

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 369 440**

51 Int. Cl.:
A61K 31/16 (2006.01)
A61K 31/351 (2006.01)
A61K 31/381 (2006.01)
A61K 31/403 (2006.01)
A61K 31/405 (2006.01)
A61K 31/4402 (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01)
A61P 1/16 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **08726169 .9**
96 Fecha de presentación: **27.02.2008**
97 Número de publicación de la solicitud: **2144604**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **20.01.2010**

54 Título: **MÉTODO PARA EL TRATAMIENTO DE LA HEPATITIS VIRAL DE TIPO C CRÓNICA USANDO RO 113-0830.**

30 Prioridad:
28.02.2007 US 904322 P
26.06.2007 US 937301 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
30.11.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
30.11.2011

73 Titular/es:
CONATUS PHARMACEUTICALS, INC.
4365 EXECUTIVE DRIVE SUITE 200
SAN DIEGO, CA 92121, US

72 Inventor/es:
SPADA, Alfred, P.

74 Agente: **de Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 369 440 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Método para el tratamiento de la hepatitis viral de tipo c crónica usando RO 113-0830.

Campo de la invención

5 Se proporciona en esta invención un inhibidor de metaloproteinasas de la matriz para usar en el tratamiento de la hepatitis viral de tipo C crónica.

Antecedentes de la invención

10 La enfermedad hepática consiste en un daño agudo o crónico al hígado ocasionado habitualmente por infección, lesión, exposición a fármacos o drogas o compuestos tóxicos, alcohol, impurezas de alimentos, y la acumulación anormal de sustancias que existen normalmente en la sangre, un proceso autoinmunitario, o por un defecto genético (tal como la hemocromatosis). Con frecuencia la causa exacta del daño puede no conocerse. La enfermedad hepática puede clasificarse como enfermedad hepática aguda o crónica basándose en la duración de la enfermedad. En la enfermedad hepática aguda, tal como la hepatitis aguda y el fallo hepático agudo (ALF), la historia de la enfermedad no excede de seis meses. Las enfermedades hepáticas de duración más larga son clasificadas como enfermedad hepática crónica.

15 Las enfermedades hepáticas comunes incluyen cirrosis, fibrosis hepática, enfermedad del hígado adiposo no alcohólica (NAFLD), esteatohepatitis no alcohólica (NASH), daño de reperfusión de la isquemia hepática, cirrosis biliar primaria (PBC), y hepatitis que incluyen las hepatitis viral y alcohólica. Las formas más comunes de la hepatitis viral son, respectivamente, las hepatitis B y C (hepatitis por HBV y HCV). La hepatitis crónica puede dar como resultado cirrosis. Las cirrosis ocasionadas por la infección crónica de hepatitis C representa 8.000-12.000 muertes al año en los Estados Unidos, y la infección por HCV es la indicación que conduce al trasplante de hígado.

20 La muerte de células hepáticas mediante un proceso conocido como apoptosis, es común en todas las formas de la enfermedad hepática. La apoptosis de las células hepáticas va unida a la fibrosis hepática y otras enfermedades hepáticas. La prevención de célula hepáticas de apoptosis excesiva constituye un componente importante en el tratamiento de la enfermedad hepática aguda y crónica (véase la publicación de Guicciardi et al., *Gut*, 2005:54, 1024-1033, y de Ghavami et al., *Med. Sci. Monit.*, 2005:11(11): RA337-345).

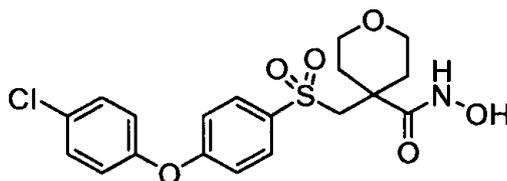
30 La presencia de una enfermedad hepática activa es detectada frecuentemente por la existencia de niveles elevados de enzimas en la sangre. Específicamente, se sabe que niveles en sangre de ALT (alanina aminotransferasa) y de AST (aspartato aminotransferasa), por encima de los intervalos normales aceptados clínicamente, son indicativos de un daño hepático en progreso. La verificación rutinaria de los niveles en sangre de ALT y AST de los pacientes aquejados de enfermedades hepáticas, se utiliza en clínica para medir el progreso de la enfermedad hepática durante el transcurso del tratamiento médico. La disminución de niveles elevados de ALT y AST hasta un intervalo dentro del intervalo normal aceptado, es tomada como evidencia clínica que refleja para los pacientes una disminución de la gravedad del daño hepático en progreso (Kim W.R. et al., *Hepatology*, 2008, impresión preliminar aceptada disponible "on line", acceso en el sitio web del editor 2/20/2008).

35 A la luz del hecho de que las enfermedades hepáticas afectan a una gran población de pacientes en todo el mundo, y de que tiene efectos trágicos en el paciente afectado, permanece una fuerte necesidad de proporcionar nuevos agentes farmacéuticos eficaces para tratar la enfermedad hepática.

40 Se proporciona en esta invención un inhibidor de metaloproteinasas de la matriz de uso en el tratamiento de la hepatitis viral de tipo C crónica. En ciertas realizaciones se proporcionan usos para el tratamiento de la hepatitis C en pacientes que han fallado en la terapia de la hepatitis C. En una realización los usos que se proporcionan en la invención reducen el daño hepático asociado con enfermedades hepáticas crónicas. En una realización los usos proporcionados en esta invención disminuyen los niveles elevados de enzimas hepáticas, tales como los niveles elevados de ALT (alanina aminotransferasa) y AST (aspartato aminotransferasa).

45 En ciertas realizaciones, los usos que aquí se proporcionan son para inhibir la replicación del virus de la hepatitis C (HCV) en una célula infectada con virus de la hepatitis C. En ciertas realizaciones los usos que aquí se proporcionan son para inhibir la replicación del virus de la hepatitis C (HCV) en un paciente infectado con HCV.

El inhibidor de metaloproteinasas de la matriz para los usos proporcionados en esta invención es:



RO-113-0830.

5 También se describen composiciones terapéuticas que contienen cantidades terapéuticamente eficaces de uno o más de los compuestos aquí descritos y un excipiente farmacéuticamente aceptable, en las que las composiciones farmacéuticas son útiles para la prevención, el tratamiento o la mejoría de uno o más de los síntomas de las enfermedades hepáticas.

Se describe, además, un artículo de fabricación que contiene material de acondicionamiento, un compuesto o uno de sus derivados farmacéuticamente aceptable descritos en esta invención, que se usa para el tratamiento, prevención o mejoría de uno o más de los síntomas asociados con una enfermedad hepática, y una etiqueta que indica que el compuesto o su derivado farmacéuticamente aceptable se usa para el tratamiento, prevención o mejoría de uno o más síntomas de una enfermedad hepática.

Definiciones

A menos que se indique de otro modo, todas las expresiones y todos los términos técnicos y científicos que se utilizan en esta memoria poseen el mismo significado que el comúnmente entendido por los expertos en la técnica. Todas las patentes, solicitudes, solicitudes publicadas y otras publicaciones, están incorporadas por referencia en su totalidad. En el caso de que exista una pluralidad de definiciones para un término o una expresión en esta memoria, prevalecen los de esta sección a menos que se establezca de otro modo.

Tal como se usa en esta memoria "sujeto" es un animal, tal como un mamífero, con inclusión de los seres humanos, tal como un paciente.

20 Tal como aquí se usa, "actividad biológica" alude a las actividades *in vivo* de un compuesto o de respuestas fisiológicas que resultan de la administración *in vivo* de un compuesto, una composición u otra mezcla. La actividad biológica, por tanto, engloba efectos terapéuticos y comportamiento farmacocinético de tales compuestos, tales composiciones y tales mezclas. Las actividades biológicas pueden ser observadas en sistemas *in vitro* diseñados para ensayar tales actividades.

25 Tal como aquí se usa, la expresión "derivados farmacéuticamente aceptables de un compuesto" incluye sales, ésteres, acetales, cetales, ortoésteres, hemiacetales, hemicetales, ácidos, bases, solvatos, hidratos o sus profármacos. Tales derivados pueden ser preparados fácilmente por los expertos en esta técnica empleando métodos conocidos de formación de tales derivados. Los compuestos producidos pueden ser administrados a animales o a seres humanos sin efectos tóxicos sustanciales y, o bien, son farmacéuticamente activos, o bien, son profármacos. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen, aun cuando no se limita a ellas, sales de aminas, tales como, pero sin limitar, una N,N'-dibencil-etilendiamina, cloroprocaína, colina, amoniaco, dietanolamina y otras hidroxialquilaminas, etilendiamina, N-metilglucamina, procaína, N-bencilfenetilamina, 1-para-clorobencil-2-pirrolidin-30 -1'-metilbencimidazol, dietilamina y otras alquilaminas, piperazina y tris(hidroximetil)aminometano; sales de metales alcalinos, tales como, pero sin limitar a ellas, sales de litio, potasio y sodio; sales de metales alcalinotérreos, tales como, pero sin limitar a ellas, sales bario, calcio y magnesio; sales de metales de transición tales como, pero sin limitar a ellas, sales de cinc; y sales inorgánicas tales como, pero sin limitar a ellas, hidrogenofosfato sódico y fosfato disódico; e incluyen también, pero sin limitar, sales de ácidos minerales tales como, pero sin limitar, a ellas, cloruros y sulfatos; y sales de ácidos orgánicos tales como, pero sin limitar a ellas, acetatos, lactatos, malatos, tartratos, citratos, ascorbatos, succinatos, butiratos, valeratos, mesilatos, y fumaratos. Los ésteres farmacéuticamente aceptables incluyen, pero sin limitar a ellos, ésteres alquílicos, alquénílicos, alquínílicos, arílicos, 40 aralquílicos y cicloalquílicos de grupos ácidos, que incluyen, pero sin limitar a ellos, ácidos carboxílicos, ácidos fosfóricos, ácidos fosfínicos, ácidos sulfónicos, ácidos sulfínicos y ácidos borónicos. Los solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables, son complejos de un compuesto con una o más moléculas de disolventes o de agua, ó 1 a aproximadamente 100, ó 1 a aproximadamente 10 ó uno a aproximadamente 2, 3 ó 4, moléculas de disolvente o de agua.

45 Tal como se usa en esta memoria, "tratamiento" significa cualquier modo en el que uno o más de los síntomas de una enfermedad o un trastorno son mejorados o alterados beneficiosamente de otro modo. "Tratamiento" engloba también cualquier uso farmacéutico de las composiciones de esta invención, tal como uso para el tratamiento de una enfermedad hepática.

Tal como aquí se usa, "mejoría de los síntomas de un trastorno particular por administración de un compuesto o una composición particular", se refiere a cualquier disminución, tanto si es permanente como temporal, de larga duración o transitoria que pueda atribuirse o asociarse con la administración de la composición.

- 5 Tal como se usa en esta memoria, y a menos que se indique de otro modo, los términos "gobierno", "dirección" y "administración" incluyen la prevención de la recurrencia de la enfermedad o del trastorno especificados, en un paciente que ya ha estado aquejado de la enfermedad o trastorno, y/o prolongar el tiempo en que permanece en remisión un paciente que ha sufrido la enfermedad o el trastorno. Los términos engloban la modulación del umbral, el desarrollo y/o la duración de la enfermedad o del trastorno, o el cambio del modo en que un paciente responde a la enfermedad o el trastorno.
- 10 Ha de entenderse que los compuestos aquí descritos pueden contener centros quirales. Tales centros quirales pueden ser o bien de la configuración (R) o bien de la configuración (S), o pueden ser una de sus mezclas. Así pues, los compuestos aquí descritos pueden ser puros desde el punto de vista de los enantiómeros, o ser mezclas de estereoisómeros o de diastereoisómeros. Por tanto, los expertos en la técnica podrán reconocer que la administración de un compuesto en su forma (R) es equivalente, para compuestos que sufren epimerización *in vivo*,
- 15 a la administración del compuesto en su forma (S).

- Tal como se usa en esta memoria, "sustancialmente puro" significa suficientemente homogéneo, apareciendo exento de impurezas fácilmente detectables, determinadas mediante métodos estándar de análisis, tales como cromatografía en capa fina (TLC), electroforesis en gel, cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) y espectrometría de masas (MS), utilizados por los expertos en la técnica para determinar tal pureza, o
- 20 "suficientemente puro" de modo que una purificación adicional no podría alterar detectablemente las propiedades físicas y químicas de la sustancia, tales como las actividades enzimática y biológica. Métodos de purificación de los compuestos para producir compuestos sustancial y químicamente puros, son conocidos por los expertos en la técnica. Sin embargo, un compuesto sustancial y químicamente puro puede ser una mezcla de estereoisómeros. En tales circunstancias, una purificación posterior podría aumentar la actividad específica del compuesto. Se entiende
- 25 que la presente descripción incluye la totalidad de tales posibles isómeros, así como también sus formas racémicas y ópticamente puras. Pueden prepararse isómeros ópticamente activos (+) y (-), (R) y (S), o (D) y (L), usando sintones quirales o reactivos quirales, o resolverse utilizando técnicas convencionales, tales como HPLC de fase invertida. Cuando los compuestos aquí descritos contienen dobles enlaces olefínicos u otros centros de asimetría geométrica, y a menos que se especifique de otro modo, se entiende que los compuestos incluyen ambos isómeros
- 30 geométricos E y Z. Asimismo, están destinadas a ser incluidas también todas las formas tautómeras.

- En ciertas realizaciones, el compuesto descrito en esta invención es "estereoquímicamente puro". Un compuesto estereoquímicamente puro posee un nivel de pureza estereoquímica que podría ser reconocido como "puro" por los expertos en la técnica. En ciertas realizaciones, "estereoquímicamente puro" designa un compuesto que está
- 35 sustancialmente libre de isómeros alternativos. En realizaciones particulares, el compuesto está 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99,5% ó 99,9%, libre de otros isómeros.

- Tal como aquí se usa, "terapia para una enfermedad hepática" alude a un tratamiento con cualquier medicación conocida y disponible en el mercado, o que ha sido desarrollada para el tratamiento de enfermedades hepáticas. Por ejemplo, "terapia de la hepatitis C" alude al tratamiento del paciente con fármacos de que se dispone en el comercio para el tratamiento del HCV. Varios fármacos que sirven de ejemplo están descritos en la sección de "Terapia de
- 40 Combinación" *infra*.

Tal como se usa en esta invención, "pacientes que han fallado a la terapia" se refiere a la población de pacientes descrita en la Sección 4.3, *infra*, e incluye pacientes que han sido tratados previamente de una enfermedad hepática con cualquiera de los fármacos de que se dispone actualmente en el mercado y que, o bien no han respondido a la terapia, o bien han tenido un alivio temporal de la enfermedad hepática.

- 45 Tal como aquí se emplea "daño hepático" se refiere a un daño agudo o crónico al hígado, causado habitualmente por infección, lesión, exposición a fármacos o drogas, o a compuestos tóxicos, alcohol, impurezas de alimentos, y la acumulación anormal de sustancias normalmente presentes en la sangre, un proceso autoinmunitario, rechazo de injertos relacionados con trasplantes o por un defecto genético (tal como hemocromatosis). El daño al hígado incluye, aun cuando no se limita a ello, inflamación, cicatrices del tejido hepático y fibrosis.
- 50 Tal como aquí se usa, la expresión "en combinación" alude al uso de más de una terapias (por ejemplo, una con MMP e interferón). El uso de la expresión "en combinación" no restringe el orden en que los tratamientos terapéuticos (por ejemplo, con una MMP e interferón) son administrados a un sujeto aquejado de un trastorno. Una primera terapia (por ejemplo, con un inhibidor de MMP) puede ser administrada antes (por ejemplo, 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, 12 semanas antes), al mismo tiempo, o después (por ejemplo, 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 ó 12 semanas después) de la administración de un segundo tratamiento terapéutico (por
- 55 ejemplo, con interferón) a un sujeto con un trastorno.

Tal como aquí se usa, el término “sinérgico” se refiere a una combinación de un inhibidor de MMP y un segundo agente, tal como interferón, que es más eficaz que los efectos aditivos de la administración de los dos compuestos como monoterapias. El efecto sinérgico de una combinación de tratamientos terapéuticos (por ejemplo, una combinación de una MMP y un interferón) permite el uso de dosis menores de una o más de las terapias, y/o una administración menos frecuente de los tratamientos terapéuticos a un paciente con un trastorno. La capacidad de utilizar dosis inferiores de una terapia (por ejemplo, una MMP e interferón) y/o de administrar la terapia menos frecuentemente, reduce la toxicidad asociada con la administración del tratamiento terapéutico, a un sujeto sin reducir la eficacia de la terapia en la prevención o el tratamiento de un trastorno. Además, un efecto sinérgico puede dar por resultado una eficacia mejorada de los agentes para la prevención o el tratamiento de un trastorno. Finalmente, el efecto sinérgico de una combinación de terapias (por ejemplo, una combinación de una MMP y un interferón) puede evitar o reducir efectos secundarios adversos o indeseados asociados con el uso de una terapia aislada.

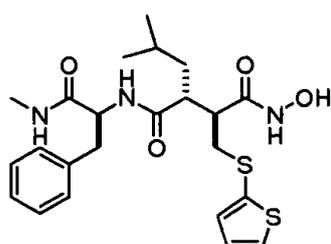
Tal como aquí se usa, las expresiones “otro agente” o “segundo agente” aluden a cualquier agente o cualquier combinación de agentes que puedan usarse para el tratamiento de una enfermedad hepática en combinación con los inhibidores de MMP descritos en esta invención. En ciertas realizaciones, el otro agente o segundo agente es interferón contra el virus de la hepatitis C, un inhibidor de polimerasas contra el virus de la hepatitis C, un inhibidor de proteasas anti- virus de la hepatitis C o una de sus combinaciones.

Como se usa aquí, las expresiones “niveles elevados de enzimas hepáticas” o “niveles aumentados de enzimas hepáticas” se refieren al nivel de enzimas hepáticas en la sangre que están en exceso del intervalo normal, clínicamente aceptado, de enzimas hepáticas en la sangre. Los compuestos proporcionados en esta invención reducen los niveles elevados de enzimas hepáticas a los niveles normales aceptados clínicamente, de enzimas hepáticas en la sangre. Métodos para medir el nivel de enzimas hepáticas son bien conocidos en la técnica (véase, por ejemplo, la publicación de Jeong S. Y. et al. Sandwich ELISA para la medida de la aspartato aminotransferasa citosólica en sueros de pacientes con enfermedades hepáticas, *Clin. Chem.*, 2003; 49(5):826 9 y de Burin des Roziers N. et al., Un ensayo en placas de microtitulación para la medida de la alanina aminotransferasa sérica en donantes de sangre, *Transfusion.*, 1995; 35(4):331 4.

