo, maior do que seis meses) e/ou evidência histológica de dano ao fígado, fibrose e/ou cirrose. Em uma forma de realização, os métodos fornecidos neste diminuem os níveis de enzima do fígado elevados, tais como os níveis de ALT e AST. Os métodos para medir o nível de enzimas do fígado são bem conhecidos na técnica (ver, por exemplo, 15 Jeong S. Y. *et al.* Sandwich ELISA para a medição de aspartato aminotransferase citosólico nos soros de pacientes com doenças do fígado, *Clin Chem.*, 2003; 49(5):826 9 e Burin des Roziers N. *et al.* A microtiter plate assay for measurement of serum alanine aminotransferase in blood donors, *Transfusion.*, 1995; 35(4):331 4, cada um dos quais é incorporado neste por 20 referência neste em sua totalidade). Em uma forma de realização, o nível elevado de uma ou mais enzimas do fígado, tais como ALT ou AST ou a quantidade total de nível elevado de enzima do fígado acima da faixa normal é reduzida por mais do que cerca de 90% ou mais do que 95%. Em uma forma de realização, o nível elevado de uma ou mais enzima do fígado, 25 tal como os níveis elevados de ALT ou AST ou a quantidade total de enzima do fígado elevada é reduzida por pelo menos 95%, pelo menos 90%, pelo menos 80%, pelo menos 70%, pelo menos 60%, pelo menos 50%, pelo menos 40%, pelo menos 30%, pelo menos 20%, pelo menos 10%, pelo menos 5%, pelo menos 2% ou pelo menos 1%.

Em certas formas de realização, são fornecidos neste métodos para tratar pacientes infectados com vírus da hepatite C e que têm níveis de aminotransferase no soro normais. Foi relatado que até 60% de doadores de sangue infectados pela primeira vez com HCV usuários de medicação injetável têm níveis normais de ALT (ver, Strader *et al.*, em *Hepatology*, 39 (4), 2004). Em uma forma de realização, uma pessoa é considerada ter níveis de ALT normais quando houverem duas ou mais determinações identificadas estarem na faixa normal de um laboratório licenciado em seis ou mais meses. É conhecido na técnica que as biópsias daqueles com valores de aminotransferase normais revelou fibrose ligada em ponte ou cirrose em 1% a 10% dos casos e pelo menos fibrose portal em uma proporção maior (Strader *et al.*, em *Hepatology*, 39 (4), 2004). Em uma forma de realização, o compostos são fornecidos neste úteis no tratamento de tais pacientes.

Em certas formas de realização, são fornecidos neste os métodos para inibir replicação do vírus da hepatite C (HCV) em uma célula infectada com vírus da hepatite C pela administração de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto fornecido neste. Em certas formas de realização, a quantidade terapeuticamente eficaz do composto é uma quantidade suficiente para causar um diminuição detectável na replicação de HCV. Em uma forma de realização, o composto para o uso em tais métodos é RO-113-0830. Os métodos para a detecção da replicação de HCV são conhecidos por aqueles habilitados na técnica e incluem o ensaio de replicon de HCV. Um ensaio exemplar é descrito por Pietschmann, T. *et al.*, *J Virol.* 76, 2002, 4008-4021. Em certas formas de realização, a replicação de HCV é inibida pelo menos cerca de 20%, pelo menos cerca de 30%, pelo menos cerca de 40%, pelo menos cerca de 50%, pelo menos cerca de 75%, pelo menos cerca de 90% ou mais.

Em um outro aspecto, são fornecidos neste métodos de inibir a replicação de HCV em um paciente infectado com vírus da hepatite C. Os

métodos envolvem a etapa de administrar ao paciente uma quantidade eficaz de um composto fornecido neste. Em uma forma de realização, o método envolve a etapa de administrar ao paciente uma quantidade eficaz de RO-113-0830.

5 Em certas formas de realização, são fornecidos métodos para o tratamento de hepatite alcoólica. A hepatite alcoólica (esteatoepatita) é uma combinação de fígado gorduroso, inflamação difusa do fígado e necrose do fígado, em certas formas de realização, a necrose focal, todas em vários graus de gravidade.

10 Em uma forma de realização, é fornecido um método para tratar fibrose do fígado, hepatite lobular e/ou necrose em ponte periportal em um paciente. A fibrose do fígado é o acúmulo excessivo de proteína de matriz extracelular que inclui colágeno que ocorre na maioria dos tipos de doenças crônicas do fígado. Em certas formas de realização, a fibrose avançada do fígado resulta em cirrose e insuficiência do fígado. Em uma forma de realização, é fornecido um método para reduzir o nível de fibrose, hepatite lobular e/ou necrose em ponte periportal em um paciente. Os métodos para medir as histologias do fígado tais como mudanças na extensão da fibrose, hepatite lobular e necrose em ponte periportal são bem conhecidos na técnica.

15 Por exemplo, diversos testes não invasivos de fibrose do fígado são descritos em *Hepatology*, 2006, 43(2):S113-S120. *Hepatology*, 2007, 45(1):242-249 descreve a medição e tratamento de fibrose do fígado. Wright M. *et al.* descreve a medição e os determinantes do histórico natural de fibrose do fígado em infecção com vírus da hepatite C: um estudo de seção transversal e longitudinal em *Gut*. 2003; 52(4):574-9. Cada uma destas referências é incorporada por referência neste em sua totalidade. Em certas formas de realização, a fibrose do fígado é causada por hepatite, exposição química, obstrução do duto biliar, doença autoimune, obstrução do escoamento de sangue do fígado, distúrbio de vaso sanguíneo e cardíaco, deficiência de α -1-

antitripsina, nível alto de galactose no sangue, nível alto de tirosina no sangue, doença do armazenamento de glicogênio, diabete, má nutrição, doença de Wilson ou hemocromatose.

Em uma forma de realização, o nível de fibrose, que é a formação de tecido fibroso, degeneração fibróide ou fibrosa, é reduzido por mais do que cerca de 90%. Em uma forma de realização, o nível de fibrose é reduzido por pelo menos 90%, pelo menos 80%, pelo menos 70%, pelo menos 60%, pelo menos 50%, pelo menos 40%, pelo menos 30%, pelo menos 20%, pelo menos 10%, pelo menos 5% ou pelo menos 2%.

Em uma forma de realização, o compostos fornecidos neste reduzem o nível de fibrogênese. Uma fibrogênese do fígado é o processo que leva à deposição de um excesso de componentes de matriz extracelular no fígado conhecido como fibrose. Isto é observado em diversas condições, tais como hepatite viral crônica B e C, doença alcoólica do fígado, doença do fígado induzida por droga, hemocromatose, hepatite auto-imune, doença de Wilson, cirrose biliar primária, colangite esclerosante, esquistosomiasis do fígado e outras. Em uma forma de realização, o nível de fibrogênese é reduzido por mais do que cerca de 90%. Em uma forma de realização, o nível de fibrogênese é reduzido por pelo menos 90%, pelo menos 80%, pelo menos 70%, pelo menos 60%, pelo menos 50%, pelo menos 40%, pelo menos 30%, pelo menos 20%, pelo menos 10%, pelo menos 5% ou pelo menos 2%.

Em uma forma de realização, o nível de hepatite lobular, em que os focos de células inflamatórias também estão presentes nos sinusóides do lóbulo são reduzidos por mais do que cerca de 99% ou 95%. Em uma outra forma de realização, a hepatite de nível de lobular é reduzida por pelo menos 90%, pelo menos 80%, pelo menos 70%, pelo menos 60%, pelo menos 50%, pelo menos 40%, pelo menos 30%, pelo menos 20%, pelo menos 10%, pelo menos 5%, pelo menos 2% ou pelo menos 1%. Ainda em uma outra forma de realização, o nível de necrose em ponte periportal é reduzido por mais do que

cerca de 90%. Ainda em uma outra forma de realização, o nível de necrose em ponte periportal é reduzido por pelo menos 90%, pelo menos 80%, pelo menos 70%, pelo menos 60%, pelo menos 50%, pelo menos 40%, pelo menos 30%, pelo menos 20%, pelo menos 10%, pelo menos 5%, pelo menos 2% ou 5 pelo menos 1%.

Em uma forma de realização, é fornecido neste um método para o tratamento de cirrose. Em certas formas de realização, os sintomas de cirrose incluem, mas não são limitados a, hipertensão portal, função de nervo anormal, ascites (formação de fluido na cavidade abdominal), aumento de mama no homem, sangue em tosse ou vômitos, ondulação dos dedos (contratura de Dupuytren das palmas), cálculos biliares, perda de cabelo, coceira, icterícia, insuficiência do fígado, encefalopatia do fígado, perda muscular, apetite deficiente, vermelhidão das palmas, aumento da glândula salivar nas faces, encolhimento dos testículos, veias semelhantes a aranhas pequenas na pele, fraqueza, perda de peso, angiomas parecidos com aranha (um arteríolo central a partir do qual numerosos vasos ramificadores pequenos radiam), encefalopatia e *asterixis* (tremor das extremidades). Os sintomas de cirrose variam, dependendo da gravidade e dos indivíduos. Em certas formas de realização, a cirrose branda pode não apresentar quaisquer sintomas em 10 15 20 qualquer um.

Em uma forma de realização, a causa da cirrose é hepatite C. Em outras formas de realização, as causas da cirrose incluem, uso de certas drogas, exposição química, obstrução do duto biliar, doenças autoimunes, obstrução do escoamento de sangue do fígado (isto é, síndrome de Budd-Chian), distúrbios dos vaso cardíaco e sanguíneo, deficiência de alfa-1-antitripsina, níveis de galactose no sangue altos, níveis de tirosina no sangue altos, doença de armazenamento de glicogênio, diabetes, má nutrição, acúmulo hereditário de muito cobre (Doença de Wilson) ou ferro (hemocromatose). Em uma forma de realização, a causa de cirrose é o abuso de álcool.

Em uma forma de realização, é fornecido neste um método de reduzir o nível de cirrose. Em uma forma de realização, a cirrose é caracterizada patologicamente pela perda da arquitetura lobular microscópica normal, com fibrose e regeneração nodular. Os métodos para medir a extensão da cirrose são bem conhecidos na técnica. Em uma forma de realização, o nível de cirrose é reduzido por cerca de 5% a 100%. Em uma forma de realização, o nível de cirrose é reduzido por pelo menos 5%, pelo menos 10%, pelo menos 15%, pelo menos 20%, pelo menos 25%, pelo menos 30%, pelo menos 35%, pelo menos 40%, pelo menos 45%, pelo menos 50%, pelo menos 55%, pelo menos 60%, pelo menos 65%, pelo menos 70%, pelo menos 75%, pelo menos 80%, pelo menos 85%, pelo menos 90%, pelo menos 95% ou 100% no paciente.

Em certas formas de realização, os métodos para o tratamento de cirrose envolvem a administração de um inibidor MMP fornecido neste, com a condição de que o inibidor de MMP seja outro que não TMI-005.

Em certas formas de realização, são fornecidos neste métodos para o tratamento de cirrose biliar primária (PBC). A cirrose biliar primária começa com a inflamação dos dutos biliares dentro do fígado. A inflamação bloqueia o duto de bile; desta maneira, a bile permanece nas células do fígado ou vai para a corrente sanguínea. Como a inflamação espalha-se a partir dos dutos de bile para o resto do fígado, uma estrutura de tecido de cicatriz desenvolve-se por todo o fígado. Em uma forma de realização, os métodos são para o tratamento de PBC de mulheres com 35 a 60 anos de idade. Em certas formas de realização, a PBC é causada por um distúrbio autoimune. Em uma forma de realização, cirrose biliar primária ocorre em associação com artrite reumatóide, escleroderma ou tiroidite autoimune. Os métodos fornecidos neste são úteis no tratamento de um ou mais dos sintomas de cirrose biliar primária.

Em uma forma de realização, são fornecidos neste, métodos

para o tratamento de lesão por reperfusão de isquemia hepática. A isquemia pode ocorrer no fígado devido a diversas condições patológicas, tal como transplante de fígado, choque cardiogênico ou hemodinâmico e a ressecção do fígado de trauma ou tumor. Quando a circulação sanguínea é reestabelecida 5 (reperfusão), o aumento rápido na concentração de oxigênio leva à produção de espécies de oxigênio reativas, que por sua vez causa um dano generalizado às células hepáticas (tanto necrose quanto apoptose) resultando em lesão por isquemia-reperfusão (IR) no fígado. Em certas formas de realização, os métodos para o tratamento de lesão por reperfusão de isquemia hepática 10 envolvem a administração de um inibidor MMP fornecido neste, com a condição que os inibidores de MMP é outra que não ONO-4817. Em certas formas de realização, os métodos para o tratamento de lesão por reperfusão de isquemia hepática envolve a administração de RO-113-0830.

Como conhecido por uma pessoa de habilidade na técnica, o 15 excesso de apoptose de células do fígado é ligado à fibrose do fígado e outra doença do fígado. Desta maneira, a prevenção ou supressão de células de fígado com apoptose em excesso é um componente importante no tratamento de doença do fígado aguda e crônica. A apoptose ocorre principalmente por intermédio de dois caminhos de sinalização: um caminho extrínseco mediado 20 pelo receptor de morte ou um caminho intrínseco mediado por mitocôndria. O caminho extrínseco origina-se na membrana de plasma que segue o comprometimento de uma família de receptores de citocina denominados de receptor de morte (tais como receptor de fator de necrose de tumor 1 (TNF-R1), Fas/CD95 e fator de necrose de tumor relacionado com os receptores de 25 ligando indutores de apoptose 1 e 2 (TRAIL-R1 e TRAIL-R2)) por seus ligando cognados (TNF- α , ligando Fas (FasL)/CD95L, TRAIL). Ver, *Guicciardi et al. Gut*, 2005: 54, 1024-1033 e *Ghavami et al., Med. Sci. Monit.*, 2005: 11(11): RA337-345. Em certas formas de realização, os inibidores MMP fornecidos neste bloqueia o dano de células do fígado

evitando ou suprimindo a apoptose. Em certas formas de realização, os compostos fornecidos neste inibem a cascata de sinalização de α -Fas. Em certas formas de realização, os compostos fornecidos neste inibem a cascata de sinalização iniciada por TNF- α . Sem estar ligado por qualquer teoria particular, acredita-se que em certas formas de realização, a prevenção ou supressão de apoptose excessiva de células de fígado pelos compostos fornecidos neste contribuem com a redução de dano do fígado associado com doença do fígado aguda e/ou crônica.

5.4 Preparação dos compostos

10 Os compostos para o uso nos métodos fornecidos neste podem ser preparados usando-se procedimentos sintéticos de rotina, incluindo os procedimentos descritos em Bender *et al.* na Patente U.S. Nº. 5,932,595 e Watanabe nas Patente U.S. Nº 6,207,698 e 6,831,178. Um método exemplar para a preparação de RO-113-0830 é descrito no Exemplo 1.

15 5.5 Formulação de composições farmacêuticas

As composições farmacêuticas fornecidas neste contém quantidade terapeuticamente eficazes de um ou mais dos compostos fornecidos neste que são úteis na prevenção, tratamento ou melhora de um ou mais dos sintomas de doenças do fígado e um carreador farmaceuticamente aceitável.

20 Os compostos são formulados em preparações farmacêuticas adequadas, tais como soluções, suspensões, tabletes, tabletes dispersáveis, pílulas, cápsulas, pós, formulações de liberação prolongada ou elixires, para a administração oral ou em soluções ou suspensões estéreis para a administração parenteral, bem como preparação de emplastro transdérmico e 25 inaladores de pó seco. Em uma forma de realização, os compostos descritos acima são formulados em composições farmacêuticas usando-se técnicas e procedimentos bem conhecidos na técnica (ver, por exemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, 20º eds., Mack Publishing, Easton PA (2000)).

Nas composições, as concentrações eficazes de um ou mais compostos ou derivados farmaceuticamente aceitáveis são misturados com um carreador ou veículo farmacêutico adequado. Os compostos podem ser derivados como os sais, ésteres, ácidos, bases, solvatos, hidratos ou pró-drogas correspondentes antes da formulação, como descrito acima. As concentrações dos compostos nas composições são eficazes para a liberação de uma quantidade, na administração, que trata, evita ou melhora um ou mais dos sintomas de doenças do fígado.

Em uma forma de realização, as composições são formuladas para a administração de dosagem simples. Para formular a composição, a fração em peso do composto é dissolvido, colocado em suspensão, dispersado ou, de outra maneira, misturado em um veículo selecionado em uma concentração eficaz tal que a condição tratada é aliviada ou melhorada. Os carreadores farmacêuticos ou veículos adequados para a administração dos compostos fornecidos neste incluem quaisquer tais carreadores conhecidos por aqueles habilitados na técnica para ser adequado para o modo particular de administração.

Além disso, os compostos podem ser formulados como o ingrediente farmaceuticamente aceitável sozinho na composição ou podem ser combinados com outros ingredientes ativos. As suspensões lipossômicas, incluindo lipossomas alvejadas de tecido, tais como lipossomas alvejadas tumorais, também podem ser adequados como os carreadores farmaceuticamente aceitáveis. Estes podem ser preparados de acordo com os métodos conhecidos por aqueles habilitados na técnica. Por exemplo, as formulações de lipossoma podem ser preparadas como conhecido na técnica. Resumidamente, as lipossomas tais como vesículas multilamelares (MLV's) podem ser formadas pela secagem de fosfatidil colina de ovo e fosfatidil serina cerebral (razão molar de 7:3) dentro de um frasco. Uma solução de um composto fornecido neste em solução salina tamponada por fosfato (PBS) que

precisam de cátions bivalentes é adicionado e o frasco agitado até a película de lipídeo ser dispersada. As vesículas resultantes são lavadas para remover o composto não encapsulado, granulado por centrifugação e então recolocado em suspensão em PBS.

5 O composto ativo está incluído no carreador farmaceuticamente aceitável em uma quantidade terapeuticamente útil para exercer um efeito terapeuticamente útil na ausência de efeitos colaterais indesejáveis no paciente tratado. A concentração terapeuticamente eficaz pode ser determinada empiricamente testando os sistemas de compostos *in vitro* e *in vivo* conhecidos na técnica e então extrapolado a partir deste para as 10 dosagens para humanos.

15 A concentração de composto ativo na composição farmacêutica dependerá da absorção, inativação e taxas de excreção do composto ativo, as características fisicoquímicas do composto, a agenda de dosagem e quantidade administrada bem como outros fatores conhecidos por aqueles habilitados na técnica. Por exemplo, a quantidade que é liberada é suficiente para melhorar um ou mais dos sintomas de doenças do fígado.

20 Em uma forma de realização, uma dosagem terapeuticamente eficaz deve produzir uma concentração de soro de ingrediente ativo de cerca de 0,1 ng/ml a cerca de 50 a 100 µg/ml. As composições farmacêuticas, em certas formas de realização, devem fornecer uma dosagem de cerca de 0,001 mg a cerca de 2000 mg de composto por quilograma de peso corporal por dia. 25 As formas de unidade de dosagem são preparadas para fornecer de cerca de 1 mg a cerca de 1000 mg e de cerca de 10 a cerca de 500 mg do ingrediente ativo essencial ou uma combinação de ingredientes essenciais por forma única de dosagem.

