

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 536 208**

51 Int. Cl.:

A61K 31/18 (2006.01)

A61K 47/18 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.03.2009 E 09717048 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.02.2015 EP 2262493**

54 Título: **Métodos de tratamiento que emplean infusión continua prolongada de Belinostat**

30 Prioridad:

07.03.2008 US 34635 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

21.05.2015

73 Titular/es:

**ONXEO DK, BRANCH OF ONXEO S.A., FRANCE
(100.0%)
Symbion Science Park, Fruebjergvej 3
2100 Copenhagen, DK**

72 Inventor/es:

**SEHESTED, MAXWELL;
JENSEN, PETER BUHL y
NISSEN, NIS**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 536 208 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

Métodos de tratamiento que emplean infusión continua prolongada de Belinostat.

5 **Campo técnico**

La presente invención se refiere generalmente al tratamiento de enfermedades y trastornos que están mediados por histona desacetilasa (HDAC), por ejemplo, cáncer, con Belinostat, y más particularmente, a tratamientos de mejora de dichas enfermedades (por ejemplo, cánceres, por ejemplo, leucemias), que emplean infusión continua y prolongada (por ejemplo, infusión intravenosa continua y prolongada) de Belinostat.

Antecedentes

Se citan un número de pacientes y publicaciones en la presente memoria con el fin de describir más completamente y divulgar la invención y el estado de la técnica a la cual pertenece la invención.

Durante toda la memoria descriptiva, incluyendo las reivindicaciones siguientes, a menos que el contexto requiera lo contrario, se entiende que la palabra "comprender" y variaciones tales como "comprende" y "comprender" implican la inclusión de un número entero afirmado o etapa o grupo de números enteros o etapas, pero sin exclusión de cualquier otro número entero o etapa o grupos de números enteros o etapas.

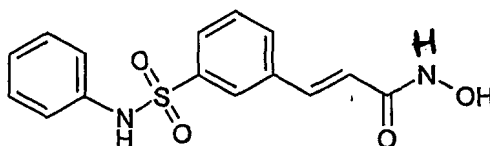
Debe apreciarse que, según se usa en la memoria descriptiva y en las reivindicaciones adjuntas, las formas en singular "un", "una", "el" y "ella" incluyen referentes en plural a menos que el contexto claramente indique lo contrario. De este modo, por ejemplo, la referencia a "un vehículo farmacéutico" incluye mezclas de dos o más dichos vehículos, y similares.

Con frecuencia, los intervalos se expresan en la presente memoria desde "aproximadamente" un valor particular y/o hasta "aproximadamente" otro valor particular. Cuando se expresa dicho intervalo, otra realización incluye desde el valor particular y/o hasta el otro valor particular. Similarmente, cuando se expresan los valores como aproximaciones, por medio del uso del antecedente "aproximadamente", se entiende que el valor particular forma otra realización.

La presente divulgación incluye información que puede resultar útil en la comprensión de la presente invención. No constituye una admisión que parte de la información proporcionada en la presente memoria sea técnica anterior o relevante para la invención reivindicada actualmente, o que alguna publicación referenciada de forma específica o explícita constituya la técnica anterior.

PXD101 / Belinostat

(E)-N-hidroxi-3-(3-fenilsulfamoil-fenil)-acrilamida, también conocida como PXD101, PX 105684, y Belinostat, mostrada a continuación, es un inhibidor de histona desacetilasa conocido (HDAC). Se describió por primera vez por parte de Watkins et al., 2002. Se encuentra en desarrollo para el tratamiento de una gama de trastornos con mediación de HDAC, y es el objeto de numerosos ensayos clínicos de Fase I y Fase II para diversos tipos de cáncer.



Las formulaciones líquidas de Belinostat, que además comprenden L-arginina, en las cuales Belinostat es soluble de forma libre, y que resultan apropiadas para la administración por medio de inyección, infusión, infusión intravenosa, etc., se describen en Bastin et al., 2006.