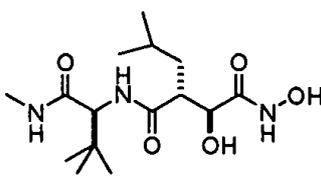
Compuestos de uso

Los compuestos de uso proporcionados en esta invención son inhibidores de metaloproteinasas de la matriz (inhibidores de MMP). Varios inhibidores de MMP han sido descritos en la bibliografía. Ciertos inhibidores de MMP que sirven de ejemplo, de uso en los métodos de esta invención, han sido descritos por Fisher et al., en *Cancer Metastasis Rev.*, (2006) 25: 115-136; Rao en *Current Pharmaceutical Design*, 2005, 11, 295-322 295, Bender et al., en la patente de EE.UU. No. 5.932.595; Watanabe en las patentes de EE.UU. Nos. 6.207.698 y 6.831.178; Levin et al., en la patente de EE.UU. No. 6.225.311; Purder et al., en el documento WO 2007/016390, y Always et al., en *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 291: G1011-G1019, 2006.

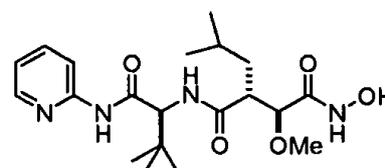
En esta memoria están descritos compuestos seleccionados entre:



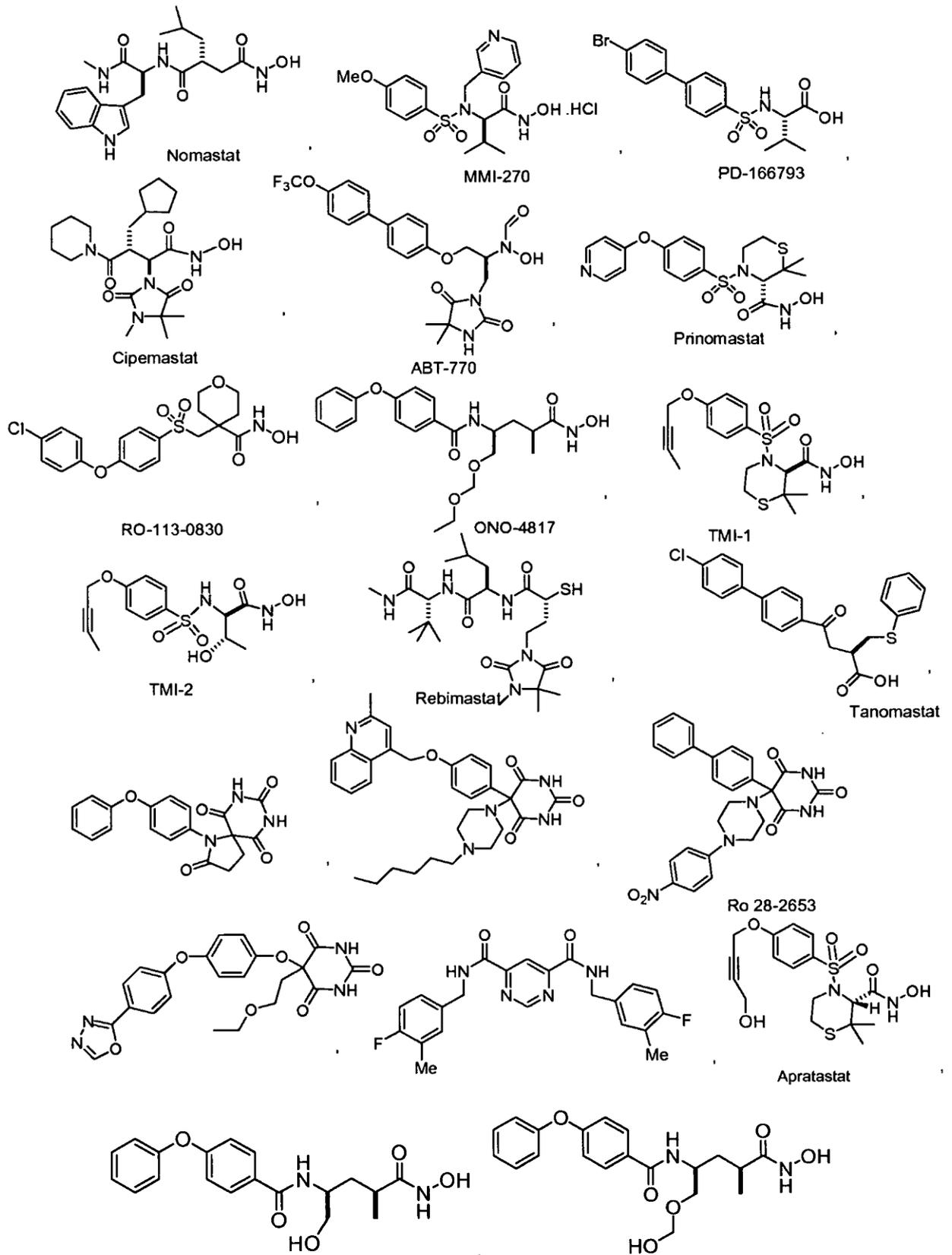
Batimastat

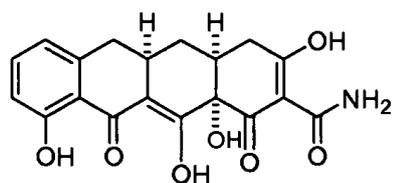


Marimastat

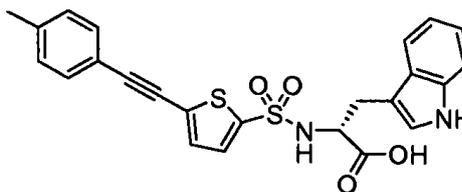


Solimastat





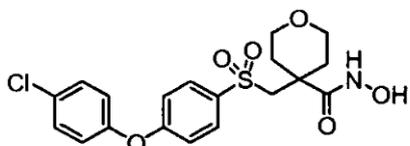
Metastat



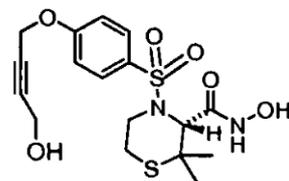
S-3304

XL784 y uno de sus derivados farmacéuticamente aceptable.

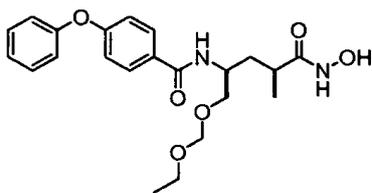
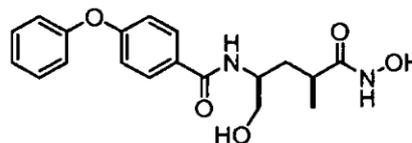
También se describen en estas memoria compuestos seleccionados entre



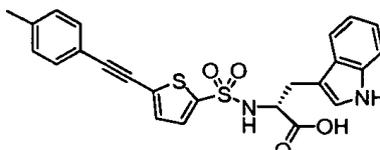
RO-113-0830



Apratastat

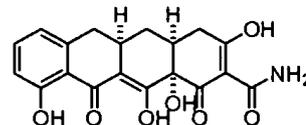


ONO-4817



S-3304

and

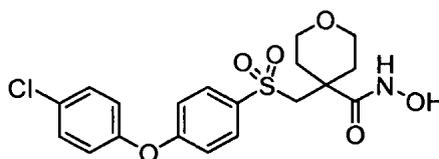


Metastat

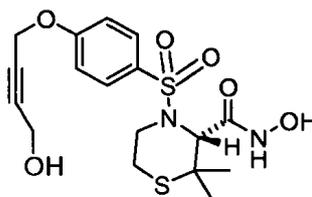
5

o uno de sus derivados farmacéuticamente aceptable.

El compuesto de uso que se proporciona en esta invención es



También se describe en esta memoria el compuesto

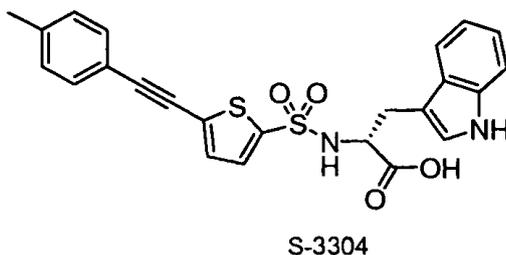


Apratastat

10

o uno de sus derivados farmacéuticamente aceptable

También se describe en esta memoria el compuesto



o uno de sus derivados farmacéuticamente aceptable.

En ciertas realizaciones los compuestos aquí descritos tienen eficacia en modelos de enfermedad hepática aguda después de la administración oral de desde 0,001 –1000 mg/kg. En ciertas realizaciones, los compuestos aquí descritos tienen eficacia en modelos de enfermedad hepática aguda después de la administración oral de desde 0,01-100 mg/kg.

Usos para tratamiento

Los usos proporcionados en esta invención son para el tratamiento de una enfermedad hepática crónica. En una realización, los usos son para reducir el daño hepático asociado con una enfermedad hepática crónica. Sin adherirse a una teoría particular, se piensa que los inhibidores de MMP en los usos aquí provistos, pueden actuar, en parte, inhibiendo la cascada de señalización del TNF- α . Por tanto, en una realización, se proporcionan en esta invención usos para inhibir la cascada de señalización del TNF- α mediante la administración de un compuesto aquí descrito. Además, en esta memoria se describe el tratamiento de una enfermedad hepática aguda y/o crónica. También se describe aquí el tratamiento de una enfermedad hepática aguda.

También se describe en esta memoria una enfermedad hepática que es un trastorno que resulta de una lesión al hígado. Por ejemplo, la lesión al hígado es ocasionada por toxinas, incluyendo el alcohol, algunos fármacos y drogas, impurezas existentes en los alimentos, y la acumulación anormal de sustancias normales en la sangre, o por una infección o por un trastorno autoinmunitario. Con frecuencia la causa exacta del daño es desconocida.

Los usos proporcionados en esta invención son para tratar una enfermedad hepática que es la hepatitis viral de tipo C crónica. También se describe aquí una enfermedad hepática que incluye, aun cuando no se limita a ellas, cirrosis, fibrosis hepática, enfermedad de hígado adiposo no alcohólica (NAFLD), esteatohepatitis no alcohólica (NASH), daño de reperfusión de isquemia hepática, hepatitis, incluyendo las hepatitis viral y alcohólica y la cirrosis biliar primaria. En una realización, la enfermedad hepática se manifiesta por el nivel elevado de enzimas hepáticas (por ejemplo, ALT y AST), evidencia patológica de un daño hepático en progresión como resultado de esteatosis (hígado adiposo), fibrosis, y/o cirrosis. En una realización, NASH se manifiesta por el nivel elevado de enzimas hepáticas (por ejemplo, ALT y AST), evidencia patológica de esteatosis (hígado adiposo), fibrosis y/o cirrosis..

También se describe aquí el tratamiento de hígado adiposo (denominado también esteatosis hepática), que incluye la enfermedad de hígado adiposo no alcohólica. El hígado adiposo se define como una acumulación excesiva de triglicéridos en el interior de las células hepáticas. Por ejemplo, en pacientes con la enfermedad de hígado adiposo no alcohólica, el hígado contiene más que, aproximadamente, 5% del peso total del hígado o más que 30% de células hepáticas de un lóbulo del hígado con depósito de grasa. Las causas más comunes de la enfermedad de hígado adiposo no alcohólica son la obesidad, diabetes y niveles elevados de triglicéridos séricos. Otras causas incluyen desnutrición, trastornos hereditarios del metabolismo tales como las enfermedades de almacenamiento de glucógeno, y de fármacos (tales como corticosteroides, tetraciclina y aspirina). En ciertos casos, el hígado adiposo no produce síntomas. En otros casos, el hígado adiposo da por resultado ictericia (una decoloración amarillenta de la piel y de los blancos de los ojos), náuseas, vómitos, y dolor y blandura abdominal. Los usos aquí descritos son útiles para el tratamiento de uno o más de los síntomas de la enfermedad del hígado adiposo no alcohólica.

El hígado adiposo con inflamación del hígado no causada por el alcohol, es conocido como esteatohepatitis no alcohólica o NASH. La NASH puede ser ocasionada por cualquiera de las causas anteriormente citadas como causas posibles de la enfermedad de hígado adiposo no alcohólica. En esta memoria se describen usos para el tratamiento de la NASH,

Los usos que aquí se proporcionan son para tratar la hepatitis viral de tipo C crónica. También se describen usos para el tratamiento de hepatitis o inflamación del hígado, que incluyen las hepatitis viral y alcohólica. La hepatitis viral puede ser aguda o crónica. En ciertas realizaciones, la hepatitis viral aguda está ocasionada por virus de las hepatitis A,B,C,D o E. En otras realizaciones, la hepatitis viral aguda está ocasionada por virus de la hepatitis B o C. Los usos que aquí se proporcionan son para el tratamiento de la hepatitis viral de tipo C, crónica. Se describe la hepatitis viral crónica ocasionada por el virus de las hepatitis B o C. En ciertas realizaciones, los usos que se proporcionan son para el tratamiento de pacientes aquejados de hepatitis C que han fallado a la terapia para la

hepatitis de tipo C. Métodos de ejemplo de tratamiento de la hepatitis C han sido descritos por Strader et al., en *Hepatology*, 39(4),2004.

5 En ciertas realizaciones, el paciente nunca ha recibido tratamiento terapéutico ni profiláctico de una infección por HCV. En otras realizaciones el paciente ha recibido previamente tratamiento terapéutico o profiláctico de una infección por HCV. Por ejemplo, en ciertas realizaciones el paciente no ha respondido a la terapia de HCV. Como es sabido en la técnica, con la terapia actual con interferón, hasta el 50% ó más de los pacientes infectados por HCV no responden a la terapia. En ciertas realizaciones, el paciente puede ser un paciente que ha recibido tratamiento terapéutico pero continúa aquejado por HCV o uno o más de sus síntomas. En ciertas realizaciones, el paciente puede ser un paciente que ha recibido tratamiento terapéutico pero que ha fallado en conseguir una respuesta sostenida. En ciertas realizaciones, el paciente ha recibido terapia para infección por HCV pero ha fallado en mostrar una disminución de 2 log₁₀ de los niveles de RNA del HCV después de 12 semanas de terapia. Se opina que los pacientes que no han manifestado una reducción de más de 2 log₁₀ en los niveles de RNA del HCV después de 12 semanas de terapia, tienen una probabilidad de 97-100% de no responder a la misma.

15 En ciertas realizaciones, el paciente es un paciente que ha interrumpido la terapia de HCV debido a uno o más acontecimientos adversos asociados con el tratamiento terapéutico. En ciertas realizaciones, el paciente es un paciente en el que no está indicada la terapia actual. Por ejemplo, ciertas terapias para el HCV están asociadas con episodios neuropsiquiátricos. El interferón (IFN)-α más ribavirina está asociado con un alto grado de depresión. Los síntomas depresivos han estado asociados con un resultado peor en numerosos trastornos médicos. La amenaza para la vida o episodios neuropsiquiátricos fatales, que incluyen suicidio, idea suicida y homicida, depresión, recaída de adicción/sobredosis de drogas, y comportamiento agresivo, han ocurrido en pacientes con y sin un trastorno psiquiátrico previo durante la terapia de HCV. La depresión inducida por interferón constituye una limitación para el tratamiento de la hepatitis de tipo C crónica, en especial para pacientes con trastornos psiquiátricos. Efectos secundarios psiquiátricos son comunes con la terapia con interferón y son responsables de aproximadamente 10% a 20% de interrupciones de la terapia actual para infecciones por HCV.

25 Por consiguiente, se proporcionan usos para tratar o prevenir hepatitis C en pacientes en los que el riesgo de acontecimientos neuropsiquiátricos, tales como depresión, contraindica la terapia actual para infecciones por HCV. También se proporcionan usos para tratar o prevenir la hepatitis C en pacientes en los que un acontecimiento neuropsiquiátrico, tal como depresión, o riesgo de tal trastorno, indica la interrupción del tratamiento con la terapia actual del HCV. Además se proporcionan usos para tratar o prevenir la hepatitis C en pacientes en los que un acontecimiento neuropsiquiátrico, tal como depresión, o riesgo de tal, indica disminución de la dosis de la terapia actual del HCV.

35 La terapia corriente está contraindicada también en pacientes que son hipersensibles al interferón o a la ribavirina, o a ambos, o a cualquier otro componente de un preparado farmacéutico para administrar interferón o ribavirina. La terapia actual no está indicada en pacientes con hemoglobinopatías (por ejemplo, talasemia mayor, anemia de células falciformes) ni otros pacientes en riesgo procedente de efectos hematológicos secundarios de la terapia actual. Los efectos hematológicos secundarios comunes incluyen supresión de la médula ósea, neutropenia y trombocitopenia. Además, la ribavirina es tóxica para los glóbulos rojos de la sangre y está asociada con hemolisis. Por tanto, los usos que aquí se proporcionan son útiles en pacientes hipersensibles al interferón o a la ribavirina, o a ambos, en pacientes con una hemoglobinopatía, por ejemplo, pacientes aquejados de talasemia mayor y anemia de células falciformes, y otros pacientes en riesgo procedente de los efectos hematológicos secundarios de la terapia actual.

45 En ciertas realizaciones, el paciente ha recibido terapia del HCV y ha interrumpido la terapia antes de administrar uno de los compuestos aquí proporcionados. En otras realizaciones, el paciente ha recibido terapia y continúa recibiendo tal terapia junto con la administración de uno de los compuestos proporcionados en esta invención. Los compuestos de esta invención pueden ser administrados conjuntamente con otra terapia para el HCV según el criterio de un experto en la técnica. En ciertas realizaciones, los compuestos de esta invención pueden ser administrados conjuntamente con una dosis reducida de la otra terapia para el HCV.

50 En ciertas realizaciones, se proporcionan usos para tratar un paciente que es refractario al tratamiento con interferón. Por ejemplo, en algunas realizaciones, el paciente puede ser un paciente que ha fallado en la respuesta al tratamiento con uno o más agentes seleccionados entre el grupo que consiste en interferón, interferón-α, interferón-α pegilado, interferón más ribavirina, interferón-α más ribavirina e interferón-α pegilado más ribavirina. En algunas realizaciones, el paciente puede ser un paciente que ha respondido mal al tratamiento con uno o más agentes seleccionados entre el grupo que consiste en interferón, interferón-α, interferón-α pegilado, interferón más ribavirina, interferón-α más ribavirina e interferón-α pegilado más ribavirina.