O ingrediente ativo pode ser administrado de uma vez ou pode ser dividido em diversas doses menores a serem administradas em intervalos de tempo. É entendido que a dosagem e a duração precisas de tratamento é

uma função da doença sendo tratada e pode ser determinada empiricamente usando-se os protocolos de teste conhecidos ou pela extração de dados de teste *in vivo* ou *in vitro*. Deve ser observado que os valores de concentrações e dosagens também podem variar com a gravidade da condição a ser aliviada.

- 5 Ainda deve ser entendido que para qualquer paciente particular, os regimes de dosagem específicos devem ser ajustados durante o tempo de acordo com a necessidade individual e o julgamento profissional da pessoa que administra e supervisiona a administração das composições e que as faixas de concentração apresentadas neste são exemplares apenas e não são pretendidas
10 para limitar o escopo ou prática das composições reivindicadas.

Os derivados farmaceuticamente aceitáveis incluem ácidos, bases, sais, ésteres, hidratos, solvatos e formas de pró-droga. O derivado é selecionado tal que suas propriedades farmacocinéticas são superiores ao composto neutro correspondente.

- 15 Desta maneira, as concentrações eficazes ou quantidades de um ou mais dos compostos descritos neste ou seus derivados farmaceuticamente aceitáveis são misturados com um carreador ou veículo farmacêutico adequado para a administração sistêmica, tópica ou local para formar as composições farmacêuticas. Os compostos estão incluídos em uma
20 quantidade eficaz para melhorar um ou mais sintomas de ou para tratar ou prevenir doenças do fígado. A concentração de composto ativo na composição dependerá da absorção, inativação, taxas de excreção do composto ativo, a agenda de dosagem, quantidade administrada, formulação particular bem como outros fatores conhecidos por aqueles habilitados na
25 técnica.

As composições são pretendidas serem administradas por uma via adequada, incluindo oral, parenteral, retal, tópica e local. Para a administração oral, cápsulas e tabletes podem ser usadas. As composições estão na forma líquida, semi-líquida ou sólida e são formuladas de uma

maneira adequada para cada via de administração. Em uma forma de realização, os modos de administração incluem os modos de administração parenteral e oral. Em certas formas de realização, a administração oral é considerada.

5 As soluções ou suspensões usadas para a aplicação parenteral, intradérmica, subcutânea, ou tópica podem incluir qualquer um dos seguintes componentes: um diluente estéril, tal como água para injeção, solução salina, óleo fixo, polietileno glicol, glicerina, propileno glicol, dimetil acetamida ou outros solventes sintéticos; agentes microbianos, tais como álcool benzílico e
10 metil parabenos; antioxidantes, tais como ácido ascórbico e bissulfito de sódio; agentes de quelação, tal como ácido etilenodiaminotetraacético (EDTA); tampões, tais como acetatos, citratos e fosfatos e agentes para o ajuste de tonicidade, tal como cloreto de sódio ou dextrose. As preparações parenterais podem ser colocadas em ampolas, seringas descartáveis ou frascos
15 de dose simples ou múltipla feita de vidro, plástico ou outros materiais adequados.

Nos exemplos em que os compostos exibiram solubilidade insuficiente, os métodos para os compostos de solubilização podem ser usados. Tais métodos são conhecidos por aqueles habilitados na técnica, e
20 incluem, mas não são limitados a, usando co-solventes, tal como dimetilsufóxido (DMSO), usando tensoativos, tal como TWEEN®, ou dissolução em bicarboanto de sódio aquoso.

Na mistura ou adição do composto, a mistura resultante pode ser uma solução, suspensão, emulsão ou outros. A forma da mistura resultante dependendo do número de fatores, incluindo o modo pretendido de administração e a solubilidade do composto no carreador ou veículo selecionado. A concentração eficaz é suficiente para o melhoramento dos sintomas da doença, distúrbio ou condição tratada e pode ser empiricamente determinada.

As composições farmacêuticas são fornecidas para a administração por humanos e animais em formas de dosagem unitária, tal como tabletes, cápsulas, pílulas, pós, grânulos, soluções e suspensões parenterais estéreis, e soluções e suspensões orais, emulsões contendo água-óleo contendo quantidades adequadas do compostos ou derivados farmaceuticamente aceitável destes. Os compostos ativos terapêuticos farmaceuticamente e derivados destes são formulados e administrados em formas de dosagem unitária ou formas de dosagens múltiplas. As formas de dosagem unitária como usado neste refere-se as unidades distintas fisicamente adequadas pelos pacientes humanos e animais e embalagens individualmente como é conhecido na técnica. Cada dosagem unitária contém uma quantidade pré-determinada do composto ativo terapeuticamente suficiente para produzir o efeito terapêutico desejado, em associação com o carreador farmaceuticamente requerido, veículo ou diluente. Exemplos de formas de dosagem unitária incluem ampolas e seringas e tabletes ou cápsulas embalado individualmente. As formas de dosagem unitária podem ser administrados em frações ou múltiplos destes. Uma forma de dosagem múltipla é uma pluralidade de formas de dosagem unitária idêntico embalados em um recipiente simples a ser administrado na forma de dosagem unitária segregada. Os exemplos das formas de dosagem múltipla incluem frascos, garrafas de tabletes ou cápsulas ou garrafas de *pints* ou galões. Visto que, a forma de dosagem múltipla é um múltiplo de doses unitárias múltiplas de dosagens unitárias que são segregados na embalagem.

As preparações de liberação prolongada também pode ser preparada. Exemplos adequados de preparações de liberação prolongada incluem as matrizes semipermeável de polímeros hidrofóbicos sólidos contendo o composto fornecido neste, que as matrizes são na forma de artigos formados, por exemplo, películas, ou microcápsulas. Exemplos de matrizes de liberação prolongada incluem poliésteres, hidrogéis (por exemplo, poli(2-

hidroxietil-mettacrilato), ou poli(álcool vinílico)), polilactídeos, copolímeros de ácido L-glutâmico e L-glutamato de etila, acetato de etileno-vinila não degradável, copolímeros de ácido glicólico-ácido láctico não degradável tal como o LUPRON DEPOTTM (microesferas injetáveis compostas do copolímero do ácido glicólico-ácido láctico e acetato de leuprolídeo), e ácido poli-D-(-)-3-hidroxibutírico. Durante os polímeros tal como acetato de etileno-vinila e ácido glicólico-láctico intensifica a liberação de moléculas em 100 dias, certas proteínas de liberação de hidrogéis por períodos mais curtos de tempo. Quando o composto encapsulado permanece no corpo por um longo período de tempo, estes podem desnaturar ou agregar como um resultado da exposição à umidade por 37° C, resultante na perda da atividade biológica e mudanças possíveis em sua estrutura. As estratégias racionais podem ser planejado para a estabilização dependendo do mecanismo de ação envolvido. Por exemplo, se o mecanismo de agregação é descoberto a ser intermolecular na formação de ligação S--S através da permuta tio-bissulfeto, estabilização pode ser atingido pela modificação dos resíduos de sulfidrila, a liofilização de soluções ácidas, o conteúdo da umidade de controle, usando aditivos apropriados, e desenvolvendo a composição da matriz de polímero específico.

As formas de dosagem ou composição contendo o ingrediente ativo na faixa de 0,005% a 100% com a balança feita de carreador não tóxica podem ser preparados. Pela administração oral, uma composição não tóxica farmaceuticamente aceitável é formado pela incorporação de qualquer um dos excipientes utilizados normalmente, tal como, por exemplo graus farmacêuticos de manitol, lactose, amido, estearato de magnésio, talco, derivados de celulose, croscarmelose sódica, glicose, sacarose, carbonato de magnésio ou sacarina de sódio. Tais composições incluem, suspensões, tabletas, cápsulas, pós e formulações de liberação prolongada, tal como, mas não limitado a, implantes e sistemas de liberação microencapsulados, e

polímeros biodegradáveis e biocompatíveis, tal como colágeno, acetato de etileno vinila, polianidridos, ácido poliglicólico, poliortoésteres, ácido poliláctico e outros. Os métodos para a preparação destas composições são conhecidos por aqueles habilitados na técnica. As composições consideradas 5 podem conter 0,001% do ingrediente ativo a 400%, em uma forma de realização, 0,1 a 85% ou 75 a 95% do ingrediente ativo.

Os compostos ativos ou derivados farmaceuticamente aceitável pode ser preparados com os carreadores que protegem o composto contra a eliminação rápida a partir do corpo, tal como o período de liberação 10 das formulações ou revestimento.

As composições podem incluir outros compostos ativos para obter as combinações desejadas das propriedades. Os compostos fornecidos neste, ou derivados farmaceuticamente aceitável destes como descrito neste, também pode ser vantajosamente administrado pelos propósitos terapêuticos 15 ou profiláticos junto com um outro agente farmacológico conhecido na técnica geral a ser de valor no tratamento das doenças do fígado. É entendido que tal terapia de combinação que constitui um aspecto adicional das composições e métodos do tratamento fornecido neste.

5.5.1 Composições para administração oral

As formas de dosagem farmacêutica oral são sólidos, géis ou líquidos. As formas de dosagem líquida são tabletes, cápsulas, grânulos, e pós de volume. Os tipos de tabletes orais incluem losangos e tabletes mastigáveis comprimidos que pode ser entérico revestido, açúcar revestido ou revestido por película. As cápsulas podem ser cápsulas de gelatina dura ou macia, enquanto os grânulos e pós podem ser fornecidos na forma não efervescente 25 ou efervescente com a combinação de outros ingredientes conhecidos por aqueles habilitados na técnica.

Em certas formas de realização, as formulações são as formas de dosagem sólida, tal como cápsulas ou tabletes. Os tabletes, pílulas,

cápsulas, pastilhas e outros podem ser qualquer um dos seguintes ingredientes, ou compostos de uma natureza similar: um ligante; um diluente; um agente desintegrante; um lubrificante; um deslizante; um agente adoçante; e um agente flavorizante.

5 Exemplos de ligantes incluem celulose microcristalina, tragacanto de goma, solução de glicose, mucilagem de acácia, solução de gelatina, sacarose e pasta de amido. Os lubrificantes incluem talco, amido, magnésio ou estearato de cálcio, licopódio e ácido esteárico. Os diluentes incluem, por exemplo, lactose, sacarose, amido, caolina, sal, manitol e fosfato 10 dicálcio. Os deslizantes incluem, mas não são limitados a, dióxido de silicônia coloidal. Os agentes desintegrantes incluem crosscarmelose sódica, glicolato de amido sódico, ácido algínico, amido de milho, amido de batata, bentonita, metilcelulose, ágar e carboximetilcelulose. Os agentes de coloração incluem, 15 por exemplo, qualquer um dos certificados aprovados do FD solúvel em água e corante C, as misturas dos mesmos; e FD não solúvel em água e corante C suspenso no hidrato de alumina. Os agentes adoçantes incluem sacarose, lactose, manitol e agentes adoçantes artificiais tal como sacarina, e qualquer número de flavorizantes secados por pulverização. Os agentes flavorizantes 20 incluem flavorizantes naturais extraídos a partir das plantas tal como frutos e misturas sintéticas de compostos que produzem uma sensação agradável, tal como, mas não limitado a salicilato de hortelã-pimenta e metila. Os agentes de umectação incluem monoestearato de propilenoglicol, monooleato de sorbitano, monolaurato de dietileno glicol e éter polioxietileno laurílico. Os revestimentos eméticos incluem ácidos graxos, gorduras, ceras, verniz, verniz 25 amoniado e ftalatos de acetato de celulose. Os revestimentos da película incluem hidroxietilcelulose, carboximetilcelulose sódico, polietileno glicol 4000 e ftalato de acetato de celulose.

Se a administração oral é desejada, o composto deve ser fornecido na composição que protege este a partir de um ambiente ácido no

estômago. Por exemplo, a composição podem ser formulado em um revestimento entérico que mantém esta integridade no estômago e liberação do composto ativo no intestino. A composição também pode ser formulada em combinação com um antiácido ou outros tais ingredientes.

Quando a forma unitária de dosagem é uma cápsula, este pode conter, na adição ao material do tipo acima, um carreador líquido tal como um óleo graxo. Além disso, as formas unitárias de dosagem podem conter vários outros materiais que modificam a forma física da dosagem unitária, por exemplo, revestimentos de açúcar e outros agentes entéricos. Os compostos também podem ser administrados como um componente de um elixir, suspensão, xarope, tablete, goma mastigável, pulverizável ou outros. Um xarope pode conter, em adição aos compostos ativos, sacarose como um agente adoçante e certos preservantes, corantes e colorantes e flavorizantes.

Os materiais ativos também podem ser misturados com outros materiais ativos que não diminuem a ação desejada, ou com os materiais que suplementa a ação desejada, tais como antiácidos, bloqueadores H₂, e diuréticos. O ingrediente ativo é um composto ou derivado farmaceuticamente aceitável do mesmo como descrito neste. as concentrações maiores, até cerca de 98% em peso do ingrediente ativo pode ser incluído.

Os carreadores farmaceuticamente aceitáveis incluídos em tabletas são ligantes, lubrificantes, diluentes, agentes desintegrantes, agentes colorantes, agentes flavorizantes e agentes de umectação. Os tabletes entéricos revestidos, por causa do revestimento entérico, resistente à ação do ácido estomacal e dissolve ou desintegra nos intestinos neutros ou alcalinos.

Os tabletes revestidos de açúcar são comprimidos os tabletes pelo qual as camadas diferentes de substâncias aceitáveis farmaceuticamente são aplicados. Os tabletes revestidos por película são comprimidos e foram revestidos com um polímero ou outro revestimento adequado. Os tabletes comprimidos múltiplos são comprimidos feitos por mais do que um ciclo de

compressão utilizando as substâncias farmaceuticamente aceitável previamente mencionados. Os agentes de coloração também podem ser usados nas formas de dosagem acima. Os agentes flavorizantes e adoçantes são usados nos tabletes comprimidos, açúcar revestido, tabletes mastigáveis 5 ou comprimidos múltiplos. Os agentes flavorizantes e adoçantes são especificamente úteis na formulação dos tabletes mastigáveis e losangos.

As formas de dosagem oral líquida incluem soluções aquosas, emulsões, suspensões, soluções e/ou suspensões reconstituídas a partir de grânulos não efervescente e preparações efervescente reconstituídos a partir 10 de grânulos efervescentes. As soluções aquosas incluem, por exemplo, elixir e xarope. As emulsões são óleo em água ou água em óleo.

O elixir são as preparações claras, suavizantes, hidroalcólicas. Os carreadores farmaceuticamente aceitável usando nos elixir incluem solventes. Os xaropes são soluções aquosas concentradas de um 15 açúcar, por exemplo, sacarose, e pode conter um preservante. Uma emulsão é um sistema de duas fases em que um líquido é dispersada na forma do glóbulos menores em toda parte um outro líquido. Os carreadores farmaceuticamente aceitável usados em emulsões são líquidos não aquosos, agentes de emulsificação e preservantes. As suspensões são agentes de 20 suspensão farmaceuticamente aceitável e preservantes. As substâncias farmaceuticamente aceitável usadas nos grânulos não efervescentes, a ser reconstituído em uma forma de dosagem oral líquida, incluem diluentes, agentes adoçantes e de umectação. As substâncias farmaceuticamente aceitável usadas nos grânulos efervescentes, a ser reconstituído em uma forma 25 de dosagem oral líquida, incluem ácidos orgânicos e uma fonte de dióxido de carbono. Os agentes de coloração e flavorização são usados em todos as formas de dosagem acima.

Os solventes incluem glicerina, sorbitol, álcool etílico e xarope. Exemplos de preservantes incluem glicerina, metila e propilparabeno,

add benzóico, benzoato de sódio e álcool. Exemplos de líquidos não aquosos utilizados em emulsões incluem óleo mineral e óleo de caroço de algodão. Exemplos de agentes emulsificantes incluem gelatina, acácia, tragacanto, bentonita, e tensoativos tal como monooleato de sorbitano polioxietileno. Os agentes de suspensão incluem carboximetilcelulose sódico, pectina, tragacanto, Veegum e acácia. Os diluentes incluem lactose e sacarose. Os agentes adoçantes incluem sacarose, xarope, glicerina e agentes adoçantes artificiais tal como sacarina. Os agentes de umectação incluem monoestearato de propileno glicol, monooleato de sorbitano, monolaurato de dietíleno glicol e éter lauril polioxietileno. Os ácidos orgânicos incluem ácido cítrico e tartárico. As fontes do dióxido de carbono incluem bicarbonato de sódio e carbonato de sódio. Os agentes de coloração incluem qualquer um dos certificados aprovados do FD solúvel em água e corantes C, e misturas dos mesmos. Os agentes de flavorizante incluem flavorizantes naturais extraídos de plantas tal como frutos, e misturas sintéticas dos compostos que produzem uma sensação de gosto agradável.

Para uma forma de dosagem sólida, a solução ou suspensão, em por exemplo carbonato de propileno, óleo vegetais ou triglycerídeos, podem ser encapsulados em uma cápsula de gelatina. Tais soluções, e a preparação e encapsulação destes, são divulgados na Patente U.S. Nº 4.328.245; 4.409.239; e 4.410.545. Por uma forma de dosagem líquida, a solução, por exemplo, em um polietíleno glicol, pode ser diluído com uma quantidade suficiente de um carreador líquido farmaceuticamente aceitável, por exemplo, água, a ser facilmente medido pela administração.

Alternativamente, as formulações orais líquidas ou semi-sólida podem ser preparados pela dissolução ou dispersão do composto ativo ou sal nos óleos vegetais, glicóis, triglycerídeos, ésteres de propileno glicol (por exemplo, carbonato de propileno) e outros tais carreadores, e encapsulação destas soluções ou suspensões nas casca de gelatina dura ou macia. Outras

formulações úteis incluem, mas não são limitados a, aqueles contendo um composto fornecido neste, a mono- ou poli-alquíleno glicol dialquilado, incluindo, mas não limitado a, 1,2-dimetoximetano, diglima, triglima, tetraglima, éter de polietíleno glicol-350-dimetílico, éter de polietíleno glicol-550-dimetílico, éter de polietíleno glicol-750-dimetílico em que 350, 550 e 750 refere-se ao peso molecular médio aproximado do polietíleno glicol, e um ou mais antioxidantes, tal como hidroxitolueno butilado (BHT), hidroxianisol butilado (BHA), galato de propila, vitamina E, hidroquinona, hidroxicoumarinas, etanolamina, lecitina, cefalina, ácido ascórbico, ácido mágico, sorbitol, ácido fosfórico, ácido tioldipropiônico e estes ésteres, e ditiocarbamatos.

Outras formulações incluem, mas não são limitados a, soluções alcóolicas aquosas incluindo um acetal farmaceuticamente aceitável. Os álcoois usados nestas formulações são qualquer um solvente miscível à água farmaceuticamente aceitável tendo um ou mais grupos de hidroxila, incluindo, mas não limitado a, propileno glicol e etanol. Os acetais incluem, mas não são limitados a, acetais de di(alquila inferior) de aldeídos de alquila inferior tal como acetal acetaldeído de dietila.

Em todas as formas de realização, as formulações tabletes e cápsulas podem ser revestidos como conhecido por aqueles habilitados na técnica a fim de modificar ou sustentar a dissolução do ingrediente ativo. Deste modo, por exemplo, estes podem ser revestidos com um revestimento digerível entericamente convencional, tal como fenilsalicilato, ceras e ftalato de acetato de celulose.