Se han llevado a cabo estudios de comprobación de dosis de Fase I en pacientes con diversos tumores sólidos en los cuales se proporcionó de 150 a 1200 mg/m² en una inyección intravenosa durante 30 minutos, proporcionando una dosis máxima tolerada de 1000 mg/m². Véase, por ejemplo, Steele et al., 2008.

También se proporcionó una inyección intravenosa de Belinostat durante 30 minutos (600-1200 mg/m²/d) a pacientes en combinación con una dosis convencional de carboplatino o paclitaxel, donde la dosis máxima tolerada de Belinostat fue de 1000 mg/m²/d. Véase, por ejemplo, Sinha et al., 2007.

También se proporcionó Belinostat a pacientes en una inyección intravenosa de 600-900 mg/m²/d durante 30 minutos. Véase, por ejemplo, Gimsing et al., 2005.

5 Se proporcionaron 900-100 mg/m²/d de Belinostat por medio de infusión durante 30 minutos a pacientes con mieloma múltiple. Véase, por ejemplo, Sullivan et al., 2006.

Se proporcionó Belinostat en dosis de 900 a 1000 mg/m²/d a pacientes con linfoma de células-T. Véase por ejemplo, Advani et al., 2007.

10 Se proporcionó Belinostat a 1000 mg/m²/d en una inyección intravenosa durante 30 minutos a pacientes con tumores ováricos resistentes a fármacos.

15 De este modo, se ha presentado, en ensayos clínicos de Fase I y Fase II, que las dosis recomendadas de Belinostat se proporcionan en una inyección intravenosa por medio de infusión durante 30 minutos en días consecutivos. No obstante, se presenta que la semivida en plasma de Belinostat es de 47-86 minutos, y de ese modo el fármaco puede que no se encuentre en concentraciones suficientemente elevadas para resultar eficaz durante gran parte de la duración del tratamiento.

20 Por consiguiente, resulta necesario un método mejorado de administración de Belinostat que resulte eficaz, en comparación con las dosis de inyección intravenosa previamente descritas. También resulta necesario un método mejorado de administración de Belinostat que conduzca a una eficacia mayor al tiempo que no supere las toxicidades que limitan la dosis.

25 Sumario de la invención

Un primer aspecto de la invención es (E)-N-hidroxi-3-(3-fenilsulfamoil-fenil)-acrilamida, o una de sus sales, hidratos o solvatos, para su uso en el tratamiento de una enfermedad o un trastorno en un paciente humano, por medio de infusión intravenosa continua y prolongada; en la que la infusión intravenosa continua y prolongada es durante un periodo de al menos 12 horas; en la que el trastorno o enfermedad es:

una afección proliferativa; o
un tumor; o
un tumor sólido; o

35 cáncer; o
un cáncer de tumor sólido; o
cáncer de pulmón, cáncer de próstata, cáncer renal, hepatoma, cáncer de vejiga, cáncer colorectal, cáncer pancreático, cáncer gástrico, cáncer de mama, cáncer de ovarios, sarcoma de tejido blando, osteosarcoma, carcinoma hepatocelular, cáncer de piel, leucemia, o linfoma; o

40 leucemia; o
leucemia mielógena aguda (AML), leucemia mielógena crónica (CML), leucemia mielógena crónica en fase blástica (CML-BP) o síndrome mielodisplásico resistente a tratamiento (MDS).

45 Un segundo aspecto de la invención es el uso de (E)-N-hidroxi-3-(3-fenilsulfamoil-fenil)-acrilamida, o una de sus sales, hidratos, o solvatos, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o un trastorno en un paciente humano, por medio de infusión intravenosa continua y prolongada; en el que la infusión intravenosa continua y prolongada es durante un periodo de al menos 12 horas; en el que la enfermedad o el trastorno es:

50 una afección proliferativa; o
un tumor; o
un tumor sólido; o
cáncer; o

55 un cáncer de tumor sólido; o
cáncer de pulmón, cáncer de próstata, cáncer renal, hepatoma, cáncer de vejiga, cáncer colorectal, cáncer pancreático, cáncer gástrico, cáncer de mama, cáncer de ovarios, sarcoma de tejido blando, osteosarcoma, carcinoma hepatocelular, cáncer de piel, leucemia, o linfoma; o
leucemia; o

60 leucemia mielógena aguda (AML), leucemia mielógena crónica (CML), leucemia mielógena crónica en fase blástica (CML-BP) o síndrome mielodisplásico resistente a tratamiento (MDS).