55 En una realización, la infección crónica por HCV se manifiesta por niveles elevados de enzimas hepáticas (por ejemplo, ALT, AST), niveles persistentes (por ejemplo, de más de seis meses) de RNA del HCV, y/o evidencia histológica de daño hepático, fibrosis y/o cirrosis. En una realización, los usos proporcionados en esta invención disminuyen niveles elevados de enzimas hepáticas, tales como los niveles de ALT y AST. Métodos de medida del nivel de enzimas hepáticas son bien conocidos en la técnica (véase, por ejemplo, la publicación de Jeong S.Y. et al., Sandwich ELISA para medir la aspartato aminotransferasa citosólica en sueros de pacientes con enfermedades

hepáticas, *Clin. Chem.*, 2003; 49(5):826 9 y de Burin des Roziers N. et al., Un ensayo en placas de microtitulación para la medida de alanina aminotransferasa sérica en donantes de sangre, *Transfusion*, 1995; 35(4):331 4. En una realización, el nivel elevado de una o más enzimas hepáticas tales como ALT o AST, o la cantidad total de nivel elevado de las enzimas hepáticas anteriores por encima del intervalo normal, es reducido en más que
5 aproximadamente 90% o en más que 95%. En una realización, el nivel elevado de una o más enzimas hepáticas, tal como niveles elevados de ALT o AST, o la cantidad total de enzima hepática elevada, es reducida en al menos 95%, al menos 90%, al menos 80%, al menos 70%, al menos 60%, al menos 50%, al menos 40%, al menos 30%, al menos 20%, al menos 10%, al menos 5%, al menos 2% ó al menos 1%.

En cierta realización, se proporcionan en esta invención usos para tratar pacientes infectados con virus de la hepatitis C y que tienen niveles normales de aminotransferasa sérica. Se ha indicado que hasta el 60% de donantes de sangre por primera vez, infectados con HCV y usuarios de drogas poseen niveles normales de ALT (véase la publicación de Strader et al., en *Hepatology*, 39(4), 2004). En una realización, se considera que una persona tiene niveles normales de ALT cuando se ha identificado que dos o más determinaciones están situadas en el intervalo normal de un laboratorio autorizado durante seis o más meses. Es sabido en la técnica que biopsias de pacientes
10 con valores normales de aminotransferasa han revelado tendencia a fibrosis o cirrosis en 1% a 10% de los casos, y al menos fibrosis portal en una proporción mayor (véase Strader et al., en *Hematology*, 39 (4), 2004). En una realización los compuestos que aquí se proporcionan son útiles para tratar tales pacientes.

En ciertas realizaciones, los usos que aquí se proporcionan son para inhibir la replicación del virus de la hepatitis C (HCV) en una célula infectada con virus de la hepatitis C. En ciertas realizaciones, una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto es una cantidad suficiente para causar una disminución detectable de la replicación del HCV. El compuesto de uso es el RO 113-0830. Métodos para detectar la replicación del HCV son conocidos por los expertos en la técnica e incluyen el análisis de replicación del HCV. Un ensayo ejemplar ha sido descrito por Pietschmann, T. et al., en *J. Virol.* 76, 2002, 4008-4021. En ciertas realizaciones, la replicación del HCV es inhibida
20 al menos 20% aproximadamente, al menos 30% aproximadamente, al menos 40% aproximadamente, al menos 50% aproximadamente, al menos 75% aproximadamente, al menos 90% aproximadamente, o más.

En otro aspecto, los usos que aquí se proporcionan son para inhibir la replicación del HCV en un paciente infectado con virus de la hepatitis C. Los usos implican la etapa de administrar al paciente una cantidad eficaz de un compuesto proporcionado en esta invención. Los usos implican la etapa de administrar al paciente una cantidad eficaz de RO 113-0830.

También se describen usos para el tratamiento de las hepatitis alcohólicas. La hepatitis alcohólica (esteatohepatitis) es una combinación de hígado adiposo, inflamación hepática difusa, y necrosis hepática, en ciertas realizaciones, necrosis focal, todo ello en grados diversos de gravedad.

En una realización, los usos que aquí se proporcionan son para tratar la fibrosis hepática, la hepatitis lobular y/o la necrosis que tiende a la zona periportal de un paciente. La fibrosis hepática consiste en la acumulación excesiva de proteínas de la matriz extracelular que incluyen colágeno, que ocurre en la mayor parte de los tipos de enfermedades hepáticas crónicas. En ciertas realizaciones, una fibrosis hepática avanzada desemboca en cirrosis y fallo hepático. En una realización, los usos que aquí se proporcionan son para reducir el nivel de fibrosis, hepatitis lobular y/o necrosis que tiende a la zona periportal de un paciente. Son bien conocidos en la técnica métodos para medir histologías hepáticas tales como cambios en la extensión de las fibrosis, hepatitis lobular, y necrosis que
35 tiende a la zona periportal. Por ejemplo, varios ensayos no invasivos para la fibrosis hepática están descritos en *Hepatology*, 2006, 43 (2):S113-S120. *Hepatology*, 2007, 45(1):242-249 describe la medida y el tratamiento de la fibrosis hepática. Wright M. et al., describen la medida y determinantes de la historia natural de las fibrosis hepáticas en la infección por virus de la hepatitis C: un estudio en corte transversal y longitudinal en *Gut*. 2003; 52 (4):574 9. En los usos que aquí se proporcionan, la fibrosis hepática está ocasionada por hepatitis. También se describe la fibrosis hepática ocasionada por exposición a compuestos químicos, obstrucción de los conductos biliares, enfermedad autoinmunitaria, obstrucción del flujo de sangre desde el hígado, alteraciones cardíacas y de los vasos sanguíneos, deficiencia de α 1-antitripsina, nivel elevado de galactosa en sangre, nivel elevado de tirosina en sangre, enfermedad de almacenamiento de glucógeno, diabetes, desnutrición, la Enfermedad de Wilson o hemocromatosis.

En una realización, el nivel de fibrosis, que es la formación de tejido fibroso, degeneración fibroide o fibrosa, es reducido en más que 90% aproximadamente. En una realización, el nivel de fibrosis es reducido en al menos 90%, al menos 80%, al menos 70%, al menos 60%, al menos 50%, al menos 40%, al menos 30%, al menos 20%, al menos 10%, al menos 5% o al menos 2%.

En una realización, los compuestos que aquí se proporcionan reducen el nivel de fibrogénesis. La fibrogénesis hepática es el proceso que conduce al depósito en el hígado de un exceso de componentes de la matriz extracelular que se conoce como fibrosis. Se ha observado en diversas condiciones tales como las hepatitis virales de tipo B y C crónicas, la enfermedad hepática alcohólica, la enfermedad hepática inducida por fármacos o drogas, las hemocromatosis, las hepatitis autoinmunitarias, la enfermedad de Wilson, la cirrosis biliar primaria, la colangitis esclerosante, la esquistosomiasis hepática y otras enfermedades. En una realización el nivel de fibrogénesis es
55 reducido en más que 90% aproximadamente. En una realización, el nivel de fibrogénesis es reducido en 90% al

menos, 80% al menos, 70% al menos, 60% al menos, 50% al menos, 40% al menos, 30% al menos, 20% al menos, 10% al menos, 5% al menos o 2% al menos.

5 En una realización, el nivel de hepatitis lobular en la que también están presentes focos de células inflamatorias en los sinusoides del lóbulo, es reducido en más de 99% ó 95%, aproximadamente. En otra realización el nivel de hepatitis lobular es reducido en 90% al menos, 80% al menos, 70% al menos, 60% al menos, 50% al menos, 40% al menos, 30% al menos, 20% al menos, 10% al menos, 5% al menos, 2% al menos ó 1% al menos. Todavía, en otra realización, el nivel de necrosis que tiende a la zona periportal es reducido en más de 90% aproximadamente. Todavía en otra realización, el nivel de necrosis que tiende a la zona periportal es reducido en 90% al menos, 80% al menos, 70% al menos, 60% al menos, 50% al menos, 40% al menos, 30% al menos, 20% al menos, 10% al menos, 10
5% al menos, 2% al menos o 1% al menos.

15 En una realización, los usos que aquí se proporcionan son para tratar cirrosis. En ciertas realizaciones, los síntomas de las cirrosis incluyen, aun cuando no se limita a ellos, hipertensión portal, función nerviosa anormal, ascitis (acumulación de fluido en la cavidad abdominal), agrandamiento de mamas del hombre, tos o vómitos de sangre, curvatura de los dedos (contractura Dupuytren de las palmas), cálculos biliares, pérdida de cabello, prurito, ictericia, fallo renal, encefalopatía hepática, pérdida muscular, mal apetito, enrojecimiento de las palmas, agrandamiento de la glándula salivar en las mejillas, contracción de los testículos, venas aracnoideas pequeñas de la piel, debilidad, pérdida de peso, angiomas aracnoideos (una arteriola central desde la que irradian numerosos vasos pequeños que se ramifican), encefalopatía y asterixis) (temblor de aleteo). Los síntomas de las cirrosis varían, dependiendo de la gravedad y de los individuos. En ciertas realizaciones, las cirrosis leves pueden no poner de manifiesto síntoma
20 alguno en absoluto.

25 En los usos que aquí se proporcionan, la causa de las cirrosis es la hepatitis C. Otras causas de cirrosis descritas incluyen, el uso de ciertos fármacos, la exposición a compuestos químicos, la obstrucción de los conductos biliares, enfermedades autoinmunitarias, la obstrucción del flujo sanguíneo que parte del hígado (es decir, el síndrome de Budd-Chiari), trastornos cardiacos y de los vasos sanguíneos, la deficiencia de la alfa1-antitripsina, niveles elevados de galactosa en la sangre, niveles elevados de tirosina en la sangre, enfermedad de almacenamiento del glucógeno, diabetes, desnutrición, acumulación hereditaria de demasiado cobre (enfermedad de Wilson) o hierro (hemocromatosis) Otra causa descrita de las cirrosis es el abuso de alcohol.

30 En una realización, los usos que aquí se proporcionan son para reducir el nivel de cirrosis. En una realización, la cirrosis está caracterizada patológicamente por pérdida de la estructura microscópica lobular normal, con fibrosis t regeneración nodular. Son bien conocidos en la técnica métodos para medir la extensión de las cirrosis. En una realización, el nivel de las cirrosis es reducido en 5%-100%, aproximadamente. En una realización el nivel de cirrosis del paciente es reducido en 5% al menos, 10% al menos, 15% al menos, 20% al menos, 25% al menos, 30% al menos, 35% al menos, 40% al menos, 45% al menos, 50% al menos, 55% al menos, 60% al menos, 65% al menos, 70% al menos, 75% al menos, 80% al menos, 85% al menos, 90% al menos, 95% al menos ó 100%.

35 En ciertas realizaciones, los usos para el tratamiento de las cirrosis llevan consigo la administración de un inhibidor de MMP proporcionado en esta invención.

40 También se describe usos para el tratamiento de la cirrosis biliar primaria (PBC). La cirrosis biliar primaria comienza con la inflamación de los conductos biliares del interior del hígado. La inflamación bloquea el flujo de bilis hacia el exterior del hígado y; por tanto, la bilis permanece en las células hepáticas o se derrama en la corriente sanguínea. A medida que la inflamación se extiende desde los conductos biliares hacia el resto del hígado, se desarrolla a través del hígado un tejido cicatrizal de forma reticular. Se describen usos para el tratamiento de las PBC en mujeres de 35 a 60 años. La PBC puede ser causada por un trastorno autoinmunitario. La cirrosis biliar primaria puede ocurrir en asociación con artritis reumatoide, escleroderma, o tiroiditis autoinmunitaria. Los usos que aquí se describen son útiles para tratar uno o más de los síntomas de la cirrosis biliar primaria.

45 También se describen usos para el tratamiento del daño de reperusión de la isquémica hepática. La isquemia puede ocurrir en el hígado debido a diversos estados patológicos, tales como el trasplante de hígado, el choque cardiogénico o hemodinámico, y la resección del hígado debida a lesiones o tumores. Cuando se restablece la circulación sanguínea (reperusión). el rápido aumento de la concentración de oxígeno conduce a la producción de especies que reaccionan con el oxígeno, lo que a su vez causa un daño generalizado de las células hepáticas (tanto necrosis como apoptosis) dando como resultado daño de reperusión isquémica (IR) en el hígado. Los usos descritos para el tratamiento del daño de reperusión de isquemia hepática puede implicar la administración de un inhibidor de MMP descrito en esta invención, con la condición de que el inhibidor de MMP sea distinto del ONO-4817. Por ejemplo, los usos descritos para el tratamiento del daño de reperusión de isquemia hepática puede implicar la administración de RO-113-0830.

55 Como es conocido por los expertos en la técnica, la apoptosis excesiva de las células hepáticas está asociado con la fibrosis hepática y otras enfermedades del hígado. Por tanto, la prevención o supresión de la apoptosis excesiva de las células hepáticas es un componente importante en el tratamiento de la enfermedad hepática aguda y crónica. La apoptosis tiene lugar principalmente mediante un camino de doble señalización; un camino extrínseco de muerte mediado por un receptor, o un camino intrínseco mediado por mitocondrias. El camino extrínseco tiene origen en la

membrana plasmática después del compromiso de una familia de receptores de citoquinas denominados receptores mortales (death receptors) (tales como el receptor 1 del factor de la necrosis tumoral (TNF-R1), Fas/CD95 y los receptores 1 y 2 de ligandos inductor de la apoptosis relacionado con el factor de la necrosis tumoral (TRAIL-R1 y TRAIL-R2) por sus ligandos afines (ligando de TNF, ligando de Fas (FasL)/CD95L, TRAIL). Véanse las publicaciones de Guicciardi et al en *Gut*, 2005: 54, 1024-1033, y de Ghavami et al., en *Med. Sci. Monit.*, 2005: 11(11): RA337-345. En ciertas realizaciones los inhibidores de MMP proporcionados en esta invención bloquean el daño de las células hepáticas evitando o suprimiendo la apoptosis. En ciertas realizaciones, los compuestos que aquí se proporcionan inhiben una cascada de señalización de α -Fas. En ciertas realizaciones, los compuestos que aquí se proporcionan inhiben una cascada de señalización iniciada por TNF- α . Sin adherirse a una teoría particular, se piensa que en ciertas realizaciones la prevención o supresión de la apoptosis excesiva de las células hepáticas por compuestos proporcionados en esta invención, contribuye a reducir el daño hepático asociado con la enfermedad hepática aguda y/o crónica.

Preparación de los compuestos

Los compuestos de uso aquí descritos pueden prepararse empleando procedimientos rutinarios de síntesis, que incluyen los procedimientos descritos por Bender et al., en la patente de EE.UU. No. 5.932.595 y por Watanabe en las patentes de EE.UU. Nos. 6.207.698 y 6.831.178. Un método de preparación de RO-113-0830, que sirve de ejemplo, está descrito en el Ejemplo 1.

Formulación de composiciones farmacéuticas

Las composiciones farmacéuticas que se describen en esta memoria contienen cantidades terapéuticamente eficaces de uno o más de los compuestos que aquí se describen, que son útiles para la prevención, tratamiento o mejoría de uno o más de los síntomas de enfermedades hepáticas, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

Los compuestos son formulados en forma de preparados farmacéuticos adecuados tales como soluciones, suspensiones, comprimidos, comprimidos dispersables, píldoras, cápsulas, polvos, formulaciones de cesión prolongada o elixires, para administración oral, o en forma de soluciones o suspensiones estériles, para administración parenteral, así como para la preparación de parches transdérmicos y de inhaladores de polvos secos. Por ejemplo, los compuestos descritos son formulados en composiciones farmacéuticas utilizando técnicas y procedimientos operatorios bien conocidos en la técnica (véase, por ejemplo, la publicación Remington's Pharmaceutical Sciences. 20ª edición, Mack Publishing, Easton PA (2000)).

En las composiciones concentraciones eficaces de uno o más compuestos o derivados farmacéuticamente aceptables se mezcla(n) con un excipiente o vehículo farmacéuticamente adecuado. Los compuestos pueden ser derivatizados formando las sales, ésteres, ácidos, bases, solvatos, hidratos o profármacos correspondientes, antes de establecer la formulación, según se ha descrito anteriormente. Las concentraciones de los compuestos en las composiciones son eficaces para distribuir una cantidad, al administrar, que trata, evita o mejora uno o más de los síntomas de enfermedades hepáticas.

Las composiciones pueden formularse para administrar como una dosis única. Para formular una composición, la fracción de peso del compuesto se disuelve, suspende, dispersa o se mezcla de otro modo con el vehículo seleccionado en una concentración eficaz tal que el estado tratado se alivie o mejore. Los excipientes o vehículos farmacéuticos adecuados para administrar los compuestos que se proporcionan en esta invención incluyen cualquiera de los excipientes conocidos por los expertos en la técnica como adecuados para el modo particular de administración.

Además, los compuestos pueden ser formulados como el único ingrediente farmacéuticamente activo de la composición o puede mezclarse con otros ingredientes activos. Suspensiones de liposomas, con inclusión de liposomas dirigidos a tejidos como objetivos, tales como liposomas dirigidas a tumores, también pueden ser adecuadas como vehículos farmacéuticamente aceptables. Estos liposomas pueden prepararse según métodos conocidos por los expertos en la técnica. Por ejemplo, pueden prepararse formulaciones de liposomas como se conoce en la técnica. En breve, pueden formarse liposomas tales como vesículas de muchas laminillas (MLV's) por desecación de la fosfatidilcolina de huevo y la fosfatidilcolina de cerebro (relación molar 7:3) en un matraz. Se añade una disolución de uno de los compuestos que se proporciona en esta invención en el seno de solución salina tamponada con fosfato (PBS) que carece de cationes divalentes, y se agita fuertemente el matraz hasta que se dispersa la película de lípido. Las vesículas resultantes se lavan para retirar el compuesto sin encapsular, se aglomera en glóbulos por centrifugación y después se vuelven a suspender en PBS.

El compuesto activo está incluido en el excipiente farmacéuticamente aceptable en una cantidad suficiente para ejercer un efecto útil desde el punto de vista terapéutico, en ausencia de efectos secundarios indeseables para el paciente tratado. La concentración terapéuticamente eficaz puede determinarse empíricamente ensayando los compuestos en sistemas *in vitro* e *in vivo* conocidos en la técnica, y extrapolarse luego desde ellos para establecer las dosificaciones a los seres humanos.

La concentración de compuesto activo en la composición farmacéutica dependerá de las velocidades de absorción inactivación y excreción del compuesto activo, de las características fisicoquímicas del compuesto, del plan de

dosificación, y de la cantidad administrada, así como de otros factores conocidos por los expertos en la técnica. Por ejemplo, la cantidad distribuida es suficiente para mejorar uno o más de los síntomas de las enfermedades hepáticas.

5 Por ejemplo, una dosis terapéuticamente eficaz debe producir una concentración sérica de ingrediente activo de desde aproximadamente 0,1 ng/ml hasta aproximadamente 50-100 µg/ml. Las composiciones farmacéuticas, en ciertas realizaciones, deben proporcionar una dosis de desde aproximadamente 0,001 mg hasta aproximadamente 2000 mg de compuesto por kilo de peso, por día. Se preparan formas farmacéuticas unitarias de dosificación proporcionando desde aproximadamente 1 mg hasta aproximadamente 1000 mg y desde aproximadamente 10 hasta aproximadamente 500 mg del ingrediente activo esencial o una mezcla de ingredientes esenciales por forma farmacéutica unitaria.