25 5.5.2 Injetáveis, soluções e emulsões

A administração parenteral, geralmente caracterizada pela injeção, subcutânea, intramuscular ou intravenosamente também é considerado neste. Os injetáveis podem ser preparados em formas convencionais, como as soluções líquidas ou suspensões, as formas adequadas

para a solução ou suspensão no líquido antes da injeção, ou como emulsões. Os excipientes adequados são, por exemplo, água, solução salina, dextrose, glicerol ou etanol. Além disso, se desejado, as composições farmacêuticas a ser administrada também pode conter menor quantidade de substâncias não tóxicas auxiliares tal como agentes emulsificantes e umectantes, agentes de tamponação de pH, estabilizadores, intensificadores de solubilidade, e outros tais agentes, tal como por exemplo, acetato de sódio, monolaurato de sorbitano, oleoato de trietanoamina e ciclodextrinas. A implantação de um sistema de liberação sustentado ou de baixa liberação, tal que um nível constante da dosagem é mantido também é considerado neste. Brevemente, um composto fornecido neste é dispersado em uma matriz inerte sólida, por exemplo, polimetilmétacrilato, polibutilmétacrilato, cloreto de polivinila plasticizado ou não plasticizado, náilon plasticizado, polietilenotereftalato plasticizado, borracha natural, poliisopreno, poliisobutileno, polibutadieno, polietileno, copolímeros de etileno-acetato de vinila, borrachas de silicôna, polidimetsiloxanos, copolímeros carbonatos de silicôna, polímeros hidrofílicos tal como hidrogéis de ésteres do ácido metacrílico e acrílico, colágeno, álcool polivinílico reticulado e acetato de polivinila hidrolizado parcialmente reticulado, que é envolvido por uma outra membrana polimérica, por exemplo, polietileno, polipropileno, copolímeros de etileno/propileno, copolímeros de acrilato de etileno/etila, copolímeros de etileno/acetato de vinila, borrachas de silicôna, siloxanos de polidimetila, borracha de neopreno, polietileno clorinado, cloreto de polivinila, copolímeros de cloreto de vinila com acetato de vinila, cloreto de vinilídeno, etileno e propileno, tereftalato de polietileno ionomérico, borrachas de epicloroidrina, borracha de butila, copolímero do álcool vinílico/etileno, terpolímero de álcool vinílico/acetato de vinila/etileno, e copolímero de viniloxietanol/etileno, que é insolúvel nos fluidos corporais. O composto difunde através de outra membrana polimérica em uma taxa de liberação que

controla a etapa. A porcentagem do composto ativo contidas em tais composições parenterais é altamente dependente da natureza específica deste, bem como a atividade do composto e as necessidades do paciente.

A administração parenteral das composições incluem administrações intravenosa, subcutânea e intramuscular. As preparações para a administração parenteral incluem soluções estéreis prontas para a injeção, produtos solúveis secos estéreis, tal como pós liofilizados, prontos a ser combinados com um solvente antes do uso, incluindo tabletes hipodérmicos, suspensões estéreis prontas para a injeção, produtos insolúveis secos estéreis prontos a ser combinados com um veículo antes do uso e emulsões estéreis. As soluções podem ser aquosas ou não aquosas.

Se administrado intravenosamente, os carreadores adequados incluem solução salina fisiológica ou solução salina tamponada por fosfato (PBS), e soluções contendo agentes de espessura e solubilização, tal como glicose, polietileno glicol, e polipropileno glicol e misturas deste.

Os carreadores farmaceuticamente aceitáveis usados nas preparações parenterais incluem veículos aquosos, veículos não aquosos, agentes anti-microbianos, agentes isotônicos, tampões, antioxidantes, anestésicos locais, agentes de suspensão e dispersão, agentes emulsificantes, agentes sequestrantes ou quelantes e outras substâncias aceitáveis farmaceuticamente.

Exemplos de veículos aquosos incluem Injeção de cloreto de sódio, injeção de Ringer, Injeção de dextrose isotônica, Injeção de água estéril, Injeção de Ringer lactato e dextrose. Os veículos parenterais não aquosos incluem óleos fixados de origem vegetal, óleo de caroço de algodão, óleo de milho, óleo de sésamo e óleo de amendoim. Agentes anti-microbianos em concentrações bacteriostáticas ou fungistáticas podem ser adicionadas pelas preparações embaladas em recipientes de dosagem múltipla que incluem fenóis ou cresóis, mercúrios, álcool benzílico, clorobutanol, metila e ésteres

do ácido p-hidrobenzóico propila, timerosal, cloreto de benzalcônio e cloreto de benzetônio. Agentes isotônicos incluem cloreto de sódio e dextrose. Os tampões incluem fosfato e citrato. Os antioxidantes incluem bissulfato de sódio. Os anestésicos locais incluem cloridreto de procaína. Os agentes de suspensão e dispersão incluem carboximetilcelulose de sódio, metilcelulose de hidroxipropila e polivinilpirrolidona. Os agentes emulsificantes incluem Polisorbato 80 (TWEEN® 80). Um agente quelante e sequestrante de íons metálicos incluem EDTA. Os carreadores farmacêuticos também incluem veículos de álcool etílico, polietileno glicol e propileno glicol miscíveis em água e hidróxido de sódio, ácido clorídrico, ácido cítrico ou ácido láctico pelo ajuste de pH.

A concentração do composto farmaceuticamente ativo é ajustado de modo que uma injeção forneça uma quantidade eficaz para produzir o efeito farmacológico desejado. A dosagem exata depende da idade, peso e condição do paciente ou animal como é conhecido ma técnica.

As preparações parentais de dosagem-unidade são embaladas em uma ampola, um frasco ou uma seringa com uma agulha. Todas as preparações para à administração parenteral podem ser estéreis, como é conhecido e praticado na técnica.

Ilustrativamente, a infusão intravenosa ou intraarterial da solução aquosa estéril contendo um composto ativo é um modo eficaz de administração. Uma outra forma de realização é uma solução oleosa ou aquosa estéril ou suspensão contendo um material ativo injetado como necessário para produzir o efeito farmacológico desejado.

Os injetáveis são projetados pela administração sistêmica e local. Em certas formas de realização, uma dosagem terapeuticamente eficaz é formulada por conter uma concentração de pelo menos cerca de 0,1% p/p até cerca de 90% p/p ou mais, ou mais do que 1% p/p do composto ativo aos tecidos tratados. O ingrediente ativo pode ser administrado uma vez, ou pode

ser dividido em um número de dosagens menores a ser administrada em intervalos de tempos. É entendido que a dosagem precisa e duração do tratamento é uma função do tecido sendo tratado e pode ser determinado empiricamente usando protocolos de teste conhecido ou pela extração de dados do teste *in vivo ou in vitro*. É notado que as concentrações e valores de dosagem também podem variar com a idade do indivíduo tratado. É ainda entendido que para qualquer paciente particular, os regimentos de dosagem específica deve ser ajustado no período de acordo à necessidade individual e a avaliação profissional da pessoa administrada ou supervisionada pela administração das formulações, e que uma faixa de concentração apresentada neste são apenas exemplares e não são pretendidos limitar o escopo ou prática das formulações reivindicadas.

O composto pode ser suspenso na forma adequado ou outras micronizadas ou pode ser derivado por produzir um produto ativo mais solúvel ou para produzir uma pró-droga. A forma da mistura resultante depende do número de fatores, incluindo o modo pretendido da administração e a solubilidade do composto no carreador selecionado ou veículo. A concentração eficaz é suficiente pelo melhoramento dos sintomas da condição e pode ser empiricamente determinado.

5.5.3 Pós liofilizados

De interesse neste são também os pós liofilizados, que podem ser reconstituídos pela administração das soluções, emulsões e outras misturas. Estes também podem ser reconstituídos e formulados como sólidos ou géis.

O pó estéril, liofilizado é preparado pela dissolução de um composto fornecido neste, ou um derivado farmaceuticamente aceitável do mesmo, em um solvente adequado. O solvente pode conter um excipiente que melhora a estabilidade ou outros componentes farmacológicos do pó ou solução reconstituídos, preparado a partir do pó. Os excipientes que podem

ser usados incluem, mas não são limitados a, dextrose, sorbitol, frutose, xarope de milho, xilitol, glicerina, glicose, sacarose ou outros agentes adequados. O solvente também pode conter um tampão, tal como citrato, fosfato de sódio ou potássio ou outros tais tampões conhecidos aqueles habilitados na técnica a cerca do pH neutro. A filtração estéril subsequente da solução seguido pela liofilização sob condições padrões conhecidos daqueles habilitados na técnica fornece a formulação desejada. Geralmente, a solução resultante será dividida em frascos para a liofilização. Cada frasco conterá uma dosagem simples (10 a 1000 mg ou 100 a 500 mg) ou dosagens múltiplas do composto. O pó liofilizado pode ser armazenado sob as condições apropriadas, tal como a cerca de 4° C em temperatura ambiente.

A reconstituição deste pó liofilizado com água para a injeção fornece uma formulação pelo uso na administração parenteral. Pela reconstituição, cerca de 1 a 50 mg, 5 a 35 mg ou cerca de 9 a 30 mg do pó liofilizado, é adicionado por mL de água estéril ou outro carreador adequado. A quantidade precisa depende do composto selecionado. Tal quantidade pode ser empiricamente determinado.

5.5.4 Administração tópica

As misturas tópicas são preparadas como descrito pela administração local e sistêmica. A mistura resultante pode ser uma solução, suspensão, emulsões ou outros e são formulados como cremes, géis, ungamentos, emulsões, soluções, elixires, loções, suspensões, tinturas, pastas, espumas, aerossóis, irrigações, pulverizadores, supositórios, bandagens, emplastos dérmicos ou qualquer outras formulações adequados pela administração tópica.

Os compostos ou derivados farmaceuticamente aceitável deste pode ser formulado como aerossóis pela aplicação tópica, tal como pela inalação (ver, por exemplo, Patente U.S. Nº. 4.044.126, 4.414.209, e 4.364.923, que descreve aerossóis para a liberação de um esteróide útil para o

tratamento das doenças inflamatórias, particularmente asma). Estas formulações para a administração ao trato respiratório pode ser na forma de um aerossol ou solução por um nebulizador, ou como um pó microfino pela insuflação, sozinho ou em combinação com um carreador inerte tal como lactose. Em um tal caso, as partículas da formulação terá diâmetro de menos do que 50 mícrons ou menos do que 10 mícrons.

Os compostos podem ser formulados pela aplicação tópica ou local, tal como pela aplicação tópica à pele e membrana mucosa, tal como no olho, na forma de géis, cremes, e loções e pela aplicação ao olho ou pela aplicação intraespinhal ou intracistemal. A administração tópica é considerada pela liberação transdérmica e também para a administração aos olhos ou mucosa, ou pelas terapias de inalação. As soluções nasais do composto ativo sozinho ou em combinação com outros excipientes farmaceuticamente aceitável também pode ser administrado.

Estas soluções, particularmente aqueles pretendidos pelo uso oftálmico, pode ser formulado como 0,01% a 10% de soluções isotônicas, pH cerca de 5 a 7, com sais apropriados.

5.5.5 Composições por outras vias de administração

Outras vias de administração, tal como aplicação tópica, emplastos transdérmicos, e administração retal são também considerados neste.

Por exemplo, as formas de dosagem farmacêutica pela administração retal são supositórios retais, cápsulas e tabletes para o efeito sistêmico. Os supositórios retais são usados neste que significa os corpos sólidos pela inserção no reto que funde ou amolece à liberação da temperatura corporal um ou mais ingredientes terapeuticamente ativo ou farmacologicamente. As substâncias farmaceuticamente aceitáveis utilizados nos supositórios retais são as bases ou veículos e agentes para aumentar o ponto de fusão. Os exemplos das bases incluem manteiga de cacau

(*theobroma oil*), glicerina-gelatina, *carbowax* (polioxietileno glicol) e misturas apropriadas de mono-, di- e triglicerídeos de ácidos graxos. As combinações de várias bases podem ser usadas. Os agentes para aumentar o ponto de fusão dos supositórios incluem espermacente e cera. Os supositórios retais podem ser preparados pelo método compreendido ou pela modulação. Em certas formas de realização, o peso de um supositório retal é cerca de 2 a 3 gm.

Os tabletes e cápsulas pela administração retal são fabricados usando a mesma substância farmaceuticamente aceitável e pelos mesmos métodos como para as formulações pela administração oral.

5.5.6 Composições de liberação prolongada

Os ingredientes ativos tal como o composto fornecido neste podem ser administrados pelos meios de liberação controlada ou pelos dispositivos de liberação que são bem conhecido por aqueles com habillidade comum habilitados na técnica. Exemplos incluem, mas não são limitados a, aqueles descritos na Patente U.S. Nº.: 3.845.770; 3.916.899; 3.536.809; 3.598.123; 4.008.719; 5.674.533; 5.059.595; 5.591.767; 5.120.548; 5.073.543; 5.639.476; 5.354.556; 5.639.480; 5.733.566; 5.739.108; 5.891.474; 5.922.356; 5.972.891; 5.980.945; 5.993.855; 6.045.830; 6.087.324; 6.113.943; 6.197.350; 6.248.363; 6.264.970; 6.267.981; 6.376.461; 6.419.961; 6.589.548; 6.613.358 e 6.699.500 cada um que é incorporado neste por referênciia. Tais formas de dosagem podem ser usadas para fornecer liberação baixa ou controlada de um ou mais ingredientes ativos usando, por exemplo, hidropropilmetil celulose, outras matrizes de polímeros, géis, membranas permeáveis, sistemas osmóticos, revestimentos de multicamadas, micropartículas, lipossomos, microesferas, ou uma combinação do mesmo para fornecer o perfil de liberação desejado nas proporções de variação. As formulações de liberação controladas adequadas conhecidas por aqueles habilitados na técnica, incluindo aquele descrito neste,

podem ser rapidamente selecionados para o uso com o ingrediente ativo fornecido neste. Deste modo, as composições fornecidas abrangem as formas de dosagem de unidade simples adequados para a administração oral tal como, mas não limitado a, tabletes, cápsulas, cápsulas de gel, e *caplets* que 5 são adaptados para a liberação controlada.

Todos os produtos farmacêuticos de liberação controlada tem um objetivo em comum do melhoramento da terapia da droga em que atingiu sua contra parte não controlada. Idealmente, o uso de uma preparação de liberação controlada otimamente projetada no tratamento médico é 10 caracterizado por um mínimo de substância de droga sendo utilizado para curar ou controlar a condição em uma quantidade mínima de tempo. As vantagens das formulações de liberação controlada incluem a atividade estendida da droga, frequência de dosagem reduzida, e condescendência do paciente aumentada. Além disso, as formulações de liberação controlada pode 15 ser usado para afetar o período do início da ação ou outras características, tal como níveis sanguíneos da droga, e pode afetar deste modo a ocorrência dos efeitos laterais (por exemplo, adverso).

Mais formulações de liberação controlada são projetados para a liberação inicialmente uma quantidade da droga (ingrediente ativo) que 20 produz prontamente o efeito terapêutico desejado, e liberação gradual e continuamente de outras quantidades de droga para manter este nível de efeito profilático ou terapêutico em um período de tempo estendido. A fim de manter este nível constante de droga no corpo, a droga pode ser liberada a partir da forma de dosagem em uma taxa que substituirá a quantidade de 25 droga sendo metabolizada e excretada a partir do corpo. A liberação controlada de um ingrediente ativo pode ser estimado por várias condições incluindo, mas não limitado a, pH, temperatura, enzimas, água, ou outras condições fisiológicas ou compostos.

Em certas formas de realização, a droga pode ser administrada

usando infusão intravenosa, uma bomba osmótica implantável, um emplasto transdérmico, lipossomos, ou outros modos de administração. Em uma forma de realização, uma bomba pode ser usada (ver, Sefton, *CRC Grit. Ref Biomed Eng.* 14:201 (1987); Buchwald *et al.*, *Surgery* 88:507 (1980); Saudek *et al.*, *N Engl. J. Med.* 321:574 (1989)). Em uma outra forma de realização, os materiais poliméricos podem ser usados. Já em uma outra forma de realização, um sistema de liberação controlada pode ser colocado em um paciente em um local apropriado determinado por um profissional habilitado, isto é, deste modo requerendo apenas uma fração de dosagem sistêmica (ver, por exemplo, Goodson, *Medical Applications of release controlled release*, vol. 2, páginas 115-138 (1984)). Outros sistemas de liberação controlados são debatidos na revisão de Langer (*Science* 249:1527-1533 (1990)). O ingrediente ativo pode ser dispersado em uma matriz inerte sólida, por exemplo, polimetilmetacrilato, polibutilmetacrilato, cloreto de polivinila plasticizado ou não plasticizado, náilon plasticizado, polietilenotereftalato plasticizado, borracha natural, polisopreno, polisobutileno, polibutadieno, polietileno, copolímeros de etilenoacetato de vinila, borrachas de silicona, polidimetilsiloxanos, copolímeros de carbonatos de silicona, polímeros hidrofílicos tal como hidrogéis de ésteres do ácido metacrílico e acrílico, colágeno, álcool polivinílico reticulado e acetato de polivinila hidrolizado parcialmente reticulado, que é envolvido por uma outra membrana polimérica, por exemplo, polietileno, polipropileno, copolímeros de etileno/propileno, copolímeros de etileno/acrilato de etila, copolímeros de etileno/acetato de vinila, borrachas de silicona, siloxanos de polidimetila, borracha de neopreno, polietileno clorinado, cloreto de polivinila, copolímeros de cloreto de vinila com acetato de vinila, cloreto de vinilideno, etileno e propileno, tereftalato de polietileno ionomérico, borrachas de epicloroidrina, borracha de butila, copolímero do álcool vinílico/etileno, terpolímero de álcool vinílico/acetato de vinila/etileno, e copolímero de

viniloxietanol/etileno, que é insolúvel nos fluidos corporais. O ingrediente ativo então difunde através de outra membrana polimérica em uma taxa de liberação que controla a etapa. A porcentagem do ingrediente ativo em tais composições parenterais é altamente dependente da natureza específica deste,
5 bem como as necessidades do paciente.

5.5.7 Formulações alvejadas

Os compostos fornecidos neste, ou derivados farmaceuticamente aceitável deste, também pode ser formulado a ser alvejado em um tecido particular, receptor, ou outra área do corpo do paciente a ser tratado. Muitos métodos de alvejamento são bem conhecidos daqueles habilitados na técnica. Todos os tais métodos de alvejamento são considerados neste para o uso nas composições imediatas. Pelos exemplos não limitantes de métodos de alvejamento, ver, por exemplo, Patente U.S. Nº.
10 6.316.652. 6.274.552. 6.271.359. 6.253.872. 6.139.865. 6.131.570. 6.120.751.
15 6.071.495. 6.060.082. 6.048.736. 6.039.975. 6.004.534. 5.985.307, 5.972.366.
5.900,252. 5.840.674. 5.759.542 e 5.709.874.

Em uma forma de realização, as suspensões lipossômicas, incluindo lipossomos alvejados por tecido, tal como lipossomos alvejados por tumor, também pode ser adequado como os carreadores farmaceuticamente aceitáveis. Estes podem ser preparados de acordo com os métodos conhecidos por aqueles habilitados na técnica. Por exemplo, as formulações lipossômicas podem ser preparadas como descrito na Patente U.S. Nº. 4.522.811.
20 Brevemente, os lipossomos tal como a vesícula multilamelar (MLV's) pode ser formada pela secagem de fosfatidol colina de ovo e fosfatidil serina do cérebro (7:3 razão molar) no interior de um frasco. Uma solução de um composto fornecido neste na solução salina tamponada de fosfato que perdem
25 os cátions bivalentes (PBS) é adicionado e os frascos agitados até a película de lipídeo é dispersado. As vesículas resultantes são lavadas por remover o composto encapsulado, granulado pela centrifugação, e então recolocado em

suspensão em PBS.