10 El ingrediente activo puede administrarse de un vez o puede dividirse en varias dosis menores para administrar a intervalos de tiempo. Ha de comprenderse que la dosis precisa y la duración del tratamiento es función de la enfermedad que está siendo tratada y puede determinarse empíricamente usando protocolos de ensayo conocidos o por extrapolación de resultados de ensayos *in vivo* o *in vitro*. Ha de apreciarse que los valores de las concentraciones y de las dosis pueden variar también con la gravedad del estado que haya de aliviarse. Ha de entenderse, además, que para un paciente particular, los regímenes específicos de dosificación deben ser ajustados a lo largo del tiempo según la necesidad del individuo y del criterio profesional de la persona que administra o supervisa la administración de las composiciones, y que los intervalos de concentraciones establecidos en esta memoria son solo a título de ejemplo y no están destinados a limitar el alcance o la práctica de las composiciones reivindicadas.

15 Los derivados farmacéuticamente aceptables incluyen ácidos, bases, sales, ésteres, hidratos, solvatos y formas de profármacos. El derivado se selecciona de modo que sus propiedades farmacocinéticas sean superiores a las del correspondiente compuesto neutro.

20 Por tanto, concentraciones o cantidades eficaces de uno o más de los compuestos aquí descritos o sus derivados farmacéuticamente aceptables, se mezclan con un excipiente o vehículo farmacéutico adecuado para administración sistémica, tópica o local, para formar las composiciones farmacéuticas. Los compuestos son incluidos en una cantidad eficaz para mejorar uno o más síntomas de las enfermedades hepáticas, o para tratarlas o evitarlas. La concentración de compuesto activo en la composición dependerá de las velocidades de absorción, inactivación y excreción del compuesto activo, el plan de dosificación, la cantidad administrada, la formulación particular y también de otros factores conocidos por los expertos en la técnica.

25 Las composiciones están destinadas a ser administradas por una vía adecuada, que incluyen las vías oral, parenteral, rectal, tópica y local. Para la administración oral pueden emplearse cápsulas y comprimidos. Las composiciones están en forma líquida, semilíquida o sólida y se formulan de un modo adecuado para cada vía de administración. En una realización, los modos de administración incluyen los modos de administración parenteral y oral. En ciertas realizaciones se contempla la administración oral.

30 Las soluciones o suspensiones empleadas para aplicación parenteral, intradérmica, subcutánea o tópica, pueden incluir cualquiera de los componentes que siguen: un diluyente estéril tal como agua para inyección, solución salina, aceite fijo, polietilenglicol, glicerina, propilenglicol, dimetilacetamida u otro disolvente sintético; agentes antimicrobianos tales como el alcohol bencílico y metilparabenos; antioxidantes tales como ácido ascórbico y bisulfito sódico; agentes quelantes, tales como el ácido etilendiaminotetraacético (EDTA); tampones tales como acetatos, citratos y fosfatos; y agentes para el ajuste de la ionicidad tales como cloruro sódico o dextrosa. Las preparaciones parenterales pueden incluirse en ampollas, jeringuillas desechables o viales de una sola dosis o de varias dosis, de vidrio, plástico u otro material adecuado.

35 En los casos en que los compuestos manifiestan una solubilidad insuficiente, pueden utilizarse métodos para solubilizar los compuestos. Tales métodos son conocidos por los expertos en la técnica e incluyen, aun cuando no se limita a ellos, el uso de disolventes complementarios, tales como sulfóxido de dimetilo (DMSO), el uso de tensoactivos tales como los TWEEN®, o disolución en una solución acuosa de bicarbonato sódico.

40 Al mezclar o adicionar el compuesto o compuestos, la mezcla que resulta puede ser una disolución una suspensión, una emulsión o semejante. La forma de la mezcla que resulta depende de varios factores que incluyen el modo de administración pretendido y la solubilidad del compuesto en el excipiente o el vehículo seleccionado. La concentración eficaz es suficiente para mejorar los síntomas de la enfermedad, trastorno o estado tratado, y puede determinarse empíricamente.

45 Las composiciones farmacéuticas pueden ser para administrar a seres humanos y animales, en formas farmacéuticas de dosis unitarias tales como comprimidos, cápsulas, píldoras, polvos, gránulos, disoluciones o suspensiones parenterales estériles, y soluciones o suspensiones orales, así como emulsiones de aceite en agua que contengan cantidades adecuadas de los compuestos o sus derivados farmacéuticamente aceptables. Los compuestos farmacéutica y terapéuticamente activos y sus derivados, se formulan y administran en formas farmacéuticas de dosis unitarias o en formas farmacéuticas de dosis múltiples. Las formas de dosis unitarias tal

como se usan en esta invención, aluden a unidades físicamente discretas adecuadas para pacientes humanos y animales y están acondicionadas individualmente según se conoce en la técnica. Cada dosis unitaria contiene una cantidad del compuesto terapéuticamente activo determinada previamente, suficiente para producir el efecto terapéutico deseado, en asociación con el excipiente, vehículo o diluyente farmacéutico requerido. Como ejemplos de formas farmacéuticas de dosis unitarias se incluyen ampollas y jeringuillas y comprimidos o cápsulas acondicionados individualmente. Las formas de dosis unitarias pueden administrarse en fracciones o sus múltiplos. Una forma farmacéutica de dosis múltiples consiste en una pluralidad de formas farmacéuticas de dosis unitarias idénticas, acondicionadas en un envase único para ser administrada en forma de dosis unitarias segregadas. Como ejemplos de formas farmacéuticas de dosis múltiples se incluyen viales, frascos de comprimidos o cápsulas, o frascos de volumen variable (hasta de varios Litros). Por consiguiente, una forma farmacéutica de dosis múltiples es un múltiplo de dosis unitarios que no se segregan al envasar.

También pueden obtenerse preparados de cesión prolongada. Como ejemplos de preparados de cesión prolongada se incluyen matrices semipermeables de polímeros hidrófobos sólidos que contienen el compuesto que aquí se proporciona, cuyas matrices están en la forma de artículos configurados, por ejemplo, películas o microcápsulas. Como ejemplos de matrices de cesión prolongada se incluyen poliésteres, hidrogeles (por ejemplo, poli(metacrilato de 2-hidroxietilo), o poli(alcohol vinílico), polilactidas, copolímeros de ácido L-glutámico y L-glutamato de etilo, copolímeros de etileno-acetato de vinilo no degradables, copolímeros de ácido láctico-ácido glicólico degradables tales como LUPRON DEPOT™ (microesferas inyectables compuestas de un copolímero de ácido láctico-ácido glicólico y acetato de leuprolida), y poli-D-(-)ácido 3-hidroxi-butírico. Si bien los copolímeros tales como etileno-acetato de vinilo y ácido láctico-ácido glicólico permiten una cesión de moléculas durante más de 100 días, ciertos hidrogeles liberan proteínas durante períodos de tiempo más cortos. Cuando permanecen en el cuerpo durante largo tiempo compuestos encapsulados, estos pueden desnaturalizarse o agregarse como resultado de exposición a la humedad a 37°C, dando por resultado pérdida de actividad biológica y posibles cambios de su estructura. Pueden idearse estrategias razonables de estabilización dependiendo del mecanismo de acción implicado. Por ejemplo, si se ha descubierto que el mecanismo de agregación es una formación intermolecular de S—S por intercambio de tio-disulfuros, puede conseguirse estabilización modificando restos sulfhidrilo, liofilizando soluciones ácidas, regulando el contenido de humedad, usando aditivos apropiados y desarrollando composiciones específicas de matrices poliméricas.

Pueden prepararse formas farmacéuticas o composiciones de dosificación que contengan el ingrediente activo en el intervalo de 0,005% a 100% siendo el resto un excipiente no tóxico. Para administración oral se forma una composición farmacéuticamente aceptable, no tóxica, mediante la incorporación de cualquiera de los excipientes normalmente empleados tales como, por ejemplo, manitol, lactosa, almidón, estearato magnésico, talco, derivados de celulosa, croscarmelosa sódica, glucosa, sacarosa, carbonato magnésico o sacarina sódica, todos de calidad farmacéutica. Tales composiciones incluyen soluciones, suspensiones, comprimidos, cápsulas, polvos, y formulaciones de cesión prolongada tales como, pero sin limitar a ellas, implantes y sistemas de liberación microencapsulados, y polímeros biocompatibles biodegradables, tales como colágeno, poli(etileno-acetato de vinilo), polianhídridos, poli(ácido glicólico), poliortoésteres, poli(ácido láctico) y otros. Métodos de preparación de estas composiciones son conocidos por los expertos en la técnica. Las composiciones contempladas pueden contener 0,001%-100% de ingrediente activo: en una realización, 0,1-85% ó 75-95% de ingrediente activo.

Los compuestos activos o derivados farmacéuticamente aceptables pueden ser preparados con excipientes que protegen al compuesto de su eliminación rápida desde el cuerpo, por ejemplo formulaciones de cesión temporal o revestimientos.

Las composiciones pueden incluir otros compuestos activos para obtener combinaciones deseadas de propiedades. Los compuestos que se proporcionan en esta invención o sus derivados farmacéuticamente aceptables según se describe en esta memoria, también pueden ser administrados ventajosamente con fines terapéuticos o profilácticos junto con otro agente farmacológico del que se conoce en la técnica general que tiene valor para tratar enfermedades hepáticas. Ha de comprenderse que tal terapia de combinación constituye un aspecto adicional de las composiciones y métodos de tratamiento que se proporcionan en esta invención.

Composiciones para administración oral

Las formas farmacéuticas para administración oral son o bien sólidas o bien geles o líquidos. Las formas farmacéuticas sólidas son comprimidos, cápsulas y polvos a granel. Los tipos de comprimidos orales incluyen trociscos masticables comprimidos, y comprimidos que pueden tener un revestimiento entérico, estar recubiertos con azúcar o revestidos con una película. Las cápsulas pueden ser cápsulas duras o blandas de gelatina, al tiempo que los gránulos y polvos pueden proporcionarse en forma no efervescente o efervescente con la mezcla de otros ingredientes conocidos por los expertos en la técnica.

Por ejemplo, las formulaciones pueden ser formas farmacéuticas sólidas, tales como cápsulas o comprimidos. Los comprimidos, las píldoras, las cápsulas, los trociscos y semejantes pueden contener cualquiera de los ingredientes que siguen, o compuestos de naturaleza similar: un aglutinante; un diluyente; un agente de desintegración; un lubricante; un agente de deslizamiento; un agente edulcorante; y un agente saborizante.

Como ejemplos de aglutinantes se incluyen celulosa microcristalina, goma tragacanto, soluciones de glucosa, mucílago de goma arábica, soluciones de gelatina, sacarosa y pasta de almidón. Los lubricantes incluyen talco, almidón, estearato magnésico o cálcico, lycopodio y ácido esteárico. Los diluyentes incluyen, por ejemplo, lactosa, sacarosa, almidón, caolín, sal, manitol y fosfato dicálcico. Los agentes de deslizamiento incluyen, aun cuando no se limita a él, dióxido de silicio coloidal. Los agentes de desintegración incluyen croscarmelosa sódica, almidón glicolato sódico, ácido alginico, almidón de maíz, fécula de patata, bentonita, metilcelulosa, agar y carboximetilcelulosa. Los agentes de coloración incluyen, por ejemplo, cualquiera de los colorantes hidrosolubles certificados de la FD y C, sus mezclas y colorantes insolubles en agua de la FD y C suspendidos sobre hidrato de aluminio. Los agentes edulcorantes incluyen sacarosa, lactosa, manitol y agentes edulcorantes artificiales tales como sacarina y muchos sabores obtenidos por secado por pulverización. Los agentes saborizantes incluyen sabores naturales extraídos de vegetales tales como frutas y mezclas sintéticas de compuestos que producen una sensación agradable, tales como, pero sin limitar a ellos, sabor de hierbabuena y de salicilato de metilo. Los agentes humectantes incluyen monoestearato de propilenglicol, monooleato de sorbitán, monolaurato de dietilenglicol y éter laurílico polioxietileno. Los revestimientos eméticos incluyen ácidos grasos, grasas, ceras, goma laca, goma laca amoniacada y acetofalato de celulosa. Los revestimientos de películas incluyen hidroxietilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, polietilenglicol 4000 y acetofalato de celulosa.

Si se desea administración oral, el compuesto podría ser proporcionado en una composición que le proteja del medio ambiente ácido del estómago. Por ejemplo, la composición puede ser formulada con un revestimiento entérico que mantiene su integridad en el estómago y libera el compuesto activo en el intestino. La composición puede ser formulada también en mezcla con un ingrediente antiácido u otro ingrediente tal.

Cuando la forma farmacéutica de dosis unitaria es una cápsula, ésta puede contener, además de materiales del tipo anterior, un vehículo líquido tal como un aceite graso. Además, las formas farmacéuticas unitarias pueden contener otros diversos materiales que modifican la forma física de la unidad de dosis, por ejemplo, revestimientos de azúcar y otros agentes entéricos. Los compuestos pueden ser administrados, asimismo, como un componente de un elixir, una suspensión, jarabe, sello, rociadura, goma de mascar o semejante. Un jarabe puede contener, además de los compuestos activos, sacarosa como agente edulcorante y determinados agentes conservantes, colorantes y saborizantes.

Los materiales activos pueden mezclarse también con otros materiales activos que no perjudiquen la acción deseada, o con materiales que suplementen la acción deseada, tales como antiácidos, bloqueantes H₂ y diuréticos. El ingrediente activo es un compuesto o uno de sus derivados farmacéuticamente aceptable según aquí se describe. Pueden incluirse concentraciones más altas, hasta aproximadamente 98% en peso, del ingrediente activo.

Los excipientes farmacéuticamente aceptables incluidos en los comprimidos son aglutinantes, lubricantes, diluyentes, agentes de desintegración, agentes colorantes, agentes saborizantes, y agentes humectantes. Los comprimidos con revestimiento entérico, debido al revestimiento entérico, resisten la acción del ácido del estómago y se disuelven o desintegran en el tracto intestinal neutro o alcalino. Los comprimidos recubiertos con azúcar son comprimidos a los que se han aplicado diferentes capas de sustancias farmacéuticamente aceptables. Los comprimidos recubiertos con película son comprimidos revestidos con un polímero u otro revestimiento adecuado. Los comprimidos múltiples son comprimidos producidos mediante más de un ciclo de compresión utilizando las sustancias farmacéuticamente aceptables anteriormente citadas. También pueden emplearse agentes colorantes en las formas farmacéuticas anteriores. Los agentes saborizantes y edulcorantes se usan en comprimidos, comprimidos recubiertos con azúcar, comprimidos múltiples y comprimidos masticables. Los agentes saborizantes y edulcorantes son especialmente útiles para formar comprimidos masticables y trociscos.

Las formas farmacéuticas líquidas para administración oral incluyen soluciones acuosas, emulsiones, suspensiones, soluciones y/o suspensiones reconstituidas partiendo de gránulos no efervescentes y preparados efervescentes reconstituidos a partir de gránulos efervescentes. Las soluciones acuosas incluyen, por ejemplo, elixires y jarabes. Las emulsiones son, o bien de aceite en agua, o de agua en aceite.

Los elixires son preparaciones hidroalcohólicas claras, edulcoradas. Los vehículos farmacéuticamente aceptables empleados en los elixires incluyen disolventes. Los jarabes son disoluciones acuosas concentradas de un azúcar, por ejemplo, sacarosa, y pueden contener un agente conservante. Una emulsión es un sistema bifásico en el que un líquido está dispersado en forma de pequeños glóbulos en todo otro líquido. Los vehículos farmacéuticamente aceptables usados en las emulsiones son líquidos no acuosos, agentes emulsionantes y agentes conservantes. Las suspensiones usan agentes de suspensión y agentes conservantes farmacéuticamente aceptables. Las sustancias farmacéuticamente aceptables usadas en gránulos no efervescentes para reconstituir dando lugar a una forma farmacéutica líquida para administración oral, incluyen diluyentes, edulcorantes y agentes humectantes. Las sustancias farmacéuticamente aceptables usadas en gránulos efervescentes para reconstituir dando lugar a una forma farmacéutica líquida para administración oral, incluyen ácidos orgánicos y un origen de dióxido de carbono. En todas las formas farmacéuticas anteriores se usan agentes colorantes y saborizantes.

Los disolventes incluyen glicerina, sorbitol, alcohol etílico y jarabe. Como ejemplos de agentes conservantes se incluyen glicerina metil- y propil-parabeno, ácido benzoico, benzoato sódico y alcohol. Como ejemplos de líquidos no acuosos utilizados en emulsiones se incluyen aceite mineral y aceite de semillas de algodón. Los ejemplos de

agentes emulsionantes incluyen gelatina, goma arábica, goma tragacanto, bentonita, y tensioactivos tales como monooleato de sorbitán polioxietilénico. Los agentes de suspensión incluyen carboximetilcelulosa sódica, pectina, goma tragacanto, Veegum y goma arábica. Los diluyentes incluyen lactosa y sacarosa. Los agentes edulcorantes incluyen sacarosa, jarabes, glicerina y agentes edulcorantes artificiales tales como sacarina. Los agentes humectantes incluyen monoestearato de propilenglicol, monooleato de sorbitán, monolaurato de dietilenglicol y éter laurílico polioxietilénico. Los ácidos orgánicos incluyen el ácido cítrico y el ácido tartárico. Los orígenes de dióxido de carbono incluyen bicarbonato sódico y carbonato sódico. Los agentes colorantes incluyen cualquiera de los colorantes hidrosolubles certificados, por la FD y C, y sus mezcla. Los agentes saborizantes incluyen sabores naturales extraídos de productos vegetales tales como frutas, y mezclas sintéticas de compuestos que producen una sensación agradable de sabor.

Para una forma farmacéutica sólida, la solución o suspensión, por ejemplo, en el seno de carbonato de propileno, aceites vegetales o triglicéridos, puede ser encapsulada en una cápsula de gelatina. Tales soluciones, su preparación y encapsulación, están descritas en las patentes de EE.UU. Nos. 4.328.245; 4.409.239 y 4.410.545. Para una forma farmacéutica líquida, la solución, por ejemplo, en el seno de polietilenglicol, puede diluirse con una cantidad suficiente de un vehículo líquido farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, agua, para poder medirse fácilmente para administrar.

Alternativamente, pueden prepararse formulaciones orales líquidas o semisólidas disolviendo o dispersando el compuesto activo o su sal, en aceites vegetales, glicoles, triglicéridos, ésteres de propilenglicol (por ejemplo, carbonato de propilenglicol) y otros vehículos tales, y encapsulando estas soluciones o suspensiones en cápsulas duras o blandas de gelatina. Otras formulaciones útiles incluyen, aun cuando no se limita a ellas, aquellas que contienen uno de los compuestos que se proporciona en esta invención, un mono- o polialquilenglicol dialquilado, que incluye, aun cuando no se limita a ellos, 1,2-dimetoximetano, diglime, triglime, tetraglime, éter dimetilico del polietilenglicol 350, éter dimetilico del polietilenglicol 550, y éter dimetilico del polietilenglicol 750, en los que 350, 550 y 750 se refieren al peso molecular medio aproximado del polietilenglicol, y uno o más antioxidantes, tales como hidroxitolueno butilado (BHT), hidroxianisol butilado (BHA), galato de propilo, vitamina E, hidroquinona, hidroxicumarina, etanolamina, lecitina, cefalina, ácido ascórbico, ácido málico, sorbitol, ácido fosfórico, ácido tioldipropiónico y sus ésteres, y ditiocarbamatos.

Otras formulaciones incluyen, aun cuando no se limita a ellas, soluciones hidroalcohólicas que incluyen un acetal farmacéuticamente aceptable. Los alcoholes empleados en estas formulaciones son cualesquiera disolventes miscibles con agua, farmacéuticamente aceptables, que poseen uno o más grupos hidroxilo, e incluyen, aun cuando no se limita a ellos, propilenglicol y etanol. Los acetales incluyen, aun cuando no se limita a ellos, di(alquilo inferior)acetales de aldehídos de alquilo inferior tales como el dietilacetal del acetaldehído.

Las formulaciones de comprimidos y cápsulas pueden revestirse como saben hacer los expertos en la técnica, con objeto de modificar o mantener la disolución del ingrediente activo. Así, por ejemplo, pueden revestirse con un revestimiento entérico digerible convencional, tal como el salicilato de fenilo, ceras y acetofalato de celulosa.

Inyectables, soluciones y emulsiones

También se contempla en esta invención la administración parenteral, caracterizada, generalmente, por inyección, tanto subcutánea, como intramuscular o intravenosa. Los inyectables pueden ser preparados en formas convencionales, o bien como soluciones o suspensiones líquidas, formas sólidas adecuadas para disolución o suspensión en un líquido antes de la inyección, o bien como emulsiones. Los excipientes adecuados son, por ejemplo, agua, solución salina, dextrosa, glicerina o etanol. Además, si se desea, las composiciones farmacéuticas a administrar pueden contener también cantidades menores de sustancias auxiliares no tóxicas tales como agentes humectantes o emulsionantes, agentes amortiguadores del pH, estabilizantes, intensificadores de la solubilidad y otros agentes tales como, por ejemplo, acetato sódico, monolaurato de sorbitán, oleato de trietanolamina y ciclodextrinas. También se contempla en esta invención la implantación de un sistema de cesión lenta o de cesión prolongada, para mantener un nivel constante de dosis. Brevemente, uno de los compuestos aquí descritos, se dispersa en una matriz interna sólida, por ejemplo, poli(metacrilato de metilo), poli(metacrilato de butilo), poli(cloruro de vinilo) plastificado o sin plastificar, nailon plastificado, poli(tereftalato de etileno) plastificado, caucho natural, poliisopreno, poliisobutileno, polibutadieno, polietileno, copolímeros de etileno-acetato de vinilo, cauchos de silicona, polidimetilsiloxanos, copolímeros de carbonato de silicona, polímeros hidrófilos tales como hidrogeles de ésteres de ácido acrílico y ácido metacrílico, colágeno, poli(alcohol vinílico) reticulado y poli(acetato de vinilo) parcialmente hidrolizado, reticulado, que está rodeada por una membrana polimérica externa, por ejemplo, polietileno, polipropileno, copolímeros de etileno/propileno, copolímeros de etileno/acrilato de etilo, copolímeros de etileno/acetato de vinilo, cauchos de silicona, polidimetilsiloxanos, caucho de neopreno, polietileno clorado, poli(cloruro de vinilo), copolímeros de cloruro de vinilo con acetato de vinilo, cloruro de vinilideno, etileno y propileno, poli(tereftalato de etileno) ionómero, caucho butílico, cauchos de epiclorhidrina, copolímero de etileno/alcohol vinílico, terpolímero de etileno/acetato de vinilo/alcohol vinílico, y copolímero de etileno/viniloxietanol, que es insoluble en fluidos corporales. El compuesto difunde a través de la membrana polimérica externa en una etapa que regula la velocidad de cesión. El porcentaje de compuesto activo contenido en tales composiciones parenterales depende en gran manera de su naturaleza específica, así como de la actividad del compuesto y de las necesidades del paciente.

La administración parenteral de las composiciones incluye las administraciones intravenosa, subcutánea e intramuscular. Las preparaciones para administración parenteral incluyen soluciones estériles listas para inyectar, productos solubles, secos, estériles, tales como polvos liofilizados, listos para mezclarse con un disolvente inmediatamente antes de usar, con inclusión de comprimidos hipodérmicos, suspensiones estériles listas para inyectar, productos insolubles, secos, estériles, listos para mezclarse con un vehículo inmediatamente antes de usar, y emulsiones estériles. Las soluciones pueden ser acuosas o no acuosas.

5

Si se administra por vía intravenosa, los vehículos adecuados incluyen solución salina fisiológica o solución salina tamponada con fosfato (PBS), y soluciones que contienen agentes espesantes y solubilizantes tales como glucosa, polietilenglicol y polipropilenglicol, y sus mezclas.

10 Los excipientes farmacéuticamente aceptables usados en preparados parenterales incluyen vehículos acuosos, vehículos no acuosos, agentes antimicrobianos, agentes isotónicos, tampones, antioxidantes, anestésicos locales, agentes de suspensión y dispersión, agentes emulsionantes, agentes secuestrantes o quelantes y otras sustancias farmacéuticamente aceptables.

15 Como ejemplos de vehículos acuosos se incluyen: Inyección de Cloruro Sódico, Inyección Ringers, Inyección Isotónica de Dextrosa, Inyección de Agua Estéril, e Inyección Lactada de Dextrosa y Ringers. Los vehículos parenterales no acuosos incluyen aceites fijos de origen vegetal, aceite de semilla de algodón, aceite de maíz, aceite de sésamo, y aceite de cacahuete. Agentes antimicrobianos en concentraciones bacteriostáticas o fungistáticas deben añadirse a los preparados parenterales acondicionados en recipientes multidosis, que incluyen fenoles o cresoles, compuestos mercuriales, alcohol bencílico, clorobutanol, y los ésteres metílico y propílico del ácido para-hidroxibenzoico, timerosal, cloruro de benzalconio y cloruro de bencetonio. Los agentes isotónicos incluyen cloruro sódico y dextrosa. Los tampones incluyen fosfatos y citratos. Los antioxidantes incluyen bisulfato sódico. Los anestésicos locales incluyen hidrocloreuro de procaína. Los agentes de suspensión y dispersión incluyen carboximetilcelulosa sódica, hidroxipropilmetilcelulosa y polivinilpirrolidona. Los agentes emulsionantes incluyen Polisorbato 80 (TWEEN®80). El agente secuestrante o quelante de iones metálicos incluye EDTA. Los excipientes farmacéuticos incluyen también alcohol etílico, polietilenglicol y propilenglicol para vehículos miscibles con agua, e hidróxido sódico, ácido clorhídrico, ácido cítrico o ácido láctico, para el ajuste del pH.

20

25

La concentración del compuesto farmacéuticamente activo se ajusta de modo que una inyección proporcione una cantidad eficaz para producir el efecto farmacológico deseado. La dosis exacta depende de la edad, el peso y el estado del paciente o animal, como se sabe en la técnica.

30 Los preparados parenterales de dosis unitarias están acondicionados en una ampolla, un vial o una jeringuilla con aguja. Todos los preparados para administración parenteral deben ser estériles, como es sabido y practicado en la técnica.

Ilustrativamente, la infusión intravenosa o intraarterial de una solución acuosa estéril que contiene un compuesto activo, es un modo eficaz de administración. Otra realización es una solución acuosa u oleosa, estéril, que contiene un material activo, inyectada según sea necesario, para producir el efecto farmacológico deseado.

35

Los preparados inyectables están destinados a administración local y sistémica. En ciertas realizaciones se formula una dosificación terapéuticamente eficaz para que contenga una concentración de al menos, aproximadamente, 0,1% p/p hasta aproximadamente 90% p/p o más. o más que 1% p/p, del compuesto activo para el tejido o tejidos tratados. El ingrediente activo puede ser administrado de una vez o puede dividirse en varias dosis menores para administrar a intervalos de tiempo. Ha de entenderse que la dosificación precisa y la duración del tratamiento es función del tejido que está siendo tratado y puede determinarse empíricamente usando protocolos de ensayo conocidos o extrapolando los resultados de ensayos *in vivo* o *in vitro*. Ha de apreciarse que los valores de las concentraciones y de las dosificaciones pueden variar también con la edad del individuo tratado. Ha de comprenderse, además, que para cualquier paciente particular los regímenes de dosificación específicos han de ser ajustados a lo largo del tiempo según la necesidad del individuo y el criterio profesional de la persona que administra o supervisa la administración de las formulaciones, y que los intervalos de concentraciones establecidos en esta memoria sirven solamente de ejemplo y no están destinados a limitar el alcance o la práctica de las formulaciones reivindicadas.

40

45

El compuesto puede ser suspendido en forma micronizada u otra forma adecuada, o puede ser derivatizado para obtener un producto activo más soluble o para producir un profármaco. La forma de la mezcla que resulta depende de diversos factores, que incluyen el modo de administración y la solubilidad del compuesto en el excipiente o vehículo seleccionado. La concentración eficaz es suficiente para mejorar los síntomas del estado y puede determinarse empíricamente.

50

Polvos liofilizados

55 También tienen interés en esta invención los polvos liofilizados, que pueden ser reconstituidos para administrar como soluciones, emulsiones y otras mezclas. También pueden ser reconstituidos y formulados como sólidos o geles.

Un polvo liofilizado, estéril, se prepara disolviendo en un disolvente adecuado uno de los compuestos aquí descritos o uno de sus derivados farmacéuticamente aceptables. El disolvente puede contener un excipiente que mejore la estabilidad u otro componente farmacológico del polvo o de la solución reconstituida, preparada partiendo del polvo. Los excipientes que pueden usarse incluyen, aun cuando no se limita a ellos, dextrosa, sorbital, fructosa, jarabe de maíz, xilitol, glicerina, glucosa, sacarosa u otro agente adecuado. El disolvente puede contener también un tampón tal como un citrato, fosfato sódico o potásico u otro tampón tal conocido por los expertos en la técnica, en un pH aproximadamente neutro. Después, la filtración estéril de la solución seguida de liofilización en condiciones estándar conocidas por los expertos en la técnica, proporciona la formulación deseada. En general, la solución resultante se distribuirá en viales para su liofilización. Cada vial puede contener una dosis única (10-1000 mg ó 100-500 mg) o varias dosis del compuesto. El polvo liofilizado puede ser mantenido en condiciones apropiadas, tales como en aproximadamente 4°C hasta la temperatura ambiente.

La reconstitución de este polvo liofilizado con agua para inyección proporciona una formulación de uso para administración parenteral. Para la reconstitución, se añade aproximadamente 1-50 mg, 5-35 mg o, aproximadamente, 9-30 mg de polvo liofilizado, por ml de agua estéril o de otro vehículo adecuado. La cantidad precisa depende del compuesto seleccionado. Tal cantidad puede determinarse empíricamente.

Administración tópica

Se preparan mezclas tópicas como se ha descrito para la administración local y sistémica. La mezcla resultante puede ser una solución, una suspensión, una emulsión o semejante, y se formula en forma de cremas, geles, pomadas, emulsiones, soluciones, elixires, lociones, suspensiones, tinturas, pastas, espumas, aerosoles, irrigaciones, pulverizaciones, supositorios, vendajes, parches dérmicos o cualquier otra formulación adecuada para administración tópica.

Los compuestos o sus derivados farmacéuticamente aceptables pueden formularse como aerosoles para aplicación tópica, tal como por inhalación (véanse, por ejemplo, las patentes de EE.UU. Nos. 4.044.126, 4.414.209 y 4.364.923, que describen aerosoles para distribuir un esteroide útil para tratar enfermedades inflamatorias, en particular el asma. Estas formulaciones para administrar al tracto respiratorio pueden estar en forma de aerosol o de una solución para un nebulizador, o como un polvo microfino para insuflación, solo o en mezcla con un excipiente inerte tal como lactosa. En tal caso, las partículas de la formulación h<n de tener diámetros menores que 50 micrómetros o menores que 10 micrómetros.

Los compuestos pueden formularse para aplicación local o tópica, tal como para aplicación tópica a la piel y membranas mucosas, tales como del ojo, en forma de geles, cremas y lociones, y para aplicación al ojo o para aplicación intracisternal o intraespinal. Se contempla la administración tópica para distribución transdérmica y también para administración a los ojos o mucosas, o para terapias de inhalación. También pueden administrarse soluciones nasales del compuesto activo, solo o en mezcla con otros excipientes farmacéuticamente aceptables.

Estas soluciones, en particular las destinadas a uso oftálmico, pueden formularse como soluciones isotónicas al 0,01% - 10%, pH 5-7, aproximadamente, con sales apropiadas.

Composiciones para otras vías de administración

También se contemplan en esta invención otras vías de administración tales como aplicación tópica, parches transdérmicos y administración rectal.

Por ejemplo, las formas farmacéuticas de dosificación para administración rectal son supositorios, cápsulas y comprimidos rectales, de efecto sistémico. Los supositorios rectales que se usan aquí significan cuerpos sólidos para inserción en el recto que funden o reblandecen a la temperatura del cuerpo liberando uno o más ingredientes farmacológica o terapéuticamente activos. Las sustancias farmacéuticamente aceptables utilizadas en los supositorios rectales son bases o vehículos y agentes para elevar el punto de fusión. Como ejemplos de bases se incluyen la manteca de cacao (aceite de teobroma), glicerina-gelatina, carbowax (polioxietilenglicol) y mezclas apropiadas de mono-, di- y triglicéridos de ácidos grasos. Pueden usarse mezclas de las diversas bases. Los agentes para elevar el punto de fusión de los supositorios incluyen espermaceti y cera. Los supositorios rectales pueden prepararse o bien por el método de compresión o por el método de moldeo. En ciertas realizaciones, el peso de un supositorio rectal es, aproximadamente, 2 a 3 gramos.

Los comprimidos y cápsulas para administración rectal se fabrican usando la misma sustancia farmacéuticamente aceptable y mediante los mismos métodos utilizados para las formulaciones de administración oral.

Composiciones de cesión prolongada

Los ingredientes activos tales como los compuestos aquí descritos, pueden ser administrados por medios de cesión regulada o mediante dispositivos de cesión bien conocidos por los expertos en la técnica. Como ejemplos se incluyen los descritos en las patentes de EE.UU. Nos. 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 y 6.699.500. Tales formas farmacéuticas de dosificación pueden emplearse para proporcionar una cesión lenta o regulada de uno o más ingredientes activos, usando, por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa, otras matrices poliméricas, geles, membranas permeables, sistemas osmóticos, recubrimientos de varias capas, micropartículas, liposomas, microesferas, o una de sus combinaciones, para obtener el perfil de cesión deseado en proporciones variables. Formulaciones de cesión regulada, adecuadas, conocidas por los expertos en la técnica, incluyendo las aquí descritas, pueden seleccionarse fácilmente para usar con los ingredientes activos proporcionados en esta invención. Por tanto, las composiciones proporcionadas abarcan formas farmacéuticas de una sola dosis adecuadas para administración oral, tales como, aun cuando no se limita a ellas, comprimidos, cápsulas, cápsulas de gelatina, y "caplets", que estén adaptados para cesión regulada.

10 Todos los productos farmacéuticos de cesión regulada poseen el objetivo común de mejorar la terapia medicamentosa con respecto a la conseguida por sus equivalentes correspondientes sin regular. Idealmente, el uso de un preparado de cesión regulada, diseñado de modo óptimo, en tratamientos médicos, se caracteriza por el empleo de un mínimo de sustancia medicamentosa para curar o controlar el estado de enfermedad en la mínima cantidad de tiempo. Las ventajas de las formulaciones de cesión regulada incluyen una actividad extendida del medicamento, una frecuencia reducida de dosificación, y un aumento de la aceptación por el paciente. Además, las formulaciones de cesión regulada pueden ser usadas para afectar al momento de inicio de la acción u otras características tales como los niveles en sangre del fármaco y, por consiguiente, pueden afectar a la aparición de efectos secundarios (por ejemplo, adversos).

15 La mayor parte de las formulaciones de cesión regulada están destinadas a liberar inicialmente una cantidad de fármaco (ingrediente activo) que produzca prontamente el efecto terapéutico deseado y liberar gradual y continuamente otras cantidades de fármaco para mantener ese nivel de efecto terapéutico o profiláctico durante un período de tiempo prolongado. Con objeto de mantener en el cuerpo este nivel constante de fármaco, el fármaco debe ser liberado desde la forma farmacéutica con una velocidad que pueda reemplazar a la cantidad de fármaco metabolizado y excretado desde el cuerpo. La cesión regulada de un ingrediente activo puede ser estimulada mediante condiciones variables que incluyen, aunque no se limita a ellas, pH, temperatura, enzimas, agua u otras condiciones fisiológicas u otros compuestos.

20 El medicamento puede administrarse usando infusión intravenosa, una bomba osmótica implantable, un parche transdérmico, liposomas, u otros modos de administración. Puede usarse una bomba (véanse las publicaciones de Sefton, *CRC Crit. Ref. Biomed. Eng.* 14:201 (1987); Buchwald et al., *Surgery* 88:507 (1980); y Saudek et al., *N. Engl. J. Med.* 321:574 (1989)), Pueden utilizarse materiales poliméricos. Un sistema de cesión regulada puede ser colocado en un paciente en un lugar apropiado determinado por un practicante hábil, es decir, requiriendo por tanto, solamente una fracción de la dosis sistémica (véase, por ejemplo, la publicación de Goodson, *Medical Applications of Controlled Release*, vol. 2, páginas 115-138 (1984)). Otros sistemas de cesión regulada se discuten en la publicación de Langer (*Science*, 249:1527-1533 (1990)). El ingrediente activo puede dispersarse en una matriz interna sólida, por ejemplo, poli(metacrilato de metilo), poli(metacrilato de butilo) poli(cloruro de vinilo) plastificado o sin plastificar, nailon plastificado, poli(tereftalato de etileno) plastificado, caucho natural, poliisopreno, poliisobutileno, polibutadieno, polietileno, copolímeros de etileno-acetato de vinilo, cauchos de silicona, polidimetilsiloxanos, copolímeros de carbonatos de silicona, polímeros hidrófobos tales como hidrogeles de ésteres de ácido acrílico y ácido metacrílico, colágeno, poli(alcohol vinílico) reticulado y poli(acetato de vinilo) parcialmente hidrolizado, reticulado, que está rodeada por una membrana polimérica externa, por ejemplo, polietileno, polipropileno, copolímeros de etileno/propileno, copolímeros de etileno/acrilato de etilo, copolímeros de etileno/acetato de vinilo, cauchos de silicona, polidimetilsiloxanos, caucho neopreno, polietileno clorado, poli(cloruro de vinilo), copolímeros de cloruro de vinilo con acetato de vinilo, cloruro de vinilideno, etileno y propileno, poli(tereftalato de etileno) ionómero, caucho butílico, cauchos de epíclorhidrina, copolímero de etileno/alcohol vinílico, terpolímero de etileno/acetato de vinilo/alcohol vinílico, y copolímero de etileno/viniloxietanol, que sea insoluble en los fluidos corporales. El ingrediente activo se propaga luego a través de la membrana polimérica externa en una etapa que regula la velocidad de cesión. El porcentaje de ingrediente activo de tales composiciones parenterales depende grandemente de su naturaleza específica así como también de las necesidades del paciente.