5.5.8 Formas de dosagem unitária e dosagem

Nos terapêuticos humanos, o médico determinará a posologia que considera mais apropriado de acordo com um tratamento preventivo ou 5 curativo e de acordo com a idade, peso, estágio da doença e outros fatores específicos ao paciente a ser tratado. Geralmente, as dosagens são de cerca de 1 a cerca de 1000 mg por dia por um adulto, ou de cerca de 5 a cerca de 250 mg por dia ou de cerca de 10 a 50 mg por dia por um adulto. Em certas formas de realização, as doses são de cerca de 5 a cerca de 400 mg por dia ou 10 25 a 200 mg por dia pelo adulto. As taxas de dosagem de cerca de 50 a cerca de 500 mg por dia são também considerados.

Em certas formas de realização, a quantidade do composto ou composição que será preventivo na prevenção ou tratamento da doença do fígado ou um ou mais sintomas deste variará com a natureza e gravidade da 15 doença ou condição, e a via pelo que o ingrediente ativo é administrado. A frequência e dosagem também variará de acordo com os fatores específicos para cada paciente dependendo da terapia específica (por exemplo, agentes terapêuticos ou profiláticos) administrado, a gravidade do distúrbio, doença, ou condição, a via de administração, bem como idade, peso corporal, resposta, 20 e a história médica próxima do paciente. As dosagens eficazes podem ser extrapolados a partir das curvas de resposta de dosagem derivado a partir de sistemas *in vitro* ou de teste do modelo animal.

As dosagens exemplares de uma composição incluem quantidades de miligrama ou micrograma do inibidor MMP por quilograma 25 do paciente ou peso de amostra (por exemplo, cerca de 10 microgramas por quilograma a cerca de 50 miligramas por quilograma, cerca de 100 microgramas por quilograma a cerca de 25 miligramas por quilograma, ou cerca de 100 micrograma por quilograma a cerca de 10 miligramas por quilograma). Em certas formas de realização, a dosagem administrada a um

paciente é entre 0,20 mg/kg e 2,00 mg/kg, ou entre 0,30 mg/kg e 1,50 mg/kg do peso corporal do paciente.

Em certas formas de realização, a faixa de dosagem diária recomendada do inibidor MMP descritos neste pelas condições descritos neste 5 está dentro de cerca de cerca de 0,1 mg a cerca de 1000 mg por dia, dando uma dosagem uma vez ao dia simples ou como dosagens divididas em toda parte do dia. Em uma forma de realização, uma dose diária é administrada duas vezes diárias nas dosagens divididas igualmente. Especificamente, uma faixa de dosagem diária deve ser de cerca de 10 mg a cerca de 200 mg por 10 dia, mais especificamente, entre cerca de 10 mg e cerca de 150 mg por dia, ou ainda mais especificamente entre cerca de 25 e cerca de 100 mg por dia. Este pode ser necessário ao uso de dosagens do ingrediente ativo for a das faixas debatidos neste em alguns casos, como será aparente daqueles habilitados na técnica. Ainda disso, este é notado que o médico clínico ou tratamento 15 conhecerá quem e quando interromperá, ajustará, ou terminar a terapia em conjugação com as respostas dos pacientes.

As quantidades eficazes terapeuticamente diferente podem ser aplicáveis pelas doenças diferentes e condições, como será rapidamente conhecido por aqueles com habilidade comum na técnica. Similarmente, as 20 quantidades suficientes para prevenir, danificar, tratar ou melhorar ou tais distúrbios, mas insuficiente por causar, ou suficiente para reduzir, efeitos adversos associados com o composto descrito neste também são abrangidos pelas quantidades de dosagem descrita acima e lista de frequência de dosagem. Ainda, quando um paciente é administrado as dosagens múltiplas de 25 um composto descrito neste, nem todos as dosagens necessárias será a mesma. Por exemplo, a dosagem administrada ao paciente pode ser aumentado para melhorar o efeito profilático ou terapêutico do composto ou pode ser diminuído reduzir um ou mais efeitos colaterais que um paciente particular é experimentado.

Em uma forma de realização, a dosagem do composto descrito neste administrado para prevenir, tratar, danificar ou melhorar um distúrbio, ou um ou mais sintomas deste em um paciente é de 0,1 mg/kg, 1 mg/kg, 2 mg/kg, 3 mg/kg, 4 mg/kg, 5 mg/kg, 6 mg/kg, 10 mg/kg, ou 15 mg/kg ou mais de um peso corporal de paciente. Em uma outra forma de realização, a dosagem do composto fornecido neste administrado para prevenir, tratar, danificar ou melhorar um distúrbio, ou um ou mais sintomas deste em um paciente é de uma dosagem unitária de 0,1 mg a 200 mg, 0,1 mg a 100 mg, 0,1 mg a 50 mg, 0,1 mg a 25 mg, 0,1 mg a 20 mg, 0,1 mg a 15 mg, 0,1 mg a 10 mg, 0,1 mg a 7,5 mg, 0,1 mg a 5 mg, 0,1 a 2,5 mg, 0,25 mg a 20 mg, 0,25 a 15 mg, 0,25 a 12 mg, 0,25 a 10 mg, 0,25 mg a 7,5 mg, 0,25 mg a 5 mg, 0,5 mg a 2,5 mg, 1 mg a 20 mg, 1 mg a 15 mg, 1 mg a 12 mg, 1 mg a 10 mg, 1 mg a 7,5 mg, 1 mg a 5 mg, ou 1 mg a 2,5 mg.

Em certas formas de realização, o tratamento ou prevenção pode ser iniciado com um ou mais dosagens de carregamento de um inibidor MMP e/ou inibidor caspase fornecido neste fornecido por um ou mais doses de manutenção. Em tais formas de realização, a dosagem carregada pode ser, por exemplo, cerca de 60 a cerca de 400 mg por dia, ou cerca de 100 a cerca de 200 mg por dia por um dia por cinco semanas. A dosagem carregada pode ser fornecido por um ou mais doses de manutenção. Em uma outra forma de realização, cada manutenção pode ser, independentemente, cerca de cerca de 0,1 mg a cerca de 200 mg por dia, em uma forma de realização, entre cerca de 5 mg e cerca de 150 mg por dia, em uma outra forma de realização, entre cerca de 10 e cerca de 80 mg por dia, em uma outra forma de realização, de cerca de 10 mg a cerca de 200 mg por dia, em uma outra forma de realização, entre cerca de 25 mg e cerca de 150 mg por dia, ou já em uma outra forma de realização, entre cerca de 25 e cerca de 80 mg por dia. As dosagens de manutenção podem ser administradas diariamente e pode ser administrado como a dosagem simples, ou como as dosagens divididas.

Em certas formas de realização, a dose do inibidor MMP fornecido neste pode ser administrado para atingir uma concentração firme do estado do ingrediente ativo no sangue ou soro do paciente. A concentração estágio firme pode ser determinada pela medição de acordo com as técnicas disponíveis aqueles habilitados ou podem ser baseados nas características físicas do paciente tal como altura, peso e idade. Em certas formas de realização, uma quantidade suficiente de um composto fornecido neste é administrado para atingir uma concentração firme do estado no sangue ou soro do paciente de cerca de 300 a cerca de 4000 ng/mL, de cerca de 400 a 5 cerca de 1600 ng/mL, ou de cerca de 600 a cerca de 1200 ng/mL. As dosagens de carregamento podem ser administradas para atingir as concentrações firme do estado sanguíneo ou soro de cerca de 1200 a cerca de 10 8000 ng/mL, ou cerca de 2000 a cerca de 4000 ng/mL por um a cinco dias. As 15 dosagens de manutenção podem ser administradas para atingir uma concentração firme do estado no sangue ou soro do paciente de cerca de 300 a cerca de 4000 ng/mL, de cerca de 400 a cerca de 1600 ng/mL, ou de cerca de 600 a cerca de 1200 ng/mL.

Em certas formas de realização, a administração do mesmo composto pode ser repetido e as administrações podem ser separadas por pelo 20 menos 1 dia, 2 dias, 3 dias, 5 dias, 10 dias, 15 dias, 30 dias, 45 dias, 2 meses, 75 dias, 3 meses, ou 6 meses. Em outras formas de realização, a administração do mesmo agente profilático ou terapêutico pode ser repetido e a administração pode ser separada por pelo menos 1 dia, 2 dias, 3 dias, 5 dias, 10 dias, 15 dias, 30 dias, 45 dias, 2 meses, 75 dias, 3 meses, ou 6 25 meses.

Em certos aspectos, fornecido neste são as dosagens unitárias que compreende um composto, ou um derivado farmaceuticamente aceitável do mesmo, em uma forma adequada pela administração. Tais formas são descritas em detalhes acima. Em certas formas de realização, a dosagem

unitária compreende 1 a 1000 mg, 5 a 250 mg ou 10 a 50 mg do ingrediente ativo. Em formas de realizações particulares, as dosagens unitárias compreende cerca de 1, 5, 10, 25, 50, 100, 125, 250, 500 ou 1000 mg do ingrediente ativo. Tais dosagens unitárias podem ser preparados de acordo 5 com as técnicas familiares daqueles habilitados na técnica.

5.5.9 Artigos da fabricação

Os compostos ou derivados farmaceuticamente aceitável podem ser embalados como artigos da fabricação contendo o material de embalagem, um composto ou derivado farmaceuticamente aceitável do mesmo fornecido neste, que é usado para o tratamento, prevenção ou melhoramento de um ou mais sintomas associados com a doença do fígado, e 10 um rótulo que indica que o composto ou derivado farmaceuticamente aceitável do mesmo é usado para o tratamento, prevenção ou melhoramento de um ou mais sintomas de doenças de fígado.

Os artigos da fabricação fornecido neste contém o material de embalagens. O material de embalagens para o uso nos produtos farmacêuticos de embalagem são bem conhecidos daqueles habilitados na técnica. Ver, por exemplo, Patente U.S. N°. 5.323.907, 5.052.558 e 5.033.252. Exemplos do material farmacêutico de embalagens incluem, mas não são limitados a, 15 embalagens de bolha, garrafas, tubos, inaladores, bombas, sacos, frascos, recipientes, seringas, vidros, e qualquer o material de embalagem adequado por uma formulação selecionado e modo pretendido de administração e tratamento. Um amplo arranjo de formulações dos compostos e composições fornecidos neste são considerados.

5.6 Avaliação da atividade dos compostos

A atividade biológica dos compostos podem ser demonstrados pelos métodos conhecidos por aqueles habilitados na técnica. Por exemplo, Neil Kaplowitz tem descrito modelos de camundongo pela lesão do fígado aguda em Mechanisms in Liver Injury e Emerging Therapeutics publicado por

American Association for the Study de liver Dieases (2006), que é incorporado neste por referência em sua totalidade.

O TNF- α é uma citocina que é implicada na lesão do fígado induzindo em uma variedade de doenças do fígado crônica e aguda tal como insuficiência do fígado crônica de HCV e aguda. Um modelo exemplar *in vivo* para testar os agentes farmacológicos contra a lesão induzida por TNF- α é o modelo TNF- α /D-Gal da lesão do fígado em camundongos. Neste modelo, os camundongos são tratados com TNF- α /D-Gal e composto é administrado para avaliar esta capacidade para proteger contra a lesão do fígado. O composto é administrado antes, no período ou após o tratamento com TNF- α /D-Gal, e seguido por um período de aproximadamente 6 horas. Deixando este modelo para persistir depois de 6 horas é uma variação usada para determinar a sobrevivência melhorada permitido pelo tratamento do composto.

Medições do resultado múltiplo são usados para esta avaliação. Um destes é a medição dos níveis da enzima de fígado ALT no sangue. Os níveis ALT elevados são rotineiramente observado no sangue do pacientes que sofreram a partir de uma variedade das doenças de fígado. A medição ALT é muito comum e teste de laboratório clínico relevante pela extensão da doença do fígado nos pacientes. Uma segunda medição envolve a avaliação total e histológica do dano de fígado. A extensão do dano do fígado pode ser graduado pelo exame das amostras do fígado preparados e avaliado microscopicamente pelos observadores treinados. Em certas formas de realização, a lesão do fígado pode ser suficientemente diversa como para causar a mortalidade. Em certas formas de realização, os compostos descritos neste protegem contra a lesão do fígado induzida por TNF- α /D-Gal como determinado pelos parâmetros. Em certa forma de realização, os compostos descritos neste protegem contra a lesão do fígado induzida por Fas como determinado por estes parâmetros. Em certas formas de realização, os

compostos fornecidos neste mostram a redução na lesão do fígado e a fibrose hepática no modelo de ligação do duto de bile.

Outros modelos da lesão do fígado incluem o modelo LPS/D-Gal α -Fas induzido pela lesão do fígado e o modelo Con A da lesão do fígado. Estes modelos também são relevantes pela doença humana. Todos os três modelos são complementares por um outro.

Em certas formas de realização, os compostos fornecidos neste mostram a inibição da replicação HCV no ensaio de replicon HCV.

6. TERAPIA DE COMBINAÇÃO

Em certas formas de realização, os inibidores MMP fornecidos neste são administrados em combinação com um ou mais segundos agentes conhecidos para tratar a doença do fígado. As dosagens do segundo agente serão usados nas terapias de combinação são conhecidos na técnica. Em certas formas de realização, as dosagens inferiores do que aqueles que foram ou são correntemente sendo usados para prevenir ou tratar a doença do fígado, tal como hepatite B ou C, são usadas nas terapias de combinação fornecidos neste. As dosagens recomendadas dos segundos agentes pode obter a partir do conhecimento daqueles habilitados na técnica. Por aqueles segundos agentes que são prováveis pelo uso clínico, os dosagens recomendados são descritos em, por exemplo, Schiff's Diseases of the Liver 10^a edição (2006), Lippincott, Williams e Wilkins, Hardman *et al.*, eds., 1996, Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis Of Basis Of Therapeutics 9^o Ed, Mc-Graw-Hill, New York; Physician's Desk Reference (PDR) 57^o Ed., 2003, Medical Economics Co., Inc., Montvale, NJ, que são incorporados neste por referência em sua totalidade.

Em várias formas de realização, as terapias (por exemplo, um composto fornecido neste e o segundo agente) são administrados menos do que de 5 em 5 minutos, menos do que de 30 em 30 minutos, 1 em 1 hora, a cerca de 1 em 1 hora, a cerca de 1 em 1 a cerca de 2 em 2 horas, a cerca de 2

em 2 horas a cerca de 3 em 3 horas, a cerca de 3 em 3 horas a cerca de 4 em 4 horas, a cerca de 4 em 4 horas a cerca de 5 em 5 horas, a cerca de 5 em 5 horas a cerca de 6 em 6 horas, a cerca de 6 em 6 horas a cerca de 7 em 7 horas, a cerca de 7 em 7 horas a cerca de 8 em 8 horas, a cerca de 8 em 8 horas a cerca de 9 em 9 horas, a cerca de 9 em 9 horas a cerca de 10 em 10 horas, a cerca de 10 em 10 horas a cerca de 11 em 11 horas, a cerca de 11 em 11 horas a cerca de 12 em 12 horas, a cerca de 12 em 12 horas a cerca de 18 em 18 horas, 18 em 18 horas a cerca de 24 em 24 horas, 24 em 24 horas a cerca de 36 em 36 horas, 36 em 36 horas a cerca de 48 em 48 horas, 49 em 48 horas a cerca de 52 em 52 horas, 52 em 52 horas a cerca de 60 em 60 horas, 60 em 60 horas a cerca de 72 em 72 horas, 72 em 72 horas a cerca de 84 em 84 horas, 84 em 84 horas a cerca de 96 em 96 horas, ou 96 em 96 horas a cerca de 120 em 120 horas. Em certas formas de realização, duas ou mais terapias são administrados dentro da mesma inspeção do paciente.

Em certas formas de realização, o composto fornecido neste e o segundo agente são cicличamente administrado. A terapia de ciclização envolve a administração de uma primeira terapia (por exemplo, um primeiro agente profilático ou terapêutico) por um período de tempo, fornecido pela administração de uma segunda terapia (por exemplo, um segundo agente profilático ou terapêutico) por um período de tempo, fornecido pela administração de uma terceira terapia (por exemplo, um terceiro agente profilático ou terapêutico) por um período de tempo e apresentado, e repetindo esta administração sequencial, isto é, o ciclo a fim de reduzir o desenvolvimento da resistência por um dos agentes, para evitar ou reduzir os efeitos colaterais por um dos agentes, e/ou para melhorar a eficácia do tratamento.

Em certas formas de realização, um composto fornecido neste e um segundo agente são administrados a um paciente, por exemplo, um mamífero, tal como um humano, em uma sequência e dentro do intervalo do

período tal que o composto fornecido neste pode atuar junto com o outro agente para fornecer um benefício aumentado do que estes foram administrados às gotas. Por exemplo, o segundo agente ativo pode ser administrado no mesmo período ou sequencialmente em qualquer ordem em 5 pontos diferentes no período; entretanto, se não administrado no mesmo período, estes devem ser administrados suficientemente próximos em tempo a fim de fornecer o efeito profilático ou terapêutico desejado. Em uma forma de realização, o composto fornecido neste e o segundo agente ativo exerce seu efeito nos períodos que sobrepõe. Cada segundo agente ativo pode ser 10 administrado separadamente, em qualquer forma apropriada e por quaisquer vias adequadas. Em outras formas de realização, o composto fornecido neste é administrado antes, concorrentemente ou após a administração do segundo agente ativo.

Em certas formas de realização, o composto fornecido neste e 15 o segundo agente ativo são administrados em um ciclo de menos do que cerca de 3 semanas, cerca de uma vez a cada duas semanas, cerca de uma vez a cada 10 dias ou cerca de uma vez a cada semana. Um ciclo pode compreender a administração de um composto fornecido neste e o segundo agente pela infusão em cerca de 90 minutos a cada ciclo, cerca de 1 hora a cada ciclo, 20 cerca de 45 minutos a cada ciclo. Cada ciclo pode compreender pelo menos 1 semana do restante, pelo menos 2 semanas do restante, pelo menos 3 semanas do restante. O número de ciclos administrados é de cerca de 1 a cerca de 12 ciclos, mais tipicamente de cerca de 2 a cerca de 10 ciclos, e mais tipicamente de cerca de 2 a cerca de 8 ciclos.

25 Em certas formas de realização, a administração do mesmo agente pode ser repetido e as administrações podem ser separados por pelo menos 1 dia, 2 dias, 3 dias, 5 dias, 10 dias, 15 dias, 30 dias, 45 dias, 2 meses, 75 dias, 3 meses, ou 6 meses. Em outras formas de realização, o composto fornecido neste e o segundo agente são administrado a cerca de 2 em 2 dias a

4 em 4 dias, a cerca de 4 em 4 dias a 6 em 6 dias, a cerca de 1 em 1 semana, a cerca de 1 em 1 a 2 em 2 semanas, ou mais do que 2 em 2 semanas.