Formulaciones dirigidas

50 Los compuestos descritos en esta invención o sus derivados farmacéuticamente aceptables, pueden formularse también para ser dirigidos hacia un tejido, receptor u otra zona particular del cuerpo del paciente a tratar, considerada diana. Mucho de tales métodos de dirección son bien conocidos por los expertos en la técnica. La totalidad de tales métodos de dirección se contempla en esta invención para usar en las composiciones presentes. Para ejemplos de tales métodos pueden verse, por ejemplo, las patentes de EE.UU. Nos. 6.316.652, 6.274.552, 6.271.359, 6.253.872, 6.139.865, 6.131.570, 6.120.751, 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 y 5.709.874.

60 Suspensiones de liposomas, con inclusión de liposomas dirigidos a tejidos, tales como liposomas dirigidos a tumores, también pueden ser adecuadas como excipientes farmacéuticamente aceptables. Esas suspensiones pueden prepararse según métodos conocidos por los expertos en la técnica. Por ejemplo, pueden prepararse formulaciones de liposomas según se describe en la patente de EE.UU. No. 4.522.811. En resumen, pueden formarse liposomas tales como vesículas multilaminares (MLV's) secando fosfatidilcolina de huevo y fosfatidilcolina

de cerebro (relación molar 7:3) en un matraz. Se añade una disolución de uno de los compuestos descritos en esta invención en el seno de solución salina tamponada con fosfato que carece de iones divalentes (PBS) y se agita fuertemente el matraz hasta que se dispersa la película de lípido. Las vesículas que resultan se lavan para separar el compuesto que no ha sido encapsulado, se aglomeran en pelets por centrifugación y luego se vuelven a suspender en PBS.

Dosificación y formas farmacéuticas unitarias

En tratamientos terapéuticos humanos, el doctor determinará la posología que considere más apropiada dependiendo del tratamiento, preventivo o curativo, y según la edad, peso, etapa de la enfermedad y otros factores específicos del paciente a tratar. En general, las dosis son desde aproximadamente 1 a aproximadamente 1000 mg por día para un adulto, o desde aproximadamente 5 hasta aproximadamente 250 mg por día o desde aproximadamente 10 a 50 mg por día para un adulto. En ciertas realizaciones, las dosis son desde aproximadamente 5 hasta aproximadamente 400 mg por día ó 25 a 200 mg por día, para un adulto. También se contemplan intervalos de dosis de desde aproximadamente 50 hasta aproximadamente 500 mg por día.

En ciertas realizaciones, la cantidad del compuesto o composición que es eficaz para la prevención o el tratamiento de la enfermedad hepática o de uno o más de sus síntomas, puede variar con la naturaleza y la gravedad de la enfermedad o de su estado así como de la vía por la que se administra el ingrediente activo. La frecuencia y dosificación también pueden variar de conformidad con factores específicos para cada paciente, que dependen de la terapia específica (por ejemplo, agentes terapéuticos o profilácticos) administrada, la gravedad del trastorno, enfermedad o su estado, y de la vía de administración, así como de la edad, el peso, la respuesta y la historia médica anterior del paciente. Las dosis eficaces pueden ser extrapoladas desde curvas de dosis-respuesta obtenidas de sistemas de ensayo *in vitro* o en modelo de animal.

Las dosis de una composición que pueden servir de ejemplo incluyen cantidades de miligramos o microgramos del inhibidor de MMP por kilogramo de paciente o peso de muestra (por ejemplo, aproximadamente, 10 microgramos por kilogramo hasta aproximadamente 50 miligramos por kilogramo, aproximadamente 100 microgramos por kilogramo hasta aproximadamente 25 miligramos por kilogramo, o aproximadamente 100 microgramos por kilogramo hasta aproximadamente 10 miligramos por kilogramo). En ciertas realizaciones, la dosis administrada a un paciente está entre 0,20 mg/kg y 2,00 mg/kg, o entre 0,30 mg/kg y 1,50 mg/kg de peso del paciente.

En ciertas realizaciones, el intervalo de dosis diaria recomendada del inhibidor de MMP descrito en esta invención, para los estados aquí descritos, se encuentra dentro del intervalo de desde aproximadamente 0,1 mg hasta aproximadamente 1000 mg por día, administrado como una dosis única una vez al día o como dosis divididas a lo largo de un día. En una realización, la dosis diaria se administra dos veces al día en dosis igualmente divididas. Específicamente, el intervalo de dosis diaria debe ser desde aproximadamente 10 mg hasta aproximadamente 200 mg por día, más específicamente, entre aproximadamente 10 mg y aproximadamente 150 mg por día o, todavía más específicamente, entre aproximadamente 25 y aproximadamente 100 mg por día. Puede ser necesario en algunos casos usar dosificaciones del ingrediente activo fuera de los intervalos descritos en esta memoria, como será evidente para los expertos en la técnica. Además, ha de apreciarse que el clínico o médico que realiza el tratamiento debe saber como y cuando debe interrumpir, ajustar o terminar la terapia, según la respuesta del paciente.

Cantidades diferentes, terapéuticamente eficaces, pueden ser aplicables para diferentes enfermedades y estados, como conocerán fácilmente los expertos en la técnica. De modo semejante, cantidades suficientes para evitar, manejar, tratar o mejorar tales trastornos, pero insuficientes para causar, o suficientes para reducir, efectos adversos asociados con el compuesto aquí descrito, están también abarcadas por las cantidades de dosis y planes de frecuencias de dosis, antes descritos. Además, cuando se administra a un paciente dosis múltiples de un compuesto descrito en esta invención, no es necesario que todas las dosis sean iguales. Por ejemplo, la dosis administrada al paciente puede aumentarse para mejorar el efecto profiláctico o terapéutico del compuesto, o puede disminuirse para reducir uno o más efectos secundarios que esté experimentando un paciente particular.

En una realización, la dosificación del compuesto descrito en esta invención, administrada para prevenir, tratar, manejar o mejorar un trastorno, o uno o más de sus síntomas, es 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 ó 15 mg/kg o más, de peso del paciente. En otra realización, la dosis del compuesto que aquí se proporciona administrada para prevenir, tratar, manejar o mejorar un trastorno, o uno o más de sus síntomas en un paciente, es una dosis unitaria 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, ó 1 mg a 2,5 mg.

En ciertas realizaciones, el tratamiento o prevención pueden iniciarse con una o más dosis de carga de un inhibidor de MMP y/o un inhibidor de caspasa de los aquí descritos, seguido de una o más dosis de mantenimiento. En tales realizaciones, la dosis de carga puede ser, por ejemplo, aproximadamente 60 a aproximadamente 400 mg por día, o aproximadamente 100 a aproximadamente 200 mg por día, durante un día hasta cinco semanas. La dosis de carga puede ir seguida de una o más dosis de mantenimiento. En otra realización, cada dosis de mantenimiento puede ser, independientemente, desde aproximadamente 0,1 mg hasta aproximadamente 200 mg por día, en otra

realización entre aproximadamente 5 mg y aproximadamente 150 mg por día, en otra realización entre aproximadamente 10 y aproximadamente 80 mg por día, en otra realización desde aproximadamente 10 mg hasta aproximadamente 200 mg por día, en otra realización, entre aproximadamente 25 y aproximadamente 150 mg por día o, todavía, en otra realización, entre aproximadamente 25 y aproximadamente 80 mg por día. Las dosis de mantenimiento pueden administrarse diariamente y pueden ser administradas como una sola dosis, o en dosis fraccionadas.

En ciertas realizaciones puede administrarse una dosis del inhibidor de MMP descrito en esta invención, para conseguir una concentración constante del ingrediente activo, en la sangre o el suero del paciente. La concentración constante puede determinarse por medición según técnicas de que disponen los expertos, o pueden basarse en las características físicas del paciente tal como altura, peso y edad. En ciertas realizaciones, se administra una cantidad suficiente de uno de los compuestos proporcionados en esta invención para conseguir una concentración constante en la sangre o el suero del paciente de desde aproximadamente 300 hasta aproximadamente 4000 ng/ml, desde aproximadamente 400 hasta aproximadamente 1600 ng/ml, o desde aproximadamente 600 hasta aproximadamente 1200 ng/ml. Las dosis de carga pueden ser administradas para conseguir concentraciones constantes en la sangre o el suero de aproximadamente 1200 a aproximadamente 8000 ng/ml, o aproximadamente 2000 a aproximadamente 4000 ng/ml., durante uno a cinco días. Las dosis de mantenimiento pueden ser administradas para conseguir una concentración constante en la sangre o el suero del paciente de desde aproximadamente 300 hasta aproximadamente 4000 ng/ml, desde aproximadamente 400 hasta aproximadamente 1600 ng/ml, o desde aproximadamente 600 hasta aproximadamente 1200 ng/ml.

En ciertas realizaciones puede repetirse la administración del mismo compuesto y las administraciones pueden separarse al menos por 1 día, 2 días, 3 días, 5 días, 10 días, 15 días, 30 días, 45 días, 2 meses, 75 días, 3 meses ó 6 meses. En otras realizaciones, puede repetirse la administración del mismo agente profiláctico o terapéutico, y la administración puede separarse al menos por 1 día, 2 días, 3 días, 5 días, 10 días, 15 días, 30 días, 45 días, 2 meses, 75 días, 3 meses ó 6 meses.

Aquí están descritas dosis unitarias que comprenden un compuesto o uno de sus derivados farmacéuticamente aceptable, en una forma farmacéutica adecuada para administrar. Tales formas se han descrito con detalle antes en esta memoria. En ciertas realizaciones la dosis unitaria comprende 1 a 1000 mg, 5 a 250 mg ó 10 a 50 mg de ingrediente activo. Por ejemplo, las dosis unitarias comprenden aproximadamente 1, 5, 10, 25, 50, 100, 125, 250, 500 ó 1000 mg de ingrediente activo. Tales dosis unitarias pueden prepararse según procedimientos familiares para los expertos en la técnica.

Artículos de manufactura

Los compuestos o sus derivados farmacéuticamente aceptables pueden ser acondicionados como artículos de manufactura que contienen material de acondicionamiento, uno de los compuestos o su derivado farmacéuticamente aceptable descrito en esta invención, que se usa para el tratamiento, prevención o mejora de uno o más síntomas asociados con enfermedades hepáticas. y una etiqueta que indica que el compuesto o su derivado farmacéuticamente aceptable se usa para el tratamiento, prevención o mejoría de uno o más síntomas de enfermedades hepáticas.

Los artículos de manufactura aquí descritos contienen materiales de acondicionamiento. Los materiales de acondicionamiento para usar en el acondicionamiento de productos farmacéuticos son bien conocidos para los expertos en la técnica. Véanse, por ejemplo, las patentes de EE.UU. Nos. 5.323.907, 5.052.558 y 5.033.252. Como ejemplos de materiales de acondicionamiento de preparados farmacéuticos se incluyen, aun cuando no se limita a ellos, blísteres, frascos, tubos, inhaladores, bombas, bolsas, viales, recipientes diversos, jeringuillas, y cualesquiera materiales de acondicionamiento adecuados para una formulación seleccionada y el modo pretendido de administración y tratamiento. Se contemplan una amplia disposición de formulaciones de los compuestos y composiciones que aquí se describen

Evaluación de la actividad de los compuestos

La actividad biológica de los compuestos puede demostrarse mediante métodos conocidos por los expertos en la técnica. Por ejemplo, Neil Kaplowitz ha descrito modelos de ratón para daño hepático agudo en el trabajo Mecanismos en el daño hepático y terapéuticas emergentes, publicado por la American Association for the Study of Liver Diseases (2006), que se incorpora en esta memoria en su totalidad por referencia.

El TNF- α es una citoquina implicada en inducir daño hepático en un diversidad de enfermedades hepáticas agudas y crónicas, tales como HCV crónica y fallo hepático agudo- Un modelo *in vivo* que sirve de ejemplo para ensayar agentes farmacológicos contra el daño inducido por el TNF- α , es el modelo TNF- α /D-Gal de daño hepático en ratones. En este modelo, se tratan ratones con TNF- α /D-Gal y se administra el compuesto para evaluar su aptitud para proteger contra el daño hepático. El compuesto se administra o bien antes del tratamiento, al tiempo que éste o bien después del tratamiento con TNF- α /D-Gal y es seguido durante un período de 6 horas aproximadamente. La persistencia de este modelo después de 6 horas es una variación que se usa para determinar la supervivencia mejorada obtenida por el tratamiento con el compuesto.

Para esta evaluación se usan múltiples medidas de los resultados. Una de ellas es la medida de los niveles del enzima hepática ALT en la sangre. Niveles elevados de ALT son observados rutinariamente en la sangre de pacientes aquejados de una diversidad de enfermedades hepáticas. La medida de la ALT constituye un ensayo de laboratorio clínico común y relevante para determinar la extensión de enfermedades hepáticas en pacientes. Una segunda medida implica una evaluación grosso modo e histológica del daño hepático. La extensión del daño hepático puede graduarse examinando muestras de hígados preparadas y evaluadas microscópicamente por observadores entrenados. En ciertas realizaciones, la lesión hepática puede ser lo suficientemente importante para causar muerte. En ciertas realizaciones, los compuestos descritos en esta invención protegen de las lesiones hepáticas inducidas por TNF- α /D-Gal, como se determina mediante estos parámetros. En ciertas realizaciones, los compuestos descritos en esta invención protegen de las lesiones hepáticas inducidas por Fas como se determina por estos parámetros. En ciertas realizaciones, los compuestos aquí descritos muestran reducción de las lesiones hepáticas y de la fibrosis hepática en el modelo de ligación de los conductos biliares

Otros modelos de daño hepático incluyen el modelo LPS/D-Gal, el modelo de daño hepático inducido por α -Fas y el modelo de daño hepático Con A. Estos modelos son, asimismo, relevantes para enfermedades humanas. Los tres modelos son complementarios uno de otro.

En ciertas realizaciones, los compuestos aquí descritos muestran inhibición de la replicación del HCV en ensayos del replicón del HCV.

Terapia de combinación

En ciertas realizaciones, los inhibidores de MMP descritos en esta invención son administrados en combinación con uno o más segundos agentes conocidos para tratar enfermedades hepáticas. Las dosificaciones de los segundos agentes que han de emplearse en las terapias de combinación son conocidas en la técnica. En ciertas realizaciones, se emplean dosis inferiores a las que han sido usadas o que se usan actualmente para prevenir o tratar enfermedades hepáticas, tales como las hepatitis de tipo B o C, en las terapias de combinación que aquí se proporcionan. Las dosificaciones recomendadas de los segundos agentes pueden obtenerse desde el conocimiento de los expertos. Para aquellos segundos agentes aprobados para uso clínico, las dosificaciones recomendadas están descritas, por ejemplo, en la publicación de Schiff "Diseases of the Liver" 10^a edición (2006), Lippincott, Williams y Wilkins, Hardman et al., compiladores, 1996; "The Pharmacological Basis Of Basis Of Therapeutics", de Goodman y Gilman 9^a Ed., Mc-Graw-Hill, Nueva York; "Physician's Desk Reference" (PDR) 57^a Ed. 2003, Medical Economics Co., Inc., Montvale, NJ, que se incorporan aquí en su totalidad por referencia.

En varias realizaciones, los tratamientos terapéuticos (por ejemplo, con uno de los compuestos proporcionado por esta invención y el segundo agente), se administran separados menos de 5 minutos, separados menos de 30 minutos, separados 1 hora, separados en aproximadamente 1 hora, separados en aproximadamente 1 a aproximadamente 2 horas, separados en aproximadamente 2 horas hasta aproximadamente 3 horas, separados en aproximadamente 3 horas hasta aproximadamente 4 horas, separados en aproximadamente 4 horas hasta aproximadamente 5 horas, separados en aproximadamente 5 horas hasta aproximadamente 6 horas, separados en aproximadamente 6 horas hasta aproximadamente 7 horas, separados en aproximadamente 7 horas hasta aproximadamente 8 horas, separados en aproximadamente 8 horas hasta aproximadamente 9 horas, separados en aproximadamente 9 horas hasta aproximadamente 10 horas, separados en aproximadamente 10 horas hasta aproximadamente 11 horas, separados en aproximadamente 11 horas hasta aproximadamente 12 horas, separados en aproximadamente 12 horas hasta 18 horas, separados 18 horas hasta 24 horas, separados 24 horas hasta 36 horas, separados 36 horas hasta 48 horas, separados 48 horas hasta 52 horas, separados 52 horas hasta 60 horas, separados 60 horas hasta 72 horas, separados 72 horas hasta 84 horas, separados 84 horas hasta 96 horas, o separados 96 horas hasta 120 horas. En ciertas realizaciones se administran dos o más tratamientos terapéuticos dentro de la misma visita del paciente.

En ciertas realizaciones, se administran cíclicamente el compuesto descrito en esta invención y el segundo agente. La terapia cíclica lleva consigo la administración de una primera terapia (por ejemplo, un primer agente profiláctico o terapéutico) durante un período de tiempo, seguida de la administración de una segunda terapia (por ejemplo, un segundo agente profiláctico o terapéutico) durante otro período de tiempo, seguida de la administración de una tercera terapia (por ejemplo, un tercer agente profiláctico o terapéutico) durante otro período de tiempo y así sucesivamente, y la repetición de esta administración sucesiva, es decir, el ciclo, con objeto de reducir el desarrollo de resistencia a uno de los agentes, y evitar o reducir los efectos secundarios de uno de los agentes, y/o mejorar la eficacia del tratamiento.

En ciertas realizaciones, se administra a un paciente, por ejemplo un mamífero, tal como un ser humano, uno de los compuestos descritos en esta invención y un segundo agente, en una sucesión y dentro de un intervalo de tiempo tal que el compuesto proporcionado aquí puede actuar junto con el otro agente, obteniéndose un beneficio aumentado con respecto al obtenido si fueran administrados de otro modo. Por ejemplo, el segundo agente activo puede ser administrado al mismo tiempo o sucesivamente, en cualquier orden, en diferentes puntos de tiempo; no obstante, si no se administra al mismo tiempo, los compuestos deben ser administrados lo suficientemente próximos en el tiempo para proporcionar así el efecto terapéutico o profiláctico deseado. En una realización, el compuesto proporcionado en esta invención y el segundo agente activo ejercen sus efectos en tiempos que se solapan. Cada

segundo agente activo puede ser administrado por separado, en una forma apropiada y mediante cualquier vía adecuada. En otras realizaciones, el compuesto que se proporciona en esta invención se administra antes, al mismo tiempo o después de la administración del segundo agente activo.

5 En ciertas realizaciones, el compuesto descrito en esta invención y el segundo agente activo se administran en un ciclo menor que aproximadamente 3 semanas, aproximadamente una vez cada dos semanas, aproximadamente una vez cada 10 días, o aproximadamente una vez todas las semanas. Un ciclo puede comprender la administración por infusión de uno de los compuestos proporcionado en esta invención y el segundo agente, a lo largo de aproximadamente 90 minutos cada ciclo, aproximadamente 1 hora cada ciclo o, aproximadamente, 45 minutos cada ciclo. Cada ciclo puede comprender al menos 1 semana de descanso, al menos 2 semanas de
10 descanso o al menos 3 semanas de descanso. El número de ciclos administrados es desde aproximadamente 1 a aproximadamente 12 ciclos, más típicamente desde aproximadamente 2 a aproximadamente 10 ciclos, y más típicamente, desde aproximadamente 2 a aproximadamente 8 ciclos.

15 En ciertas realizaciones, puede repetirse la administración del mismo agente y las administraciones pueden espaciarse al menos 1 día, 2 días, 3 días, 5 días, 10 días, 15 días, 30 días, 45 días, 2 meses, 75 días, 3 meses ó 6 meses. En otras realizaciones, el compuesto proporcionado en esta invención y el segundo agente se administran separados aproximadamente 2 a 4 días, separados aproximadamente 4 a 6 días, separados aproximadamente 1 semana, separados aproximadamente 1 a 2 semanas, o separados más de 2 semanas.

20 En otras realizaciones, se administran al mismo tiempo a un paciente series de tratamientos, es decir, se administran dosis individuales del segundo agente separadamente y todavía dentro de un intervalo de tiempo tal que el compuesto que se proporciona en esta invención pueda actuar junto con el segundo agente activo. Por ejemplo, un componente puede ser administrado una vez por semana en combinación con los otros componentes que pueden ser administrados una vez cada dos semanas o una vez cada tres semanas. En otras palabras, los regímenes de dosificación son llevados a cabo al mismo tiempo incluso si los compuestos terapéuticos no son administrados simultáneamente o durante el mismo día.

25 El segundo agente puede actuar aditivamente o sinérgicamente con el compuesto aquí descrito. En una realización, el compuesto aquí descrito se administra al mismo tiempo que uno o más segundos agentes en la misma composición farmacéutica. En otra realización se administra uno de los compuestos aquí descritos al mismo tiempo que uno o más segundos agentes en composiciones farmacéuticas separadas. Todavía en otra realización, uno de los compuestos aquí descritos se administra antes o después de la administración de un segundo agente. También
30 se contempla la administración de uno de los compuestos aquí descritos y un segundo agente por la misma vía de administración o por vías diferentes, por ejemplo, oral y parenteral. En ciertas realizaciones, cuando el compuesto aquí descrito se administra al mismo tiempo que un segundo agente que, potencialmente, produce efectos secundarios adversos que incluyen, pero que no se limita a ellos, toxicidad, el segundo agente activo puede ser administrado ventajosamente en una dosis que caiga por debajo del umbral en el que el efecto adverso es
35 provocado.

En ciertas realizaciones, se administra uno de los compuestos aquí descritos en combinación con un segundo agente. En otras realizaciones, se administra un segundo agente en combinación con dos segundos agentes. Todavía en otras realizaciones se administra un segundo agente en combinación con dos o más segundos agentes.

40 En la terapia de combinación se administran juntas dosis eficaces de dos o más agentes, mientras que en la terapia de alternancia o de etapas sucesivas, se administra en serie o sucesivamente, una dosis eficaz de cada agente. Las dosis administradas dependerán de las velocidades de absorción, inactivación y excreción del fármaco, así como de otros factores conocidos por los expertos en la técnica. Ha de apreciarse que los valores de las dosis variarán también con la gravedad del estado que haya de aliviarse. Ha de comprenderse, además, que para un paciente particular, los regímenes y planes específicos de dosificación deben ser ajustados a lo largo del tiempo según la
45 necesidad individual y el criterio profesional de la persona que administra o supervisa la administración de las composiciones.

50 En ciertas realizaciones, los usos proporcionados en esta invención implican la administración del inhibidor de MMP aquí descrito, en combinación con otros agentes tales como Intrón A, Peginterferón alfa-2a (Pegasys R), Peginterferón alfa-2a+ ribavirina (Pegasys y Copegus, véase, por ejemplo, la publicación de Hoofnaglen et al., en *N. engl. J. Med.* 355:23), lamivudina, adefovir, entecavir, emtricitabina (FTC), telbivudina (L-dT), valtorcitabina (Val-Ldc), elvicitabina (L-Fd4C), clevudina, Racivir, BAM 205, NOV-205 (BAM 205), HepeX-B, Amdoxovir (DAPD), ANA 380 (LB80380), Pradefovir (Remofovir), EHT 899, Pradefovir, Zadaxin (timosina-alfa), UT 231-B, EP-HBS, HBV Core, MIV 210, SpecifEx-HepB, Pentacept (L-3'-FD4C), Bay 41-4109 INTM-191 ó VX-950 (telaprevir).

En ciertas realizaciones, el segundo agente está seleccionado entre los siguientes:

55 Inhibidores de proteasas: Los ejemplos incluyen Inhibidor de Proteasa de HCV Medivir (Medivir/Tobotec); ITMN-191 (InterMune), SCH 503034 (Schering) y VX950 (Vertex). Otros ejemplos de inhibidores de proteasas incluyen los inhibidores de proteasas NS3 basados en sustrato (Attwood et al., Derivados peptídicos antivirales, documento PCT WO 98/22496, 1998; Attwood et al., *Antiviral Chemistry and Chemotherapy* 1999, 10, 259-273; Attwood et al.,

Preparación y uso de derivados de aminoácidos como agentes antivirales, Publicación de patente alemana DE 19914474; Tung et al., inhibidores de proteasas de serina, particularmente la proteasa NS3 del virus de la hepatitis C, documento PCT WO 98/17679), con inclusión de alfa-cetoamidas e hidrazinouras, e inhibidores que terminan en un electrófilo tal como ácido borónico o un fosfonato (Llinas-Brunet et al., Análogos peptídicos inhibidores de la hepatitis C, documento PCT WO 99/07734); inhibidores de la proteasa NS3 no basados en sustratos tales como derivados de 2,4,6-trihidroxi-3-nitrobenzamida (Sudo K. et al., *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 1997, 238, 643-647; Sudo K. et al., *Antiviral Chemistry and Chemotherapy*, 1998, 9, 186), con inclusión de RD3-4082 y RD3-4078, el primero sustituido sobre la amina con una cadena de 14 carbonos y el último procesando un grupo para-fenoxipropilo; y Sch 68631, una fenantrenoquinona, un inhibidor de proteasa del HCV (Chu M. et al., *Tetrahedron Letters* 37:7229-7232, 1996).

El compuesto SCH 351633, aislado desde el hongo *Penicillium griseofulvum*, fue identificado como un inhibidor de proteasas (Chu M. et al., *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 9:1949-1952). El Eglin C, aislado de las sanguijuelas, es un potente inhibidor de diversas proteasas de serina tales como las proteasas A y B de *S. griseus*, α -quimotripsina, quimasa y subtilisina. Qasim M.A. et al., *Biochemistry* 36:1598-1607, 1997.

Patentes de EE.UU. que describen inhibidores de proteasas para el tratamiento del HCV, incluyen, por ejemplo, la patente de EE.UU. No. 6.004.933 otorgada a Spruce et al., que describe una clase de inhibidores de proteasas de cisteína que inhiben la endopeptidasa 2 del HCV; la patente de EE.UU. No. 5.990.276 otorgada a Zhang et al., que describe inhibidores sintéticos de la proteasa NS3 del virus de la hepatitis C; la patente de EE.UU. No. 5.538.865 otorgada a Reyes et al, documento WO 02/008251 a Corvas International, Inc, y los documentos US 7.169.760, US2005/176648, WO 02/08187 y WO 02/008256 a Schering Corporation. Tripéptidos de inhibidores del HCV están descritos las patentes de EE.UU. Nos. 6.534.523, 6.410.531 y 6.420.380, a Boehringer Ingelheim y el documento WO 02/060926 a Bristol Myers Squibb. Péptidos diarílicos como inhibidores de la proteasa de serina NS3 del HCV están descritos en los documentos WO 02/48172 y US 6.911.428 a Schering Corporation. Imidazoleidinonas como inhibidores de la proteasa de serina NS3 del HCV están descritos en los documentos WO 02/08198 y US 6.838.475 a Schering Corporation y WO 02/48157 y US 6.727.366 a Bristol Myers Squibb. Las patentes de EE.UU. Nos. 7.109.172; 6.909.000; 6.617.390;6.608.067; 6.265.380 y la publicación internacional No. WO 98/17679 a Vertex Pharmaceuticals. y la WO 02/48116 a Bristol Myers Squibb, describen también inhibidores de proteasas del HCV. Otros ejemplos de inhibidores de proteasas del HCV están descritos en las patentes de EE.UU. Nos. 7.153.848; 7.138.376; 7.135.462; 7.132.504; 7.112.601; y en las publicaciones de EE.UU. Nos. 2007/0010455; 2006/0276511; 2006/0257980; 2006/0258720; y 2006/0252715, a InterMune, Inc.

Derivados de tiazolidina que ponen de manifiesto una inhibición importante en un ensayo de HPLC de fase invertida con una proteína de fusión NS3/4a y el sustrato NS5A/5B (Sudo K. et al., *Antiviral Research*, 1996, 32, 9-18), en especial el compuesto RD-1-6250, que posee un resto de cinamoilo fusionado sustituido con una cadena larga de alquilo, RD4 6205 y RD4 6193.

Tiazolidinas y benzanilidas identificadas en la publicación de Kakiuchi N. et al., *J. EBS Letters* 421, 217-220; y de Takeshita et al., *Analytical Biochemistry*, 1997, 247, 242-246.

Una fenantrenoquinona que posee actividad contra proteasas en un ensayo de SDS-PAGE y autorradiografía, aislada desde el caldo de cultivo de fermentación de *Streptomyces* sp., Sch 68631 (Chu M. et al., *Tetrahedron Letters*, 1996, 37, 7229-7232) y Sch 351633, aislada del hongo *Penicillium griseofulvum*, que demuestra actividad den ensayo de proximidad de centelleo (Chu M. et al., *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters* 9, 1949-1952).

Inhibidores de helicasa (Diana G.D. et al., Compuestos, composiciones y métodos de tratamiento de la hepatitis C, patente de EE.UU. No. 5.633.358; Diana G.D. et al., Derivados de piperidina, composiciones farmacéuticas de los mismos y su uso en el tratamiento de la hepatitis C, documento PCT WO 97/36554.

Inhibidores de nucleótido polimerasas y gliotoxina (Ferrari R. et al., *Journal of Virology*, 1999, 73, 1649-1654) y el antibiótico cerulenina de productos naturales (Lohmann V. et al., *Virology*, 1998, 249, 108-118).

Antivirales que interfieren basados en RNA (iRNA), que incluyen antivirales cortos que interfieren basados en RNA, (siRNA), tales como Sima-034 y otros descritos en las publicaciones de las patentes internacionales Nos. WO/03/070750 y WO 2005/012525, y en la publicación de la patente de EE.UU. No. US 2004/0209831.

Oligodesoxinucleótidos de fosforotioato antisentido (S-ODN) complementarios de la secuencia que se alarga en la región 5' no codificante (NCR) del virus (Alt M. et al., *Hepatology*, 1995, 22, 707-717), o los nucleótidos 326-348 que comprenden el extremo 3' de la NCR y los nucleótidos 371-388 situados en la región codificante del núcleo del RNA del HCV (Alt M. et al., *Archives of Virology*, 1997, 142, 589-599; Galderisi U, et al., *Journal of Cellular Physiology*, 1999, 181, 251-257).

Inhibidores de la traducción dependiente de IRES (Ikeda N. et al., Agente para la prevención y tratamiento de la hepatitis C, Publicación de patente japonesa, JP-08268890; Kai Y. et al., Prevención y tratamiento de enfermedades virales, publicación de patente japonesa, JP-10101591).

Ribozimas, tales como ribozimas resistentes a nucleasas (Macckak, D.J. et al., *Hepatology*, 1999, 30, resumen 995) y los descritos en la patente de EE.UU. No. 6.043.077 otorgada a Barber et al., y en las patentes de EE.UU. Nos. 5.869.253 y 5.610.054, otorgada a Draper et al., y

5 Análogos de nucleósidos descritos en las publicaciones de patentes internacionales Nos. WO 01/90121 y WO 01/92282; WO 01/32153; WO 01/60315; WO 02/057425; WO 02/057287; WO 02/18404; WO 01/79246; WO 02/32920 y WO 02/48165. Ciertas patentes de EE.UU. y solicitudes de patentes que describen el uso de análogos de nucleósidos que pueden usarse como segundos agentes para tratar el virus de la hepatitis C incluyen los documentos: US 7.202.224; 7.125.855; 7.105.499 y 6.777.395, por Merck and Co., Inc.; US 2006/0040890; 2005/0038240; 2004/0121980; 6.846.810; 6.784.166 y 6.660.721, por Roche; US 2005/0009737; US 2005/0009737; 10 7.094.770 y 6.927.291, por Pharmasset, Ltd.

La publicación PCT No. WO 99/43691 a Emory University, titulada "2'-Fluoronucleósidos" describe el uso de ciertos 2'-fluoronucleósidos para tratar el HCV.

Otros diversos compuestos incluyen 1-amino-alkilciclohexanos (Patente de EE.UU. No. 6.034.134 otorgada a Gold et al.), lípidos alquílicos (patente de EE.UU. No. 5.922.757 otorgada a Chojkier et al.), Vitamina E y otros 15 antioxidantes (patente de EE.UU. No. 5.922.757, otorgada a Chojkier et al.), escualeno, amantadina, ácidos biliares (patente de EE.UU. No. 5.846.964 a Ozeki et al), ácido N-(fosfonoacetil)-L-aspártico, (patente de EE.UU. No. 5.830.905 a Diana et al.), bencenodocarboxamidas (patente de EE.UU. No. 5.633.388 a Diana et al.), derivados de poli(ácido adenílico) (patente de EE.UU. No. 5.496.546 otorgada a Wang et al.), 2',3'-didesoxiinosina (patente de EE.UU. No. 5.026.687 a Yarchoan et al.), bencimidazoles (patente de EE.UU. No. 5.891.874 otorgada a Colacino et 20 al.), extractos de plantas (patente de EE.UU. No. 5.837.257 a Tsai et al., patente de EE.UU. No. 5.725.859 a Omer et al., y patente de EE.UU. No. 6.056.961), y piperidinas (patente de EE.UU. No. 5.830.905, otorgada a Diana et al.).

Cualquier otro compuesto actualmente en desarrollo preclínico o clínico para el tratamiento del virus de la hepatitis C, puede ser usado en combinación con los compuestos descritos en esta invención. En ciertas realizaciones, los 25 compuestos que pueden usarse en combinación con los inhibidores de MMP aquí descritos, incluyen: Interleukin-10, por Schering-Plough, IP-501, por Interneuron, Merimebodib (VX-497), por Vertex, AMANTADINE® (Symmetret), por Endo Labs Solvay, HEPTAZYME®, por RPI, XTL-002. por XTL., HCV/MF59, por Chiron, CIVACIR® (Inmunoglobulina de la hepatitis C), por NABI, LEVOVIRIN®, por ICN/Ribapharm, VIRAMIDINE®, por ICN/Ribapharm, ZADAXIN® (timoxina alfa-1), por Sci Clone, timosina más interferón pegilado, por Sci Clone, CEPLENE® (dihidrocloruro de histamina), por Maxim, VX-950 / LY 570310, por Vertex/Eli Lilly, ISIS 14803, por Isis Pharmaceutical/Elan, JTK 003, 30 por AKROS Pharma, BILN-2061, por Boehringer Ingelheim, CeliCept (mofetil micofenolato), por Roche, T67, un inhibidor de β -tubulina, por Tularik, una vacuna terapéutica dirigida a E2, por Innogenetics, PK788, por Fujisawa Helthcare, Inc., IdB 1016 (Siliphos, silibin-fosfatidilcolina fitosoma oral), inhibidores de replicación del RNA (VP50406), por ViroPharma/Wyeth, vacuna terapéutica, por Intercell, vacuna terapéutica, por Epimmune/Genencor, el inhibidor de IRES, por Anadys, ANA 245 y ANA 246, por Anadts, inmunoterapia (Therapore), por Avant, inhibidor 35 de proteasas, por Corvas/Schering, inhibidor de helicasas, por Vertex, inhibidor de fusiones, por Trimeris, terapia de células T, por CellExSys, inhibidor de polimerasas, por Biocryst, química dirigida a RNA, por PTC Therapeutics, Dication, por Immtech, Int., inhibidor de proteasas, por Agouron, inhibidor de proteasas, por Chiron/Medivir, terapia antisentido, por AVI BioPharma, terapia antisentido, por Hybridon, hemopurificador, por Aethlon Medical, vacuna terapéutica, por Merix, inhibidor de proteasas, por Bristol-Myers Squibb/Axys, Chron-VacC, una vacuna terapéutica, 40 por Tripep, UT 231B, por United Therapeutics, inhibidores de proteasas, helicasas y polimerasas, por Genelabs Technologies, inhibidores de IRES, por Immusol, R803, por Rigel Pharmaceuticals, INFERGEN® (interferón alfacon-1), por InterMune, OMNIFERON® (interferón natural), por Viragen, ALBUFERON®, por Human Genome Sciences, REBIF® (interferón beta-1a), por Ares-Serono, Omega Interferon, por BioMedicine, interferón gamma, interferón tau e Interferón gamma-1B, por Inter-Mune.

45 En una realización, pueden administrarse uno o más compuestos descritos en esta invención, en combinación o alternancia con la terapia de la hepatitis C de que se dispone actualmente o que se está desarrollando en la actualidad. En una realización pueden administrarse uno o más compuestos descritos en esta invención, en combinación o alternancia con un interferón anti-virus de la hepatitis C, tal como Intron A® (interferón alfa-2b) y Pegasys® (peginterferón alfa-2a); Roferon A® (interferón alfa-2a recombinante), Infergen® (interferón de consenso; 50 interferón alfacon-1), PEG-Intron® (interferón alfa-2b pegilado) y Pegasys® (Interferón alfa-2a pegilado).