Em outras formas de realização, cursos do tratamento são administrados concorrentemente a um paciente, isto é, dosagens individuais 5 do segundo agente são administrados separadamente já dentro do intervalo do período tal que o composto fornecido neste pode trabalhar junto com o segundo agente ativo. Por exemplo, um componente pode ser administrado uma vez por semana em combinação com os outros componentes que podem ser administrados uma vez a cada duas semanas ou uma vez a cada três 10 semanas. Em outras palavras, os regimes de dosagem são realizados concorrentemente ainda se os terapêuticos não são administrados simultaneamente ou durante o mesmo dia.

O segundo agente pode atuar aditivo ou sinergicamente com o composto fornecido neste. Em uma forma de realização, o composto 15 fornecido neste é administrado concorrentemente com um ou mais segundo agente na mesma composição farmacêutica. Em uma outra forma de realização, um composto fornecido neste é administrado concorrentemente com um ou mais segundo agente nas composições farmacêuticas separadas. Ainda em uma outra forma de realização, um composto fornecido neste é 20 administrado antes ou administração subsequente de um segundo agente. Também são consideradas as administrações de um composto fornecido neste e um segundo agente pelas mesmas e diferentes vias de administração, por exemplo, oral e parenteral. Em certas formas de realização, quando o composto fornecido neste é administrado concorrentemente com um segundo 25 agente que produz potencialmente os efeitos colaterais adversos incluindo, mas não limitado a, toxicidade, o segundo agente ativo pode ser vantajosamente administrado em uma dosagem que permite abaixo o limiar que o efeito colateral adverso é concluído.

Em certas formas de realização, um composto fornecido neste

é administrado em combinação com um segundo agente. Ainda em formas de realização, um segundo agente é administrado em combinação com dois segundo agentes. Ainda em outras formas de realização, um segundo agente é administrado em combinação com dois ou mais segundos agentes.

5 Na terapia de combinação, as dosagens eficazes de duas ou mais agentes são administrados juntos, considerando a terapia de alternação ou etapa sequencial, uma dosagem eficaz de cada agente é administrado serialmente ou sequencial. A dosagem dada dependerá das taxas de absorção, inativação e excreção da droga bem como outros fatores conhecidos daqueles
10 habilitados na técnica. É notado que os valores de dosagens também variarão com a gravidade da condição a ser aliviada. É ainda entendido que para qualquer paciente particular, os regimentos de dosagem específica e listas devem ser ajustados no período de acordo à necessidade individual e avaliação profissional da pessoa administrada ou supervisionado pela
15 administração das composições.

Em certas formas de realização, os métodos fornecidos neste envolvem a administração do inibidor MMP descrito neste em combinação com outro agente, tal como Intron A, Peginterferon alfa-2a (Pegasys R), Peginterferon alfa-2a + ribavirina (Pegasys e Copegus, ver, por exemplo,
20 Hoofnagle *et al.* in *N. enel. J. Med.* 355:23), lamivudina, adefovir, entecavir, emtricitabina (FTC), telbivudina (L-dT), valtorcitabina (Val-LdC), elvucitabina (L-Fd4C), clevudina, Racivir, BAM 205, NOV-205 (BAM 205), HepeX-B, Amdoxovir (DAPD), ANA 380 (LB80380), Pradefovir (Remofovir), EHT 899, Pradefovir, Zadaxin (timosin-alfa), UT 231-B, EP-
25 HBS, núcleo HBV, MIV 210, SpecifEx-HepB, Pentacept (L-3'-FD4C), Bay 41-41091NTM-191 ou VX-950 (telaprevir).

Em certas formas de realização, o segundo agente é selecionado a partir do seguinte:

Inibidores de protease: Exemplos incluem inibidor Medivir

HCV Protease (Medivir/Tobotec); ITMN-191 (InterMune), SCH 503034 (Schering) e VX950 (Vertex). Ainda os exemplos de inibidores de protease incluem inibidores NS3 com base de substrato de protease (Attwood *et al.*, Antiviral peptide derivatives, PCT WO 98/22496, 1998; Attwood *et al.*, 5 *Antiviral Chemistry e Chemotherapy* 1999, 10, 259-273; Attwood *et al.*. Preparation e use of amino acid derivatives as anti-viral agents, Patente Alemã Pub. DE 19914474; Tung *et al.* Inhibitors of serine proteases, particularmente protease de vírus da hepatite C NS3, PCT WO 98/17679), incluindo alfa cetoamidas e hidrazinouréias, e inibidores que terminam em um 10 eletrófilo tal como um ácido borônico ou fosfonato (Llinas-Brunet *et al.*, Hepatitis C inhibitor peptide analogues, PCT WO 99/07734); Não inibidores NS3 com base de substrato de protease tal como derivados de 2,4,6-triidroxi-3-nitrobenzamida (Sudo K. *et al.*, *Biochemical e Biophysical Research Communications*, 1997, 238, 643-647; Sudo K. *et al.* *Antiviral Chemistry e 15 Chemotherapy*, 1998, 9, 186), incluindo RD3-4082 e RD3-4078, um formador substituído da amida com uma cadeia de 14 carbonos e o último processo por um grupo para-fenoxifenil; e Sch 68631, um fenantrenequinona, um inibidor HCV protease (Chu M. *et al.*, *Tetrahedron Letters* 37:7229-7232, 1996).

20 SCH 351633, isolados a partir do fungo *Penicillium griseofulvum*, foi identificado como um inibidor de protease (Chu M. *et al.*, *Bioorganic e Medicinal Chemistry Letters* 9:1949-1952). Eglin c, isolado a partir do parasita, é um inibidor potente de diversas serina protease tal como S. griseus proteases A e B, α -quimotripsina, quimase e subtilisina. Qasim 25 M.A. *et al.*, *Biochemistry* 36:1598-1607, 1997.

Patentes U.S. divulgam os inibidores de protease para o tratamento de HCV e incluem, por exemplo, Patente U.S. N°. 6.004.933 por Spruce *et al.* que divulga uma classe de inibidores de cisteína de protease para a inibição HCV endopeptidase 2; Patente U.S. N°. 5.990.276 por Zhang *et al.*

que divulga os inibidores sintéticos do vírus de Hepatite C NS3 protease; Patente U.S. N°. 5.538.865 por Reyes et al; WO 02/008251 por Corvas International, Inc, e U.S. 7.169.760, U.S.2005/176648, WO 02/08187 e WO 02/008256 por Schering Corporation. Os tripeptídeos inibidores de HCV são divulgados na Patente U.S. N°. 6.534.523, 6.410.531, e 6.420.380 por Boehringer Ingelheim e WO 02/060926 por Bristol Myers Squibb. Diaryl, peptídeos como inibidores de serina NS3 de protease de HCV são divulgados em WO 02/48172 e U.S. 6.911.428 por Schering Corporation.

As imidazoleidinonas como os inibidores de serina NS3 de protease de HCV são divulgados no WO 02/08198 e U.S. 6.838.475 por Schering Corporation e WO 02/48157 e U.S. 6.727.366 por Bristol Myers Squibb. Patentes U.S. N°. 7.109.172; 6.909.000; 6.617.390; 6.608.067; 6.265.380 e Publicação Internacional N°. WO 98/17679 por Vertex Pharmaceuticals e WO 02/48116 por Bristol Myers Squibb também divulga os inibidores HCV de protease. Ainda os exemplos de inibidores HCV de protease são divulgados na Patente U.S. N°. 7.153.848; 7.138.376; 7.135.462; 7.132.504; 7.112.601; e Publicação U.S. N°. 2007/0010455; 2006/0276511; 2006/0257980; 2006/0258720; 2006/0252715 por InterMune, Inc.

Os derivados de tiazolidina que mostram uma inibição relevante em um ensaio de fase reversa com uma protéina de fusão NS3/4A e substrato NS5A/5B (Sudo K. et al., *Antiviral Research*, 1996, 32, 9-18), especialmente o composto RD-1-6250, que possui uma porção de cinamoila fundida substituída com uma cadeia de alquila longa, RD4 6205 e RD4 6193;

As tiazolidinas e benznilidas identificadas em Kakiuchi N. et al. *J. EBS Letters* 421, 217-220; Takeshita N. et al. *Analytical Biochemistry*, 1997, 247, 242-246;

A fenantrenequinona possui atividade contra protease em um ensaio SDSPAGE e autoradiografia isolado a partir do caldo de cultura de fermentação de *Streptomyces* sp., Sch 68631 (Chu M. et al., *Tetrahedron*

Letters, 1996, 37, 7229-7232), e Sch 351633, isolados a partir do fungo *Penicillium griseofulvum*, que demonstra a atividade em um ensaio de proximidade de cintilação (Chu M. *et al.*, *Bioorganic e Medicinal Chemistry Letters* 9, 1949-1952);

5 Os inibidores helicase (Diana G.D. *et al.*, Compounds, Compositions and methods for the treatment of hepatitis C, Patente U.S. N°. 5.633.358; Diana G.D. *et al.*, Piperidina derivatives, pharmaceutical compositions therefore e their use in the treatment of hepatitis C, PCT WO 97/36554);

10 Os inibidores de nucleotídeo de polimerase e gliotoxina (Ferrari R. *et al.* *Journal of Virology*, 1999, 73, 1649-1654), e a cerulenina de produto natural (Lohmann V. *et al.*, *Virology*, 1998, 249, 108-118);

15 Os antivirais com base da inrerferência de RNA (iRNA), incluindo antivirais com base da inrerferência de RNA curto (siRNA), tal como Sirna-034 e descritos no Publicação das Patentes Internacionais N°. WO/03/070750 e WO 2005/012525, e Publicação de Patente U.S. N°. US 2004/0209831.

20 Oligodeoxinucleotídeos fosforotioato antisentido (S-ODN) complementar a sequênciā estende-se na região codificadora 5' (NCR) do vírus (Alt M. *et al.*, *Hepatology*, 1995, 22, 707-717), ou nucleotídeos 326-348 que compreende a extremidade final de 3' do NCR e nucleotídeos 371 a 388 localizados na região codificadora do núcleo do HCV RNA (Alt M. *et al.*, *Archives of Virology*, 1997, 142, 589-599; Galderisi U. *et al.*, *Journal of Cellular Physiology*, 1999, 181, 251-257);

25 Os inibidores de tradução dependente de IRES (Ikeda N *et al.*, Agent for the prevention anda treatment of hepatitis C, Publicação da Patente Japonesa JP-08268890; Kai Y. *et al.* Prevention and treatment of viral diseases, Publicação de Patente Japonesa JP-10101591);

As ribozimas, tal como ribozimas resistente à nuclease

(Maccjak, D. J. *et al.*, *Hepatology* 1999, 30, abstract 995) e aqueles divulgados na Patente U.S. N°. 6.043.077 por Barber *et al.*, e Patente U.S. N°. 5.869.253 e 5.610.054 por Draper *et al.*; e

Os análogos de nucleosídeo descritos na Publicação Internacional N°. WO 01/90121 e WO 01/92282; WO 01/32153; WO 01/60315; WO 02/057425; WO 02/057287; WO 02/18404; WO 01/79246; WO 02/32920 e WO 02/48165. Certas Pedidos de Patentes U.S. divulgam o uso de análogos de nucleosídeos que podem ser usados como o segundo agente para tratar o vírus da Hepatite C e incluem: US 7.202.224; 7.125.855; 7.105.499 e 6.777.395 por Merck & Co., Inc.; US 2006/0040890; 2005/0038240; 2004/0121980; 6.846.810; 6.784.166 e 6.660.721 por Roche; US 2005/0009737; US 2005/0009737; 7.094.770 e 6.927.291 por Pharmasset, Ltd.

Publicação PCT N°. WO 99/43691 por Emory University, entitulado "2'-Fluoronucleosídeos" divulga o uso de certos 2'-fluoronucleosídeos para tratar HCV.

Outros compostos miscelaneosos incluindo 1-amino-alquilciclohexanos (Patente U.S. N°. 6.034.134 por Gold *et al.*), lipídeos de alquila (Patente U.S. N°. 5.922.757 por Chojkier *et al.*), vitamina E e outros antioxidantes (Patente U.S. N°. 5.922.757 por Chojkier *et al.*), esqualeno, amantadina, ácidos bílicos (Patente U.S. N°. 5.846.964 por Ozeki *et al.*), ácido N-(fosfonoacetil)-L-aspártico, (Patente U.S. N°. 5.830.905 por Diana *et al.*), benzenodicarboxamidas (Patente U.S. N°. 5.633.388 por Diana *et al.*), derivados do ácido poliadenílico (Patente U.S. N°. 5.496.546 por Wang *et al.*), 2',3'-dideoxiinosina (Patente U.S. N°. 5.026.687 por Yarchoan *et al.*), benzimidazóis (Patente U.S. N°. 5.891.874 por Colacino *et al.*), extratos de plantas (Patente U.S. N°. 5.837.257 por Tsai *et al.*, Patente U.S. N°. 5.725.859 por Omer *et al.*, e Patente U.S. N°. 6.056.961), e piperidenos (Patente U.S. N°. 5.830.905 por Diana *et al.*).

Quaisquer outros compostos correntemente em desenvolvimento clínico ou pré-clínico para o tratamento do vírus da Hepatite C podem ser usados em combinação com os compostos fornecido neste. Em certas formas de realização, os compostos que podem ser usados em combinação com os inibidores MMP descritos neste incluem: Interleucina-10 por Schering-Plough, IP-501 por Interneuron, Merimebodib (VX-497) por Vertex, AMANTADINA® (Symmetrel) por Endo Labs Solvay, HEPTAZYME® por RPI, XTL-002 por XTL., HCV/MF59 por Chiron, CIVACIR® (Globulina imune à Hepatite C) por NABI, LEVOVIRINA® por ICN/Ribapharm, VIRAMIDINA® por ICN/Ribapharm, ZADAXIN® (timosina alfa-1) por Sci Clone, timosina mais interferon pegilado por Sci Clone, CEPLENE® (diidroclreto de histamina) por Maxim, VX 950/LY 570310 por Vertex/Eli Lilly, ISIS 14803 por Isis Pharmaceutical/Elan, JTK 003 por AKROS Pharma, BILN-2061 por Boehringer Ingelheim, CellCept (micofenolato de mofetila) por Roche, T67, um inibidor de β -tubulina, por Tularik, uma vacina terapêutica direcionada a E2 por Innogenetics, FK788 por Fujisawa Healthcare, Inc., IdB 1016 (Siliphos, oral silybin-phosphatdylcholine phytosome), inibidores de replicação RNA (VP50406) por ViroPharma/Wyeth, vacina terapêutica por Intercell, vacina terapêutica por Epimmune/Genencor, inibidor IRES por Anadys, ANA 245 e ANA 246 por Anadys, imunoterapia (Therapore) por Avant, inibidor de protease por Corvas/SChering, inibidor helicase por Vertex, inibidor de fusão por Trimeris, terapia de célula T por CellExSys, inibidor de polimerase por Biocryst, química de RNA alvejado por PTC Therapeutics, Dication por Immtech, Int., inibidor de protease por Agouron, inibidor de protease por Chiron/Medivir, terapia antisentido por AVI BioPharma, terapia antisentido por Hybridon, hemopurificador por Aethlon Medical, vacina terapêutica por Merix, inibidor de protease por Bristol-Myers Squibb/Axys, Chron-VacC, a vacina terapêutica, por Tripep, UT 231B por United Therapeutics, inibidores de

protease, helicase e polimerase por Genelabs Technologies, inibidores IRES por Immusol, R803 por Rigel Pharmaceuticals, INFERGEN® (interferon alfacon-1) por InterMune, OMNIFERON® (interferon natural) por Viragen, ALBUFERON® por Human Genome Sciences, REBIF® (interferon beta-1a) 5 por Ares-Serono, Interferon ômega por BioMedicine, interferon gama, interferon tau, e Interferon gama- 1b por InterMune.

Em uma forma de realização, um ou mais compostos fornecidos neste podem ser administrados em combinação ou alternação com a terapia da Hepatite C correntemente disponível ou esta sendo correntemente 10 desenvolvida. Em uma forma de realização, um ou mais compostos fornecidos neste podem ser administrados em combinação ou alternação com um interferon do vírus de Hepatite C, tal como Intron A® (interferon alfa-2b) e Pegasys® (Peginterferon alfa-2a); Roferon A® (Interferon recombinante alfa-2a), Infergen (interferon consensual; interferon alfacon-1), PEG-Intron® 15 (interferon pegilado alfa-2b) e Pegasys® (interferon pegilado alfa-2a).

Em uma forma de realização, o interferon do vírus anti-Hepatite C é infergen, IL-29 (PEG-Interferon lambda), R7025 (Maxy-alfa), Belerofon, Oral Interferon alfa, BLX-883 (Locteron), interferon ômega, multiferon, medusa interferon, Albuferon ou REBIF®.

20 Em uma forma de realização, um ou mais compostos fornecidos neste podem ser administrados em combinação ou alternação com um inibidor de polimerase do vírus anti-Hepatite C, tal como ribavirina, viramidina, NM 283 (valopicitabina), R7128/PSI-6130, R1626, HCV-796 ou R1479.

25 Em certas formas de realização, um ou mais compostos fornecidos neste podem ser administrados em combinação com ribavarina e um interferon do vírus de Hepatite C, tal como Intron A® (interferon alfa-2b) e Pegasys® (Peginterferon alfa-2a); Roferon A® (Interferon recombinante alfa-2a), Infergen® (interferon consensual; interferon alfacon-1), PEG-Intron®

(interferon pegilado alfa-2b) e Pegasys (interferon pegilado alfa-2a).

Em certas formas de realização, RO-113-0830 é administrado em combinação com um interferon do vírus de Hepatite C, tal como Intron A® (interferon alfa-2b) e Pegasys (Peginterferon alfa-2a); Roferon A® (Interferon recombinante alfa-2a), Infergen® (interferon consensual; interferon alfacon-1), PEG-Intron® (interferon pegilado alfa-2b) e Pegasys® (interferon pegilado alfa-2a). Em certas formas de realização, o RO-113-0830 é administrado em combinação com ribavarina. Em certas formas de realização, RO-113-0830 é administrado em combinação com ribavarina e um interferon do vírus de Hepatite C, tal como Intron A® (interferon alfa-2b) e Pegasys® (Peginterferon alfa-2a); Roferon A® (Interferon recombinante alfa-2a), Infergen® (interferon consensual; interferon alfacon-1), PEG-Intron® (interferon pegilado alfa-2b) e Pegasys® (interferon pegilado alfa-2a).

Em uma forma de realização, um ou mais compostos fornecidos neste podem ser administrados em combinação ou alternação com um inibidor de protease do vírus de anti-Hepatite C tal como ITMN-191, SCH 503034, VX950 (telaprevir) ou inibidor de protease Medivir HCV.

Em uma forma de realização, um ou mais compostos fornecidos neste podem ser administrados em combinação ou alternação com uma vacina do vírus anti-Hepatite C, tal como TG4040, PeviPROTM, CGI-5005, HCV/MF59, GV1001, IC41 ou 1NNO0101 (El).

Em uma forma de realização, um ou mais compostos fornecidos neste podem ser administrados em combinação ou alternação com um anticorpo monoclonal do vírus de anti-hepatite C, tal como AB68 ou XTL-6865 (formalmente HepX-C); ou um anticorpo policlonal do vírus de anti-hepatite C, tal como cicavir.