En una realización el interferón anti- virus de la hepatitis C es infergen, IL-29 (PEG-Interferón lambda), R7025 (Maxy-alpha), Belerofon, Interferón alfa oral, BLX-883 (Locteron), interferón omega, multiféron, interferón de medusas, Albuferón o REBIF®.

55 En una realización pueden administrarse uno o más compuestos descritos en esta invención en combinación o alternancia con un inhibidor de polimerasas anti-virus de la hepatitis C, tal como ribavirina, vramidina, NM 283 (valpicitabina), R7128 / PSI-6130, R1626, HCV-796 ó R1479.

En ciertas realizaciones pueden administrarse uno o más compuestos descritos en esta invención en combinación con ribavirina y un interferón anti-virus de la hepatitis C., tal como Intron A® (interferón alfa-2b) y Pegasys®

(Peginterferón alfa-2a); Roferon A[®] (interferón alfa-2a recombinante), Infergen[®] (interferón de consenso; interferón alfacon-1), PEG-Intron[®] (interferón alfa-2b pegilado) y Pegasys[®] (Interferón alfa-2a pegilado).

5 En ciertas realizaciones se administra el compuesto RO-113-0830 en combinación con un interferón anti-virus de la hepatitis C tal como Intron A[®] (interferón alfa-2b) y Pegasys[®] (Peginterferón alfa-2a); Roferon A[®] (interferón alfa-2a recombinante), Infergen[®] (interferón de consenso; interferón alfacon-1), PEG-Intron[®] (interferón alfa-2b pegilado) y Pegasys[®] (Interferón alfa-2a pegilado). En ciertas realizaciones se administra el compuesto RO-113-0830 en combinación con ribavirina y un interferón anti-virus de la hepatitis C, tal como Intron A[®] (interferón alfa-2b) y Pegasys[®] (Peginterferón alfa-2a); Roferon A[®] (interferón alfa-2a recombinante), Infergen[®] (interferón de consenso; interferón alfacon-1), PEG-Intron[®] (interferón alfa-2b pegilado) y Pegasys[®] (Interferón alfa-2a pegilado).
10

En una realización puede administrarse uno o más de los compuestos aquí descritos en combinación o alternancia con un inhibidor de proteasa anti-virus de la hepatitis C tal como ITMN-191, SCH 503034, VX950 (telaprevir) o Medivir HCV Protease Inhibitor.

15 En una realización, puede administrarse uno o más de los compuestos aquí descritos en combinación o alternancia con una vacuna anti-virus de la hepatitis C, tal como TG4040, PeviPROTM, CGI-5005. HCV/MF59, GV1001, IC41 ó INNO0101 (E1).

En una realización, puede administrarse uno o más de los compuestos aquí descritos en combinación o alternancia con un anticuerpo monoclonal anti-virus de la hepatitis C, tal como AB68 ó XTL-6865 (antiguamente HepX-C); o un anticuerpo policlonal anti-virus de la hepatitis C, tal como cicavir.

20 En una realización, puede administrarse uno o más de los compuestos aquí descritos en combinación o alternancia con un inmunomodulador anti-virus de la hepatitis C, tal como Zadaxin[®] (timalfasina), NOV-205 u Oglufanide.

25 En una realización, puede administrarse uno o más de los compuestos aquí descritos en combinación o alternancia con Nexavar, doxorubicina, PI-88, amantadina, JBK-122, VGX-410C, MX-3253 (Ceglosovir), Suvus (BIVN-401 ó virostat), PF-03491390 (antiguamente IDN-6556), G-126270, UT-231B, DEBIO-025, EMZ702, ACH-0137171, MitoQ, ANA975, AVI-4065 Bavituxinab (Tarvacin), Alinia (nitrazoxanida) o PYN17.

30 Ha de reconocerse que pueden surgir variantes de HBV resistentes a fármacos r después de tratamiento prolongado con un agente antiviral. La resistencia los fármacos ocurre lo más típicamente por mutación de un gen que codifica una enzima usada en el ciclo de vida viral, y lo más típicamente en el caso del HBV, la DNA polimerasa. Recientemente, se ha demostrado que la eficacia de un fármaco contra las infecciones por HBV puede prolongarse, aumentarse o restaurarse administrando el compuesto en combinación o alternancia con un segundo, y acaso un tercer, compuesto antiviral que induce una mutación diferente de la causada por el fármaco principal. Alternativamente, las características farmacocinéticas, la biodistribución u otros parámetros del fármaco pueden alterarse por tal terapia de combinación o de alternancia. En general, típicamente, se prefiere la terapia de combinación a la terapia de alternancia debido a que induce múltiples tensiones simultáneas en el virus.

35 La actividad anti-virus de la hepatitis B de los compuestos descritos en esta invención, puede ser intensificada administrando dos o más de estos compuestos en combinación o alternancia. Alternativamente, por ejemplo, puede administrarse uno o más de los compuestos aquí descritos en combinación o alternancia con cualquier otro agente anti-virus de la hepatitis B conocido, tal como entecivir, cis-2-hidroxiometil-5-(5-fluorocitosin-1-il)-1,3-oxatiolano, de preferencia, sustancialmente, en la forma del isómero óptico (-) ("FTC", véase el documento WO 92/14743); el enantiómero (-) de cis-2-hidroxiometil-5-(citosin-1-il)-1,3-oxatiolano (3TC); β-D-1,3-dioxolano purina nucleósidos descritos en las patentes de EE.UU. Nos. 5.444.063 y 5.684.010; β-D-dioxolano nucleósidos tales como β-D-dioxolanil-2,6-diaminopurina (DAPD), y β-D-dioxolanil-6-cloropurina (ACP), L-FDDC (5'fluoro-3'-tia-2',3'-didesoxiciditina), L-enantiómeros de 3'-fluoro-modificado.beta.-2'-desoxirribonucleósido-5'-trifosfatos, carbovir, interferón, penciclovir y famciclovir, L-FMAU, famciclovir, penciclovir, BMS-200475, bis pom PMEA (adefovir, 45 dipivoxilo); lobucavir, ganciclovir, ribavirina, INTM-191, VX-950 (telaprevir), o cualquier otro compuesto que manifieste una EC₅₀ menor que 15 micromolar en células 2.2.15; o sus profármacos o sales farmacéuticamente aceptables. Otros varios ejemplos de agentes anti-HBV están proporcionados en la Publicación de la Solicitud de EE.UU. No. 20050080034 que se incorpora por referencia en su totalidad.

50 En otra realización, se administra uno de los compuestos aquí descrito en combinación o alternancia con un inmunomodulador u otro modificador de la replicación viral farmacéuticamente activo, que incluyen un material biológico tal como una proteína, un péptido, un oligonucleótido, o una gamma globulina, con inclusión, pero sin limitar a ellos, interferón, interleuquina o un oligonucleótido antisentido para genes que expresan o regulan la replicación del virus de la hepatitis B.

55 Puede usarse cualquier método de alternancia que proporcione tratamiento para el paciente. Ejemplos no limitativos de esquemas de alternancia incluyen 1-6 semanas de administración de una cantidad eficaz de un agente, seguida de 1-6 semanas de administración de una cantidad eficaz de un segundo agente. El plan de alternancia puede incluir

períodos sin tratamiento. La terapia de combinación incluye, generalmente, la administración simultánea de una proporción eficaz de dosificaciones de dos o más agentes activos.

Los compuestos aquí descritos pueden ser administrados también en combinación con antibióticos, otros compuestos antivirales, agentes antifúngicos u otros agentes farmacéuticos administrados para el tratamiento de infecciones secundarias.

Ha de entenderse que la descripción detallada anterior y los ejemplos que se acompañan son simplemente ilustrativos.

Ejemplos

Preparación de RO-113-0830

2,7-Dioxa-espiro[3.5]nonan-1-ona (10,8 g), que puede prepararse según se describe en la patente de EE.UU. No. 5.932.595, se disuelve en N,N-dimetilformamida (95 ml) y se añade lentamente a un solución que contiene la sal sódica de 4-(4-clorofenoxi)tiófenol, (generada mediante la adición de polvo de hidruro de sodio (2,14 g, 89,2 mmol) a una disolución de 4-(4-clorofenoxi)tiófenol (15,83 g, 66,8 mmol) en el seno de N,N-dimetilformamida (19 ml), a 0°C y agitando durante 30 minutos) durante de un período de 10-15 minutos, y agitando luego un período adicional de 15 minutos. La suspensión que resulta se calienta a 40°C, se agita durante 5 minutos, se añade terc-butanol (2 ml) y se enfría la mezcla a temperatura ambiente durante 20 minutos. La mayoría de la N,N-dimetilformamida se separa en vacío, se ajusta el pH a 9,2, se diluye la suspensión que resulta con éter dietílico al 30%-hexanos (120 ml) y se filtra. La masa sobre el filtro se lava con porciones adicionales de éter (3 veces, 70 ml), se acidifica a pH 3,5 con solución acuosa 2N de ácido clorhídrico y se extrae con cloruro de metileno (4 x 350 ml). Las capas orgánicas reunidas se secan sobre sulfato magnésico, y se concentra en vacío. El residuo sólido se recrystaliza en la cantidad mínima de cloruro de metileno-hexanos obteniendo el ácido 4-[4-(4-clorofenoxi)feniltiometil]tetrahidropirano-4-carboxílico, puro.

Evaluación *in vivo* de RO-113-0830

La eficacia *in vivo* de RO-113-0830 se evaluó usando ratones macho C57B1/6 (Simonsen Labs) en dos modelos bien establecidos de daño hepático. Se dejó aclimatar a los ratones durante tres días por lo menos.

En el modelo de daño hepático del TNF- α , se inyectaron por vía IP D-galactosamina (D-Gln)(800 mg/kg) y TNF- α (20 ó 40 μ g/kg). Se administró el compuesto RO-113-0830 (0,001-30 mg/kg) por vía oral mediante sonda esofágica 30 minutos antes del enfrentamiento. Seis horas más tarde, los animales fueron anestesiados con Nembutal (50 mg/kg, IP) y se extrajo sangre mediante punción cardiaca. La actividad plasmática de ALT se determinó usando un kit de Sigma-Aldrich. La actividad plasmática de la ALT en el modelo del TNF- α , disminuyó dependiendo de la dosis de RO-113-0830. La ED₅₀ media obtenida de 4 estudios fue 0,26 \pm 0,08 mg/kg.

Para determinar el beneficio sobre la supervivencia, el modelo de TNF- α , D-galactosamina (D-Gln) (800 mg/kg) y TNF- α (20 ó 40 mg/kg) fueron inyectados por vía IP, y se dejó sobrevivir a los ratones durante 24 horas después del enfrentamiento. Todos los ratones mórbitos fueron eutanizados con 125 mg/kg de Nembutal por vía IP. La supervivencia media de 24 horas procedente de 3 estudios fue, respectivamente, 27 \pm 7,3% y 55 \pm 7,6% (p=0,03) en los ratones testigo tratados con TNF- α /D-Gln y en los ratones tratados con RO-113-0830.

En un modelo de daño hepático inducido por Fas, se administro por vía IV un anticuerpo de activación para Fas (Jo-2). Seis horas después. los animales fueron eutanizados con Nembutal (50 mg/kg, IP), y se extrajo sangre mediante punción cardiaca. La actividad plasmática del ALT se determinó usando un kit de Sigma-Aldrich. El compuesto RO-113-0830 a la dosis de 10 mg/kg, PO, redujo significativamente la elevación de la actividad plasmática de la ALT inducida por Fas, en un valor medio de 50% en 2 estudios (p<0,05 en cada estudio).

Los resultados de estos estudios demuestran que, en ciertas realizaciones, el compuesto RO-113-0830 es protector en la presencia de dos citoquinas pro-inflamatorias importantes implicadas en enfermedades hepáticas. La disminución del daño hepático y de la inflamación se determinó mediante la disminución de los niveles plasmáticos de ALT con respecto a los de animales testigo. La ALT es un marcador de daño hepático clínicamente importante y se usa rutinariamente para evaluar en pacientes la extensión de un daño y de una inflamación hepática en progreso. Además, el compuesto RO-113-0830 demostró un beneficio de supervivencia que sigue a la administración de TNF- α .

Inhibición de la replicación del HCV en un ensayo de replicón

Se utilizó en este estudio una línea celular del hepatoma humano Huh7 (la línea celular 21-5), véase la publicación de Pietschmann, T. et al., *J. Virol.* 76, 2002, 4008-4021, que contiene el replicón del HCV completo con tres mutaciones adaptativas en cultivos celulares, para demostrar la aptitud de RO-113-0830 para inhibir la replicación en células del replicón de RNA del HCV. El ensayo se llevó a cabo según ha sido descrito por Pietschmann, T. et al., *supra*.

Los efectos del RO-113-0830 en seis concentraciones semilogarítmicas, cada una de ellas por cuadruplicado, fueron examinados en el ensayo de evaluación antiviral del replicón de RNA del HCV. Se incluyó interferón alfa-2b humano en cada operación como un compuesto testigo positivo. Cultivos subconfluentes de la línea ET fueron depositados en placas de 96 pocillos dedicadas al análisis de números de células (citotoxicidad) o actividad antiviral, y al día siguiente se añadieron fármacos a los pocillos apropiados. Las células fueron procesadas 72 horas después cuando las células eran todavía subconfluentes. Los niveles de replicón de RNA del HCV y la concentración tóxica de fármaco que reduce los números de células, indicado por los niveles de RNA ribosómico (rRNA) de las células huésped, fueron evaluados mediante RT.PCR de TaqMan. Se calcularon los valores de EC₅₀ (concentración que disminuye la viabilidad celular en 50%), la IC₅₀ (concentración que hace disminuir la viabilidad celular 50%) y el SI₅₀ (índice selectivo: IC₅₀/EC₅₀)

El compuesto RO 113-0830, dependiendo de la dosis, inhibió la replicación del HCV consiguiendo una inhibición de 50% (EC₅₀) en una concentración 70 nM. La IC₅₀ para evaluar la citotoxicidad fue en este ensayo, aproximadamente, 25 μm, consiguiéndose así un índice de selectividad (IC₅₀ / EC₅₀) de 350, aproximadamente. Estos resultados demuestran que, en ciertas realizaciones, el compuesto RO-113-0830 consigue una inhibición potente de la replicación del virus de la hepatitis C en dosis que no interfieren con la viabilidad celular.

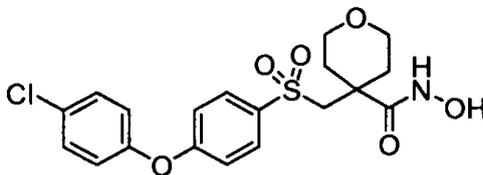
Estudios *in vivo* en un modelo de ligadura del conducto biliar

El modelo de ligadura del conducto biliar es un modelo bien establecido de fibrosis hepática. En resumen, ratones de tipo salvaje C57/BL6 de 6 a 8 semanas de edad, fueron sometidos a ligadura del conducto biliar (BDL) durante 14 días. Ratones de tipo salvaje operados de modo simulado, fueron usados como testigos. Se administró mediante sonda esofágica o bien RO 113-0830 o bien CMC (carboximetilcelulosa), en una dosis de 10 mg/kg de peso, una vez al día. La apoptosis de los hepatocitos se cuantificó mediante el ensayo TUNEL e inmunofluorescencia de las caspasas 3/7 activadas. El daño hepático se verificó por histopatología y cuantificación de infartos biliares. La fibrosis hepática se evaluó mediante tinción con rojo Sirius y morfometría cuantitativa. Se usó reacción en cadena de la polimerasa (PCR) de tiempo real para medir transcritos de mRNA para el colágeno 1alfa (I) y la actina de la musculatura lisa alfa.

Al cabo de 14 días de BDL, los ratones de tipo salvaje tratados con RO 113-0830 demostraron una disminución triple en el ensayo TUNEL y una disminución quintuple de los hepatocitos positivos a la caspasa 3/7 (p<0,01) en comparación con los animales tratados con el vehículo. El examen histológico de los hígados procedentes de animales de tipo salvaje de BDL tratados con RO 113-0830, demostraron una reducción >70% del número de infartos biliares en comparación con el de los ratones de BDL tratados con vehículo. Los transcritos hepáticos de la actina de la musculatura lisa alfa, un marcador de activación de células estrelladas, y el colágeno I habían aumentado 6 veces y 8 veces en los ratones de BDL de 14 días en comparación con los niveles de los testigos operados de modo simulado. El mRNA de estos transcritos se había reducido en >60% en los animales tratados con RO 113-0830 frente a los animales de BDL tratados con vehículo. La tinción del colágeno hepático con rojo Sirio mostró también una disminución triple en los ratones de BDL tratados con RO 113-0830. Finalmente, la supervivencia global de los animales después de 14 días de BDL, también resultó significativamente aumentada en el grupo que había recibido el fármaco activo (p<0,05). Estos resultados demuestran que, en ciertas realizaciones, los daños hepáticos y la fibrosis hepática disminuyen por el tratamiento con el inhibidor de MMP RO 113-0830

REIVINDICACIONES

1.- Un inhibidor de metaloproteinasas de la matriz de uso en el tratamiento de la hepatitis viral de tipo C crónica, en el que el inhibidor de metaloproteinasas de la matriz es:



- 5 2.- El inhibidor de metaloproteinasas de la matriz de uso según la reivindicación 1, en el que el inhibidor de metaloproteinasas de la matriz se prepara para administrar a un paciente que ha sido tratado anteriormente con otra medicación para una enfermedad hepática, o que está siendo tratado con otra medicación para una enfermedad hepática.
- 10 3.- El inhibidor de metaloproteinasas de la matriz de uso según la reivindicación 1, en el que el inhibidor de metaloproteinasas de la matriz se usa para reducir el daño hepático asociado con la hepatitis viral de tipo C crónica.
- 4.- El inhibidor de metaloproteinasas de la matriz de uso según la reivindicación 1, en el que el inhibidor de metaloproteinasas de la matriz se usa para inhibir la replicación del virus de la hepatitis C en una célula infectada con virus de la hepatitis C.
- 15 5.- El inhibidor de metaloproteinasas de la matriz de uso según la reivindicación 1, en el que el inhibidor de metaloproteinasas de la matriz se usa para inhibir la replicación del virus de la hepatitis C en un paciente infectado con virus de la hepatitis C.
- 6.- El inhibidor de metaloproteinasas de la matriz de uso según la reivindicación 1 ó 2, en el que el inhibidor de metaloproteinasas de la matriz se prepara para ser administrado además de un segundo agente.
- 20 7.- El inhibidor de metaloproteinasas de la matriz de uso según la reivindicación 6, en el que el segundo agente está seleccionado entre interferón anti-virus de la hepatitis C, ribavirina o una de sus combinaciones.