Em uma forma de realização, um ou mais compostos fornecidos neste podem ser administrados em combinação ou alternação com um imunomodulador do vírus de anti-hepatite C, tal como Zadaxin®

(timalfasina), NOV-205 ou Oglufanida.

Em uma forma de realização, um ou mais compostos fornecidos neste podem ser administrados em combinação ou alternação com Nexavar, doxorubicina, PI-88, amantadina, JBK-122, VGX-410C, MX-3253 5 (Ceglosivir), Suvus (BIVN-401 ou virostat), PF-03491390 (formalmente IDN-6556), G126270, UT-231B, DEBIO-025, EMZ702, ACH-0137171, MitoQ, ANA975, AVI-4065, Bavituxinab (Tarvacin), Alinia (nitrazoxanide) ou PYN17.

Este foi reconhecido que as variantes resistentes a droga de 10 HBV podem imergir após o tratamento prolongado com um agente antiviral. A resistência a droga mais tipicamente ocorre pela mutação de um gene que codifica por uma enzima usada no ciclo da vida viral, e mais tipicamente no caso do HBV, DNA polimerase. Recentemente, foi demonstrado que a eficácia de uma infecção HBV contra a droga pode ser prolongada, 15 aumentada, ou restaurada pela administração do composto em combinação ou alternação com um segundo, e terceira possibilidade, o composto antiviral que induz uma mutação diferente daquela causada pela droga principal. Alternativamente, os farmacocinéticos, biodistribuição, ou outros parâmetros da droga podem ser alterados pela combinação ou terapia de alternação. No 20 geral, a terapia de combinação é tipicamente preferida em terapia de alternação por causa que este induz às tensões simultâneas múltiplas no vírus.

A atividade viral anti-hepatite B dos compostos fornecidos neste, podem ser intensificados pela administração de dois ou mais destes compostos em combinação ou alternação. Alternativamente, por exemplo, um 25 ou mais compostos fornecidos neste podem ser administrados em combinação ou alternação com qualquer outros conhecidos agente de vírus de anti-hepatite B, tal como entecivir, cis-2-hidroximetil-5-(5-fluorocitosin-1-il)-1,3-oxatiolano, preferivelmente substancial na forma do isômero (-)-óptico ("FTC", ver WO 92/14743); o enantiômero (-)- de cis-2-hidroximetil-5-

(citosin-1-il)-1,3-oxatiolano (3TC); nucleosídeos β -D-1,3-dioxolano purina como descrito na Patente U.S. Nº. 5.444.063 e 5.684.010; nucleosídeos β -D-dioxolano tal como β -D-dioxolanilguanina (DXG), β -D-dioxolanil-2,6-diaminopurina (DAPD), e β -D-dioxolanil-6-cloropurina (ACP), L-FDDC (5-fluoro-3'-tia-2',3'-dideoxicitidina), L-enantiômeros modificados por 3'-fluoro-beta-2'-deoxiribonucleosídeo 5'- trifosfatos, carbovir, interferon, penciclovir e famciclovir, L-FMAU, famciclovir, penciclovir, BMS-200475, bis pom PMEA (adefovir, dipivoxil); lobucavir, ganciclovir, ribavarina, 1NTM-191, VX-950 (telaprevir), ou qualquer outro composto que exibe um EC₅₀ de menos do que 15 micromolar em células 2.2.15; ou sua pró-droga ou sais farmaceuticamente aceitável. Diversos outros componentes dos agentes anti-HBV são fornecidos na Publicação do Pedido U.S. Nº. 20050080034, que incorporado por referência em sua totalidade.

Em uma outra forma de realização, um compostos fornecido neste é administrado em combinação ou alternação com um modular imune ou outro modificador ativo farmaceuticamente de replicação viral, incluindo um material biológico tal como uma proteína, peptídeo, oligonucleotídeo, ou globulina de gama, incluindo mas não limitado a interferon, interleucina, ou um oilgonucleotídeo antisentido por to genes que expressam ou regulam a replicação da hepatite B.

Qualquer método de alternação pode ser usado que fornece o tratamento ao paciente. Exemplos não limitantes das origens de alternação incluem 1 a 6 semanas de administração de uma quantidade eficaz de um agente fornecido por 1 a 6 semanas de administração de uma quantidade eficaz de um segundo agente. A lista de alternação pode incluir os períodos do tratamento. A terapia de combinação geralmente inclui a administração simultânea de uma razão eficaz e dosagens de dois ou mais ingredientes ativos.

Os compostos fornecidos neste também podem ser

administrados em combinação com antibióticos, outros compostos antivirais, agentes antifúngicos ou outros agentes farmacêuticos para o tratamento de infecções secundárias.

É entendido que a precedente descrição detalhada e os exemplos de acompanhamento são meramente ilustrativos, e não são retirados as limitações no escopo do assunto objetivo. Várias mudanças e modificações das formas de realização divulgadas serão aparentes por aqueles habilitados na técnica. Tais mudanças e modificações, incluindo sem limitação aquelas relacionadas às estruturas químicas, substituintes, derivados, intermediários, síntese, formulações e/ou métodos de uso fornecido neste, podem ser feitos sem divisão a partir do espírito e escopo deste. As Patentes U.S. e Publicações referidas neste são incorporadas por referência.

7. EXEMPLOS

7.1 Preparação de RO-113-0830

2,7-dioxa-spiro[3.5]nonana-1-ona (10,8 g), que pode ser preparada como descrito na Patente U.S. Nº. 5.932.595, é dissolvido em N,N-dimetilformamida (95 mL) e levemente adicionado a uma solução contendo o sal de sódio de 4-(4-clorofenoxy)tiofenol (gerado pela adição do pó de hidreto de sódio (2,14 g, 89,2 mmol) a uma solução de 4-(4-clorofenoxy)tiofenol (15,83 g, 66,8 mmol) em N,N-dimetilformamida (19 mL) a 0° C e agitação por 30 minutos) em um período de 10 a 15 minutos, e então agitado em um 15 minutos adicionais. A pasta resultante é aquecido a 40° C, agitado por 5 minutos, terc-butanol (2 mL) é adicionado, e a mistura esfriada em temperatura ambiente durante 20 minutos. A maioria do N,N-dimetilformamida é removida à vácuo, o pH ajustado a 9,2, a pasta resultante diluído com 30% de éter dietílico-hexanos (120 mL) e filtrado. A torta do filtro é lavada com porções adicionais de éter (3 vezes de 70 mL), acidificado ao pH 3,5 com 2N de ácido clorídrico aquoso, e extraído em cloreto de metileno (4 x 350 mL). As camadas orgânicas combinadas são secados em

sulfato de magnésio, concentrado à vácuo. O resíduo sólido é recristalizado a partir de uma quantidade mínima de cloreto de metileno-hexanos para permitir ácido 4-[4-(4-clorofenoxy)feniltiometil]tetraidropiran-4-carboxiílico puro.

5 7.2 Avaliação *in vivo* de RO-113-0830

A eficácia *in vivo* de RO-113-0830 foi avaliado usando camundongos C57B1/6 machos (Simonsen Labs) em dois modelos bem estabelecidos do dano de fígado. Os camundongos foram deixados para acclimatizar por pelo menos três dias.

10 No modelo TNF- α da lesão de fígado, D-Galactosamina (D-Gln) (800 mg/kg) e TNF α (20 ou 40 mg/kg) foram injetados IP. O RO-113-0830 (0,001 a 30 mg/kg) foi administrado PO *by gavage* 30 minutos antes do insulto. Seis horas depois, os animais foram anestesiados com Nembutal (50 mg/kg IP), e o sangue foi tirado pela punctura cardíaca. A atividade do plasma ALT foi determinada usando um kit de Sigma-Aldrich. O RO-113-0830 dependentemente da dosagem diminui a atividade ALT do plasma no modelo TNF- α . A média de ED₅₀ de 4 estudos foi de 0,26 + 0,08 mg/kg.

15 Para determinar um benefício na sobrevivência, o modelo TNF- α , D-Galactosamina (DGln) (800 mg/kg) e TNF- α (20 ou 40 pg/kg) foram injetados IP, e os camundongos foram deixados sobreviver por 24 horas pós-insulto. Todos os camundongos mórbidos foram eutanaziados com 125 mg/kg de Nembutal IP. A média de 24 horas de sobrevivência de 3 estudos foi de 27 ± 7,3% e 55 ± 7,6% ($p=0,03$) nos camundongos de controle TNF α /D-Gln e RO-113-0830-camundongos tratados, respectivamente.

20 Em um modelo que conduz o Fas do dano do fígado, um anticorpo de ativação por Fas (Jo-2) foi administrado IV. Seis horas depois, os animais foram anestesiados com Nembutal (50 mg/kg IP), e o sangue foi tirado pela punctura cardíaca. A atividade do plasma ALT foi determinada usando um kit de Sigma-Aldrich. O RO-113-0830 (10 mg/kg; PO)

significantemente reduzido pela elevação que induzida por Fas na atividade do plasma ALT por uma média de 50% em 2 estudos foi de ($p<0,05$ em cada estudo).

Os resultados destes estudos demonstraram que, em certas formas de realização, RO-113-0830 é protegido na presença de duas citocinas pró-inflamatórias importantes envolvidas nos distúrbios do fígado. A redução do dano do fígado e inflamação foi determinada pela redução dos níveis de plasma ALT relativos aos animais de controle. O ALT é um marcador relevante clinicamente do dano do fígado e é usado rotineiramente para avaliar a extensão do andamento do dano do fígado e inflamação nos pacientes. Além disso, RO-113-0830 demonstrou um benefício de sobrevivência seguindo a administração de TNF- α .

7.3 Inibição da replicação HCV no ensaio de replicon

Um linha celular hepatoma humana A Huh7 (a linha celular 21-5), ver, Pietschmann, T. *et al.*, *J. Virol.* 76, 2002, 4008-4021, que contém 15 um replicon HCV de comprimento total com três culturas celulares adaptadas às mutações foi usada neste estudo para demonstrar a capacidade de RO-113-0830 para inibir a replicação do replicon HCV RNA em células. O ensaio foi conduzido como descrito por Pietschmann, T. *et al.*, *supra*.

Os efeitos de RO-113-0830 como seis concentrações *half-log*, 20 cada uma em quadruplicação foram examinadas no ensaio de avaliação antiviral do replicon HCV RNA. O interferon alfa-2b humano foi incluído em cada realização como um composto de controle positivo. As culturas subcofluentes da linha ET foram colocadas em placas de 96 reservatórios que 25 foram dedicados pela análise dos números celulares (citotoxicidade) ou atividade antiviral e no próximo dia drogas foram adicionadas aos reservatórios apropriados. As células foram processadas 72 horas depois quando as células ainda foram sub-cofluenciadas. Os níveis de replicon HCV RNA e a concentração tóxica de droga que reduz os números celulares, como

indicado pelos níveis de RNA ribossômico da célula hospedeira (rRNA), foram abaliados por TaqMan RT-PCR. O EC₅₀ (replicação do vírus pela inibição de concentração por 50%), IC₅₀ (diminuição da concentração da viabilidade celular por 50%) e valores SI₅₀ (índice seletivo: IC₅₀/EC₅₀) foram 5 calculados.

O RO 113-0830 dependente da dosagem inibiu a replicação HCV atingindo 50% de inibição (EC₅₀) em uma concentração de 70nM. O IC₅₀ para a citotoxicidade neste ensaio foi aproximadamente de 25 p.m, deste modo atingindo um índice de seletividade (IC₅₀/EC₅₀) de 10 aproximadamente 350. Os dados demonstraram que, em certas formas de realização, o RO 113-0830 atingiu a inibição potente da replicação do vírus de Hepatite C em dosagens que não impactam a viabilidade das células.

7.4 Estudos *in vitro* no modelo de ligação do duto de bile

O modelo de ligação do duto de bile é um modelo bem 15 caracterizado de fibrose do fígado. Brevemente, os camundongos de tipo selvagem C57/BL6 6 a 8 semanas de idade foram submetidos à ligação do duto de bile (BDL) por 14 dias. Os camundongos de tipo selvagem operados por Sham foram usados como controles. O RO 113-0830 ou CMC (carboximetilcelulose) foram administrados por gavagem na dosagem de 10 20 mg/kg de peso corporal uma vez ao dia. O hepatócito de apoptose foi quantificado pelo ensaio TUNEL e imunofluorescência pelas caspases 3/7 ativadas, a lesão do fígado foi avaliada pela histopatologia, e quantificação dos infartos biliários. A fibrose hepática foi avaliada pelo tingimento vermelho Sirius e morfometria quantitativa. A reação da cadeia de polimerase 25 em tempo real (PCR) foi usada para medir os transcriptos de mRNA pelo colágeno 1 alfa (I) e actina da lisura do músculo alfa.

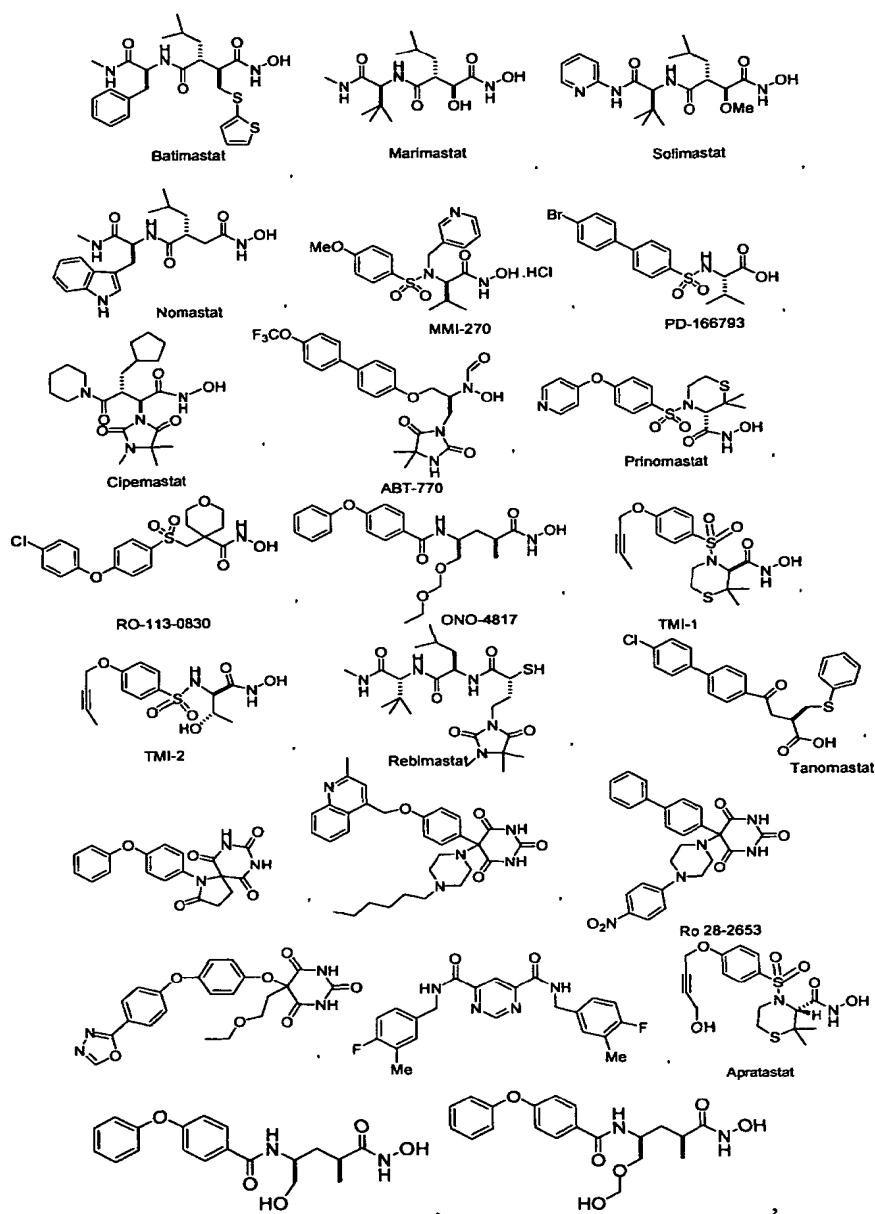
Os 14 dias seguintes de BDL, os camundongos de tipo selvagem tratados com RO 113-0830 demonstraram uma diminuição de 3 vezes em TUNEL e uma diminuição de 5 vezes em hepatócitos de caspase

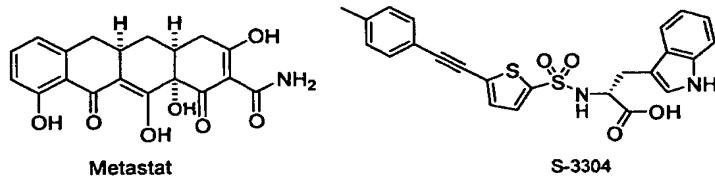
3/7-positivos ($p <0,01$) em comparação aos animais tratados com o veículo. O exame histológico de fígados a partir de animais de tipo selvagem BDL tratados com RO 113-0830 também demonstraram uma redução de $>70\%$ no número de infartos biliários em comparação ao veículo dos camundongos
5 BDL tratados. Os transcriptos hepáticos pela actina de lisura do músculo alfa, um marcador para a ativação celular estrelada, e colágeno I foram aumentado em 6 a 8 vezes no 14º dia nos camundongos BDL como comparado aos controles operados por sham. O mRNA para estes transcriptos foram reduzidos por $>60\%$ em RO 113-0830 vs. Os animais BDL tratados pelo
10 veículo. O tingimento vermelho Sirius do colágeno hepático foi também reduzido 3 vezes em camundongos de tipo selvagem BDL tratados com RO 113-0830. Finalmente, em todos os animais sobreviveram seguindo os 14 dias de BDL foi também significantemente intensificado no grupo que recebe a droga ativa ($p<0.05$). estes dados demonstram que, em certas formas de
15 realização, a lesão de fígado e fibrose hepática são reduzidas no tratamento com a inibição MMP de RO 113-0830.

As formas de realização descritas acima são pretendidas ser meramente exemplares, e aqueles habilitados na técnica reconhecerão, ou serão capazes de determinar usando não mais do que a experimentação de
20 rotina, equivalentes numerosos de compostos específicos, materiais, e procedimentos. Todos os tais equivalentes são considerados estar dentro do escopo do assunto objetivo de acordo com a reivindicação e são abrangidos pelas reivindicações anexas.

REIVINDICAÇÕES

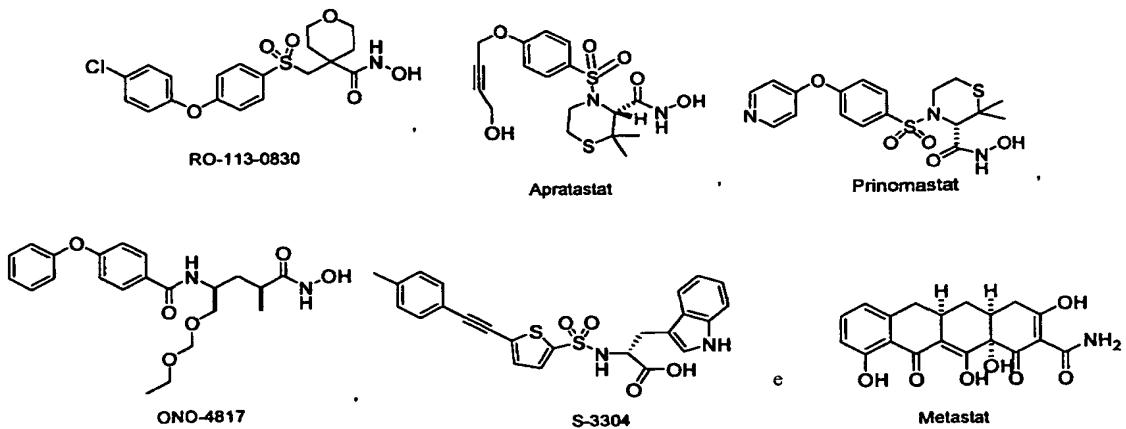
1. Método para tratar uma doença do fígado selecionada de doença do fígado gorduroso alcoólico, doença do fígado gorduroso não alcoólico, esteatoepatite não alcoólica, fibrose do fígado, cirrose, cirrose biliar primária, lesão por reperfusão de isquemia hepática, viral hepatite B, viral hepatite C e hepatite alcoólica, caracterizado pelo fato de que compreende a administração de um inibidor de metaloproteinase de matriz, em que o inibidor de metaloproteinase de matriz é selecionado de:





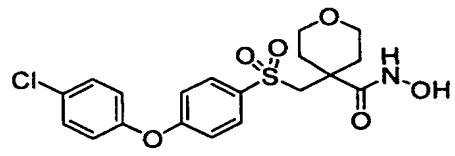
XL784 é um derivado farmaceuticamente aceitável do mesmo, com a condição de quando o inibidor MMP é ONO-4817, então a doença do fígado é outra que não lesão por reperfusão de isquemia hepática.

2. Método de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o inibidor de metaloproteinase de matriz é selecionado de:



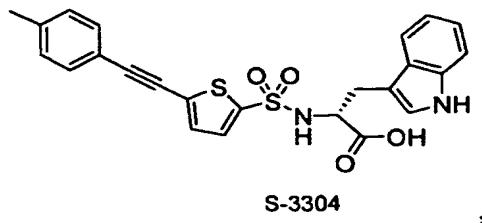
e um derivado farmaceuticamente aceitável do mesmo.

3. Método de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o inibidor de metaloproteinase de matriz é



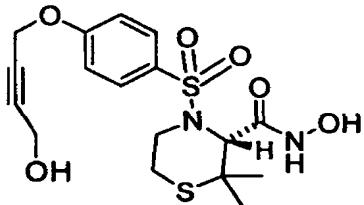
ou um derivado farmaceuticamente aceitável do mesmo.

4. Método de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o inibidor de metaloproteinase de matriz é



ou um derivado farmaceuticamente aceitável do mesmo

5. Método de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o inibidor de metaloproteinase de matriz é:



Apratastat

ou um derivado farmaceuticamente aceitável do mesmo.

5 6. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 5, caracterizado pelo fato de que a doença do fígado é uma doença aguda do fígado.

10 7. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 5, caracterizado pelo fato de que a doença do fígado é uma doença crônica do fígado.

8. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 7, caracterizado pelo fato de que o inibidor de metaloproteinase de matriz é administrado a um paciente que foi pré-tratado com outra medicação contra a doença do fígado.

15 9. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 7, caracterizado pelo fato de que o inibidor de metaloproteinase de matriz é administrado a um paciente que está sendo tratado com outra medicação contra a doença do fígado.

20 10. Método de acordo com a reivindicação 8, caracterizado pelo fato de que o paciente tem uma terapia falha contra a doença do fígado.

11. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 10, caracterizado pelo fato de que a doença do fígado é selecionada de doença do fígado gorduroso alcoólico, doença do fígado gorduroso não alcoólico, esteatoepatite não alcoólica, fibrose do fígado, cirrose e cirrose

biliar primária.

12. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 10, caracterizado pelo fato de que a doença do fígado é a hepatite B viral.

13. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações de 5 1 a 10, caracterizado pelo fato de que a doença do fígado é a hepatite C viral.

14. Método de acordo com a reivindicação 13, caracterizado pelo fato de que o inibidor de metaloproteinase de matriz é administrada a um paciente que falhou na terapia contra hepatite C.

15. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações de 10 1 a 10, caracterizado pelo fato de que a doença é hepatite alcoólica.

16. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 10, caracterizado pelo fato de que a doença do fígado é doença do fígado gorduroso não alcoólico.

17. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações de 15 1 a 10, caracterizado pelo fato de que a doença do fígado é esteatoepatite não alcoólica.

18. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 10, caracterizado pelo fato de que a doença é fibrose do fígado.

19. Método de acordo com a reivindicação 18, caracterizado pelo fato de que a fibrose do fígado é causada por hepatite, exposição química, obstrução do duto biliar, doença autoimune, obstrução do escoamento do sangue do fígado, distúrbio de vaso sanguíneo e cardíaco, deficiência de α 1-antitripsina, nível de galactose sanguíneo alto, nível de tirosina sanguíneo alto, doença de armazenagem de glicogênio, diabete, má 25 nutrição, Doença de Wilson ou hemocromatose.

20. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 10, caracterizado pelo fato de que a doença é cirrose.

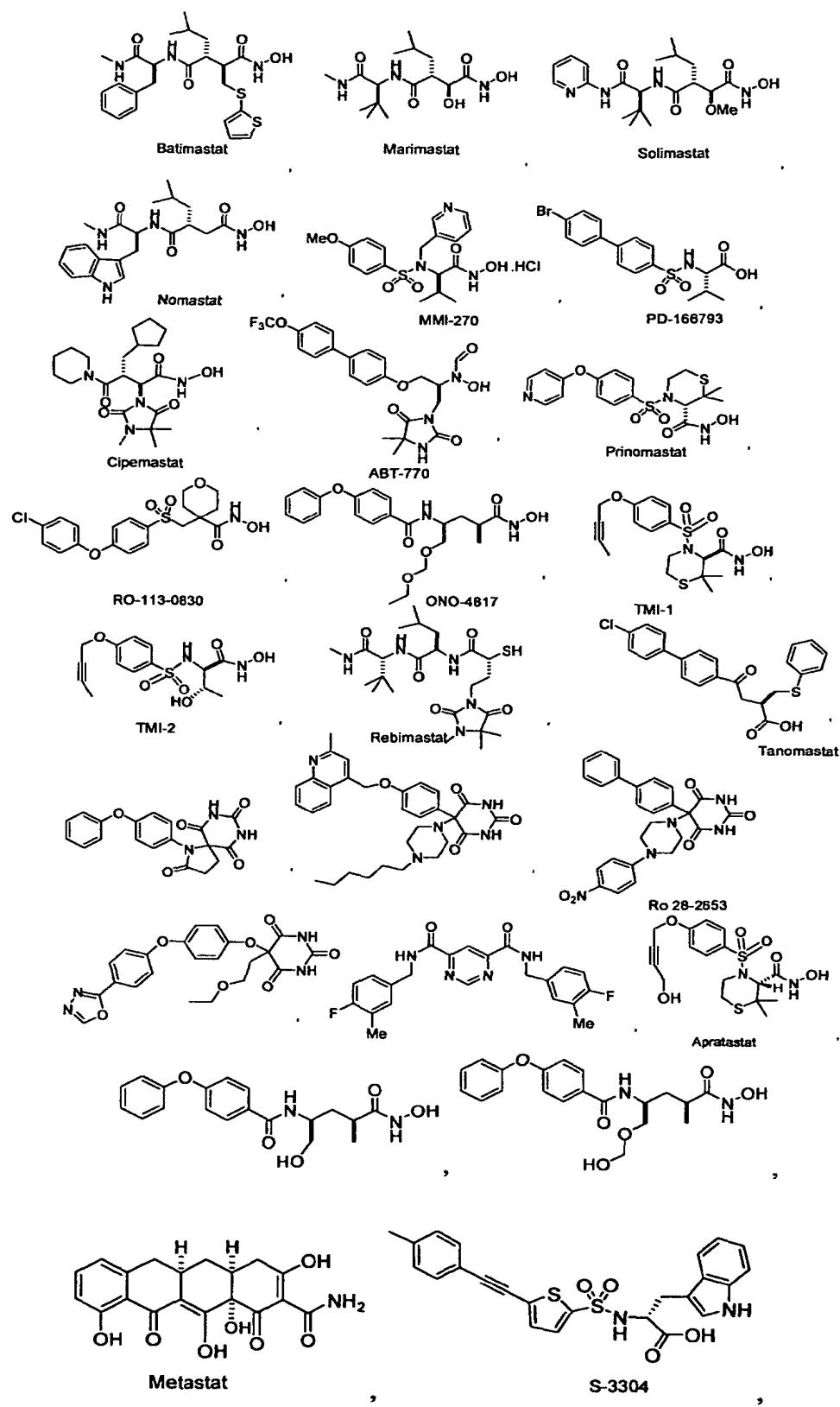
21. Método de acordo com a reivindicação 20, caracterizado pelo fato de que a cirrose é causada por abuso de álcool.

22. Método de acordo com a reivindicação 20, caracterizado pelo fato de que a cirrose é causada por hepatite, exposição química, obstrução do duto biliar, doença autoimune, obstrução do escoamento do sangue do fígado, distúrbio de vaso sanguíneo e cardíaco, deficiência de α 1-antitripsina, nível de galactose sanguíneo alto, nível de tirosina sanguíneo alto, doença de armazenagem de glicogênio, diabete, má nutrição, Doença de Wilson ou hemocromatose.

23. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 10, caracterizado pelo fato de que a doença é cirrose biliar primária.

24. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 10, caracterizado pelo fato de que a doença é lesão por reperfusão de isquemia hepática.

25. Método para diminuir um nível elevado de uma enzima do fígado, caracterizado pelo fato de que compreende administrar um inibidor de metaloproteinase de matriz, em que o inibidor de metaloproteinase de matriz é selecionado de:



XL784 é um derivado farmaceuticamente aceitável do mesmo.

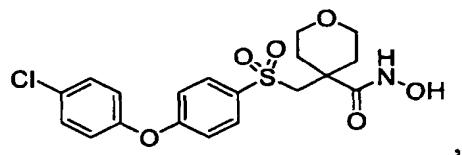
26. Método de acordo com a reivindicação 25, caracterizado

pelo fato de que a enzima do fígado é alanina aminotransferase ou aspartato aminotransferase.

27. Método de acordo com a reivindicação 25 ou 26, caracterizado pelo fato de que o nível elevado de enzima do fígado é diminuído por cerca de 100% a cerca de 1%.

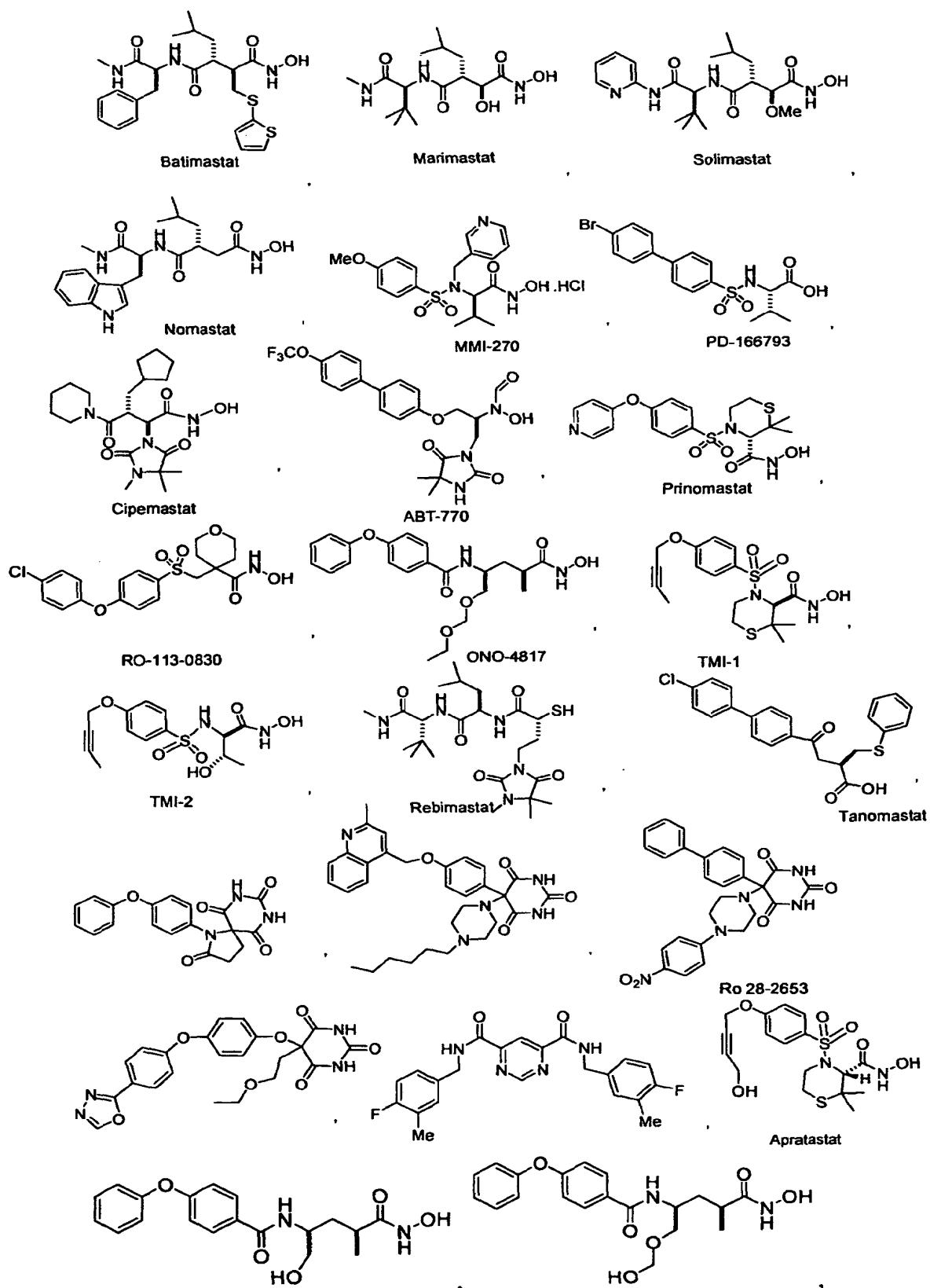
28. Método de acordo com a reivindicação 25 ou 26, caracterizado pelo fato de que o nível elevado de enzima do fígado é diminuído por pelo menos 99%, pelo menos 90%, pelo menos 80%, pelo menos 70%, pelo menos 60%, pelo menos 50%, pelo menos 40%, pelo menos 30%, pelo menos 20%, pelo menos 10%, pelo menos 5%, pelo menos 2% ou pelo menos 1%.

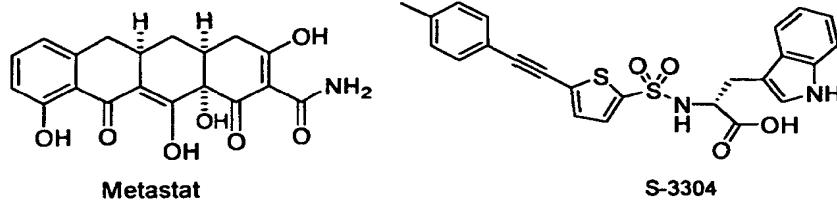
29. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações de 25 a 28, caracterizado pelo fato de que o inibidor de metaloproteinase de matriz é



ou um derivado farmaceuticamente aceitável do mesmo.

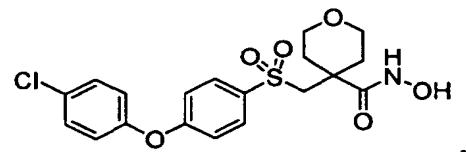
30. Método para inibir uma cascata de sinalização de TNF- α , caracterizado pelo fato de que compreende administrar um inibidor de metaloproteinase de matriz, em que o inibidor de metaloproteinase de matriz é selecionado de:





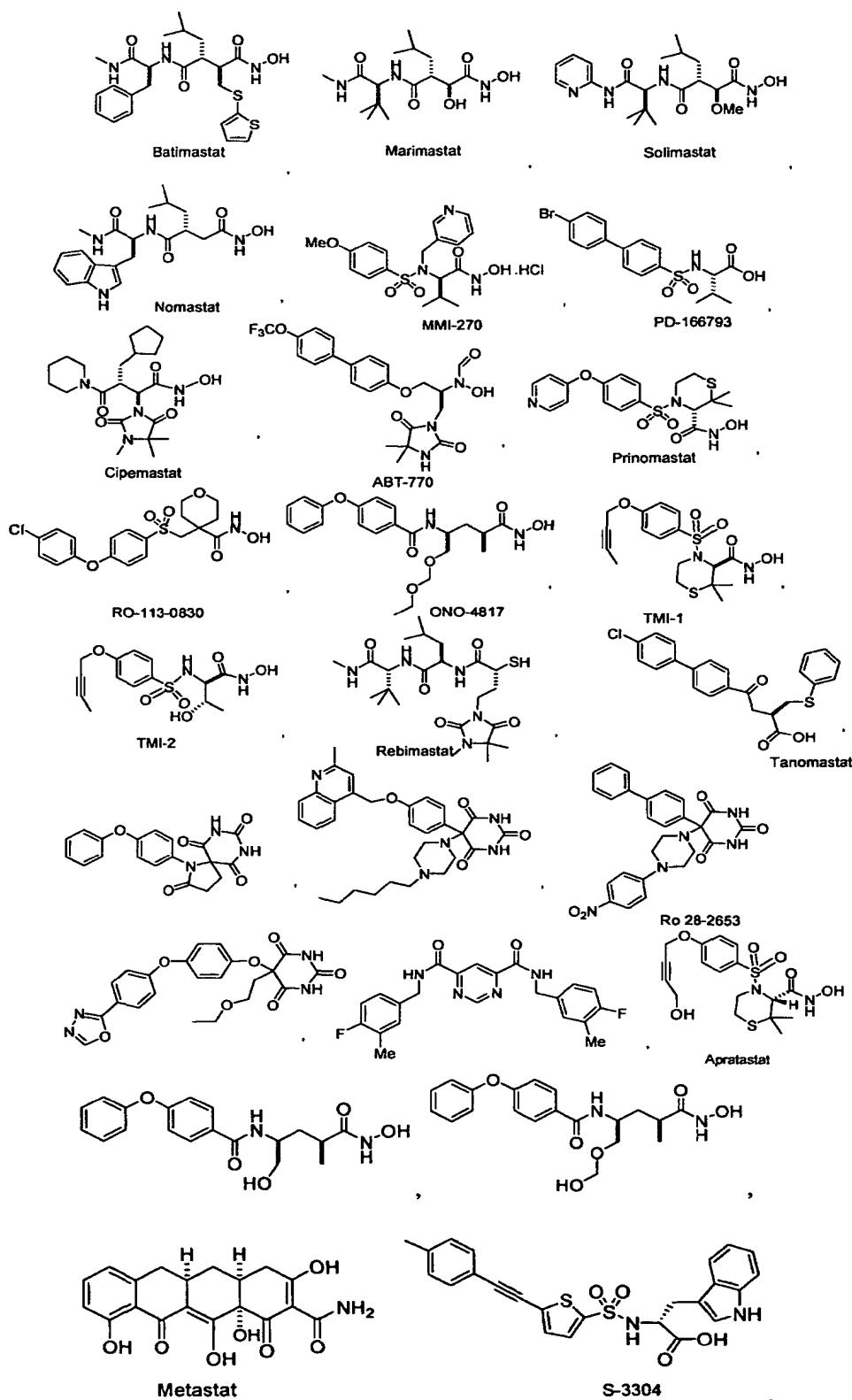
XL784 e um derivado farmaceuticamente aceitável do mesmo.

31. Método de acordo com a reivindicação 30, caracterizado pelo fato de que o inibidor de metaloproteinase de matriz é



ou um derivado farmaceuticamente aceitável do mesmo.

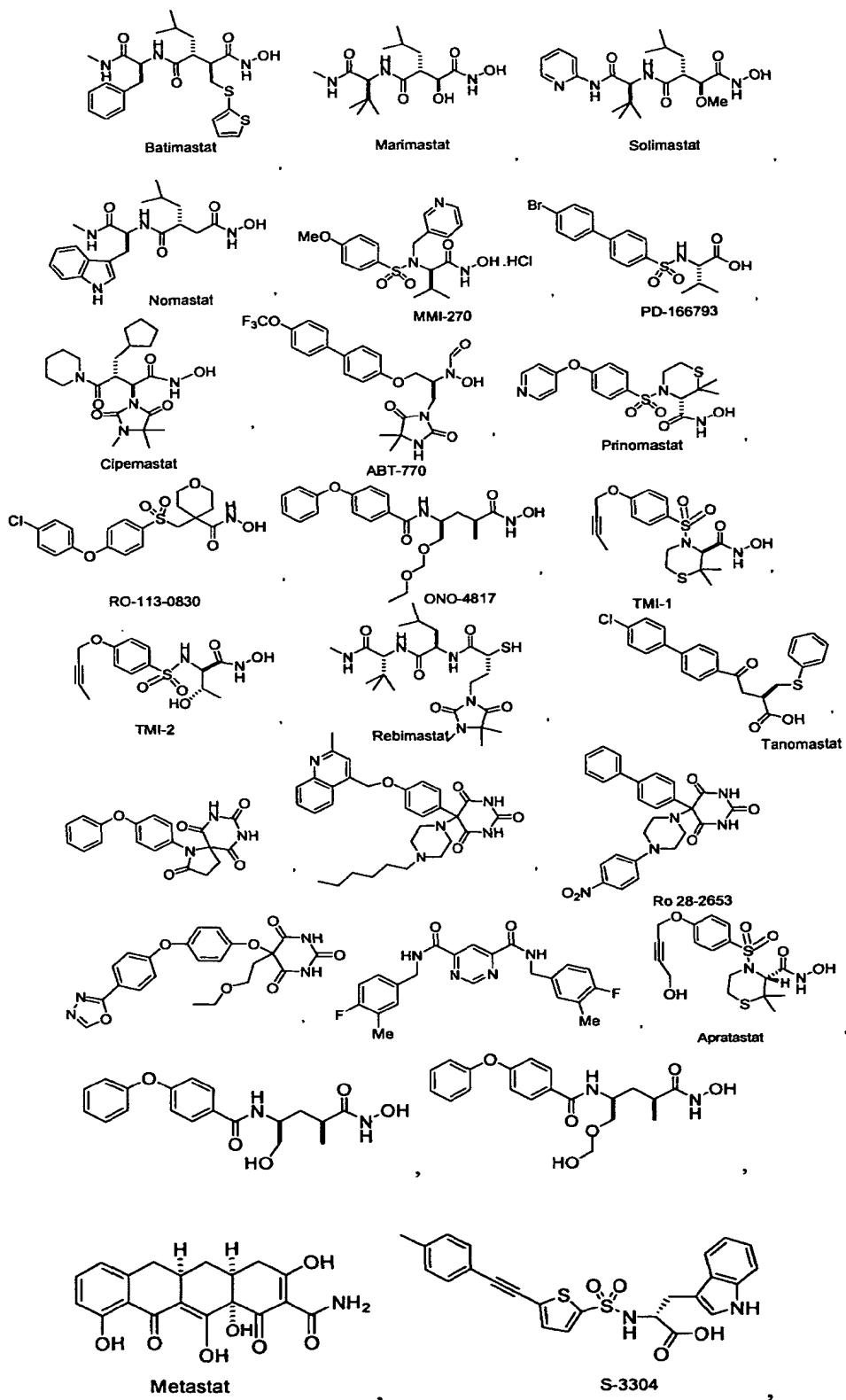
5 32. Método para reduzir um dano ao fígado associado com uma doença do fígado, caracterizado pelo fato de que compreende administrar um inibidor de metaloproteinase de matriz, em que o inibidor de metaloproteinase de matriz é selecionado de:



XL784 é um derivado farmaceuticamente aceitável do mesmo.

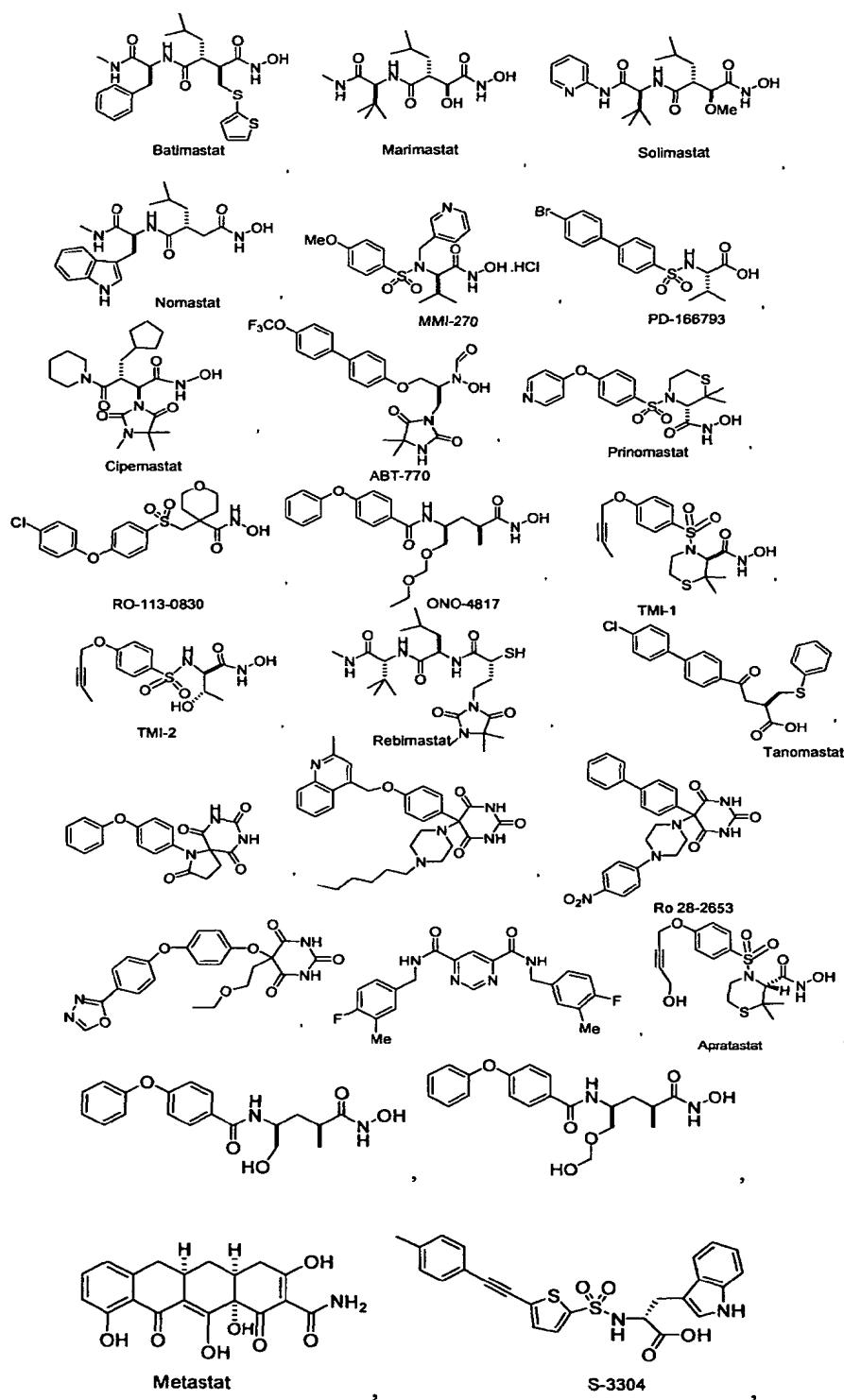
33. Método para inibir uma cascata de sinalização de α -Fas, caracterizado pelo fato de que compreende a administração de um inibidor de

metaloproteinase de matriz, em que o inibidor de metaloproteinase de matriz é selecionado de:



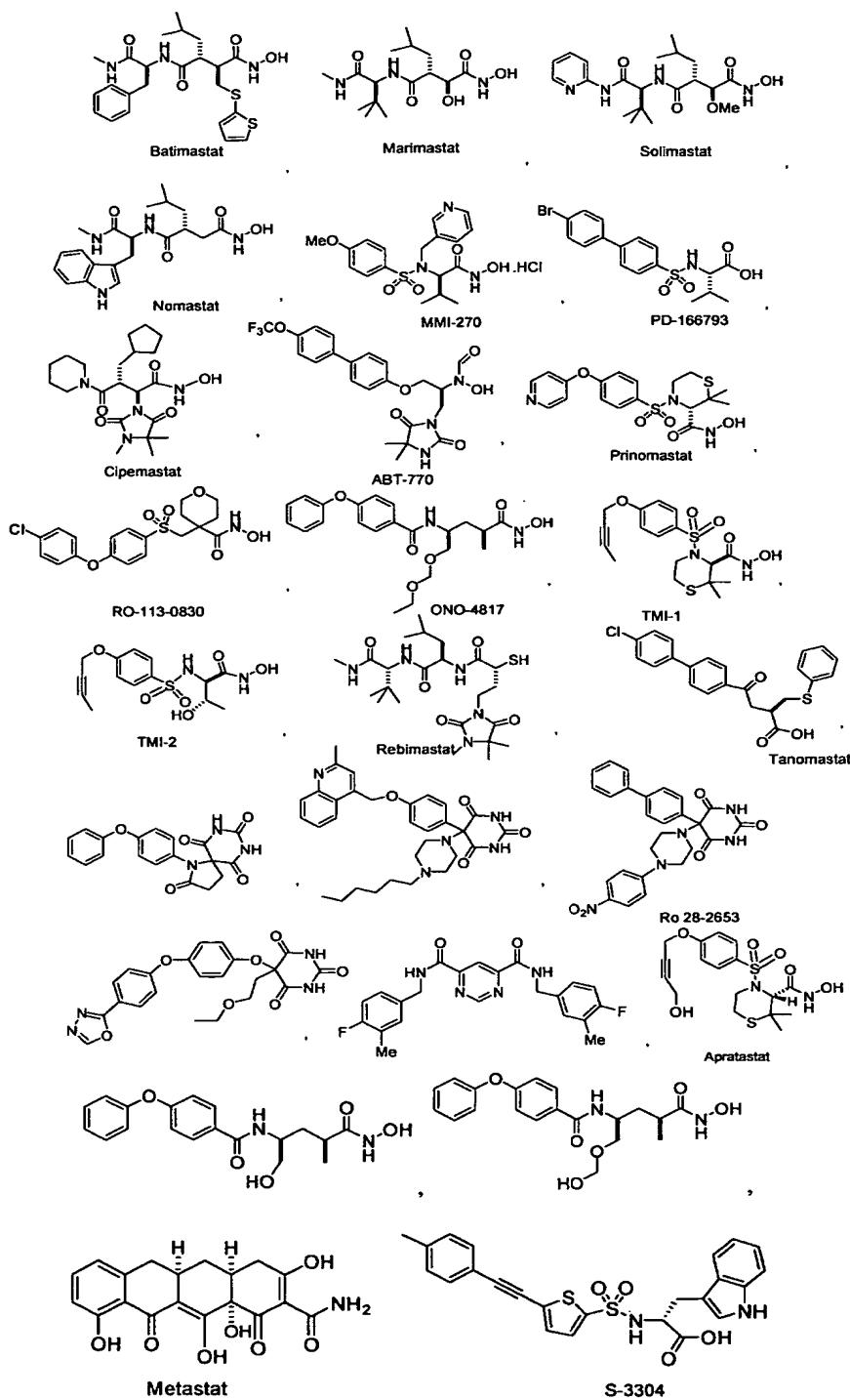
XL784 é um derivado farmaceuticamente aceitável do mesmo.

34. Método para suprimir a apoptose excessiva em uma célula de fígado, caracterizado pelo fato de que compreende administrar um inibidor de metaloproteinase de matriz selecionado de:



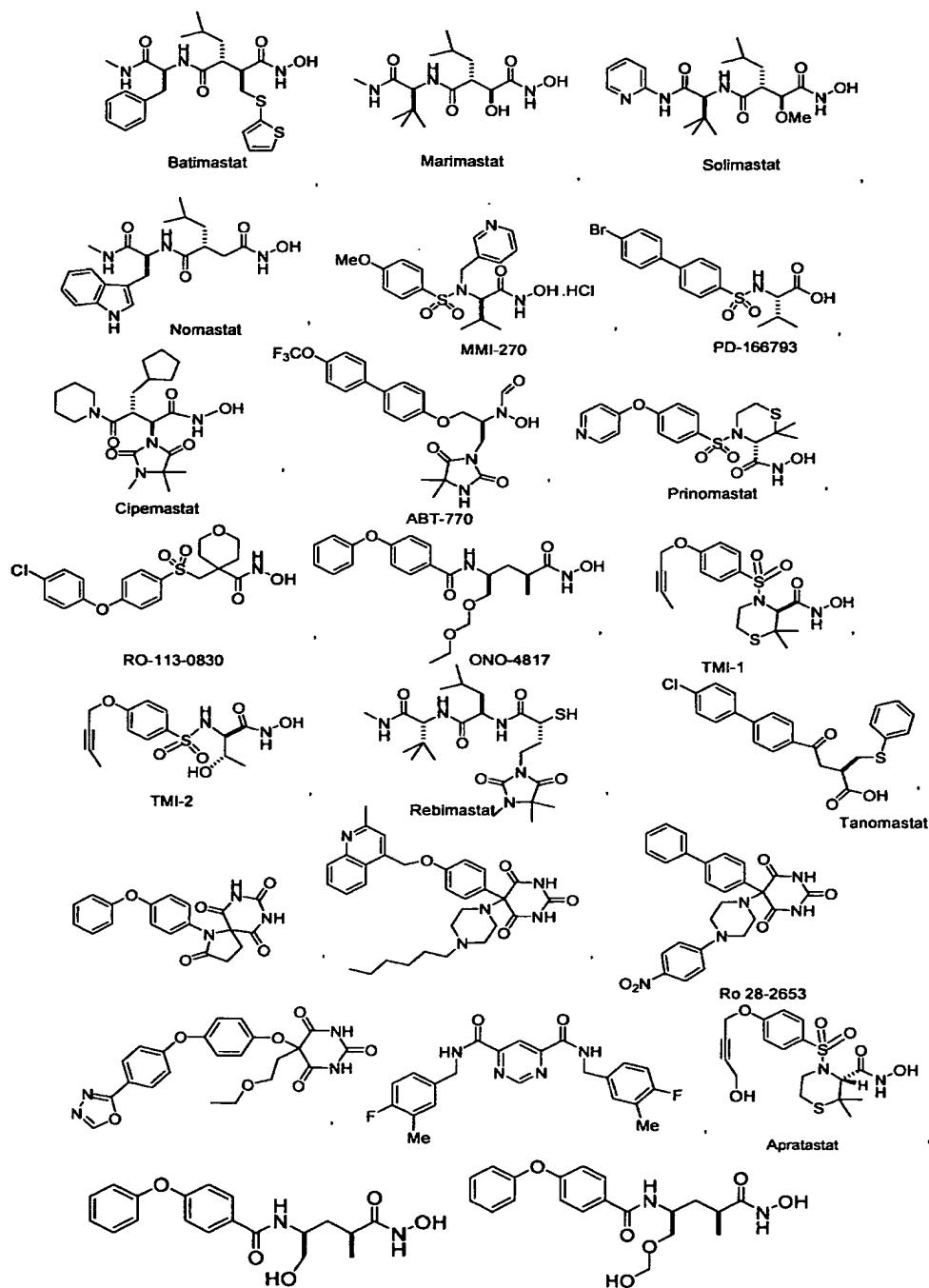
XL784 e um derivado farmaceuticamente aceitável do mesmo.

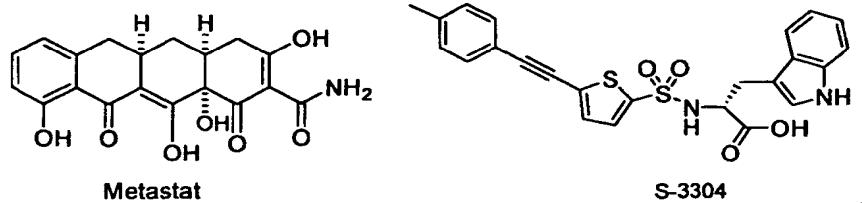
35. Método para inibir a replicação do vírus da hepatite C em uma célula infectada com vírus da hepatite C, caracterizado pelo fato de que compreende administrar um inibidor de metaloproteinase de matriz selecionado de:



XL784 e um derivado farmaceuticamente aceitável do mesmo.

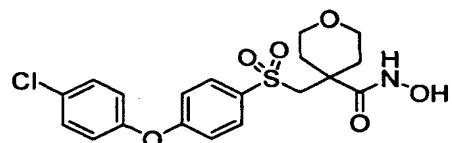
36. Método para inibir a replicação do vírus da hepatite C em um paciente infectado com vírus da hepatite C, caracterizado pelo fato de que compreende administrar ao paciente um inibidor de metaloproteinase de matriz selecionado de:





XL784 é um derivado farmaceuticamente aceitável do mesmo.

37. Método de acordo com as reivindicações 35 ou 36,
caracterizado pelo fato de que o inibidor de metaloproteinase de matriz é



38. Método de acordo com a reivindicação 13, caracterizado
5 pelo fato de que ainda compreende administrar uma quantidade terapeuticamente eficaz de um segundo agente.

39. Método de acordo com a reivindicação 38, caracterizado
pelo fato de que o segundo agente é selecionado de interferon viral anti-hepatite C, ribavirina ou uma combinação dos mesmos.

RESUMO

“MÉTODOS PARA TRATAR UMA DOENÇA DO FÍGADO, PARA DIMINUIR UM NÍVEL ELEVADO DE UMA ENZIMA DO FÍGADO, PARA INIBIR UMA CASCATA DE SINALIZAÇÃO DE TNF-ALFA E 5 UMA CASCATA DE SINALIZAÇÃO DE ALFA-FAZ, PARA REDUZIR UM DANO AO FÍGADO, PARA SUPRIMIR A APOPTOSE EXCESSIVA EM UMA CÉLULA DE FÍGADO, E PARA INIBIR A REPLICAÇÃO DO VÍRUS DA HEPATITE C”

São fornecidos neste métodos para o tratamento de uma 10 doença do figado pela administração de um inibidor de metaloproteinase de matriz. Também são fornecidos métodos para a redução de dano ao fígado associado com uma doença do fígado pela administração do inibidor de metaloproteinase de matriz descrito neste. Ainda são fornecidos métodos para diminuir um nível elevado de enzimas do fígado pela administração do 15 inibidor de metaloproteinase de matriz.