En una realización, la infusión intravenosa continua y prolongada es durante un periodo de al menos 24 horas.

En una realización, la infusión intravenosa continua y prolongada es durante un periodo de al menos 36 horas.

65 En una realización, la infusión continua intravenosa y prolongada es durante un periodo de al menos 48 horas.

En una realización, la infusión intravenosa continua y prolongada se lleva a cabo durante dos o más ciclos, con periodos de descanso intermedios.

En una realización, el periodo de descanso o cada periodo de descanso es de al menos 24 horas.

5

En una realización, el periodo de descanso o cada periodo de descanso es de al menos 6 días.

En una realización, la dosis durante la infusión intravenosa continua y prolongada o durante cada infusión intravenosa continua y prolongada es de 100 a 2500 mg/m²/d de (E)-N-hidroxi-3-(3-fenilsulfamoil-fenil)-acrilamida.

10 En una realización, la dosis durante la infusión intravenosa continua y prolongada o durante cada infusión intravenosa continua y prolongada es de 500 a 1500 mg/m²/d de (E)-N-hidroxi-3-(3-fenilsulfamoil-fenil)-acrilamida.

En una realización, se proporciona la (E)-N-hidroxi-3-(3-fenilsulfamoil-fenil)-acrilamida en una formulación apropiada para administración por medio de infusión intravenosa continua y prolongada y que además comprende L-arginina.

15

En una realización, la enfermedad o el trastorno es una afección proliferativa.

En una realización, la enfermedad o el trastorno es cáncer.

20

En una realización, la enfermedad o el trastorno es leucemia.

En una realización, la enfermedad o el trastorno es leucemia mielógena aguda (AML), leucemia mielógena crónica (CML), leucemia mielógena crónica en fase blástica (CML-BP), o síndrome mielodisplásico resistente a tratamiento (MDS).

25

Breve descripción de los dibujos

La Figura 1 muestra un gráfico de EC₅₀ (μM), determinado usando un ensayo clonogénico como se describe en la presente memoria, como función del tiempo de exposición (horas) para cuatro estirpes celulares: P388 (rombos), A2780 (círculos), NYH (triángulos) y L1210 (cuadrados).

30

Descripción detallada de la invención

Se describen métodos en la presente memoria de tratamiento de un paciente que sufre una enfermedad o un trastorno que presenta mediación de HDAC que implica la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de Belinostat, o una de sus sales, hidratos, o solvatos, al paciente por medio de infusión continua y prolongada (por ejemplo, infusión intravenosa continua y prolongada).

35

También se describe en la presente memoria un método de tratamiento de una enfermedad o un trastorno que presenta mediación de HDAC en un paciente, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de Belinostat, o una de sus sales, hidratos o solvatos, a dicho paciente por medio de infusión intravenosa prolongada (por ejemplo, infusión intravenosa continua y prolongada).

40

También se describe en la presente memoria Belinostat, o una de sus sales, hidratos o solvatos, para su uso en un método de tratamiento de una enfermedad o un trastorno que presenta mediación de HDAC en un paciente, por medio de infusión continua y prolongada (por ejemplo, infusión intravenosa continua y prolongada).

45

También se describe en la presente memoria el uso de Belinostat, o una de sus sales, hidratos o solvatos, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o un trastorno que presenta mediación de HDAC en un paciente, por medio de infusión continua y prolongada (por ejemplo, infusión intravenosa continua y prolongada).

50

Infusión Continua y Prolongada

En una realización, la infusión continua y prolongada (por ejemplo, la infusión intravenosa continua y prolongada) es durante un periodo de al menos aproximadamente 12 horas, por ejemplo, durante un periodo de 12 a 24 horas, un periodo de 12 a 48 horas, un periodo de 12 a 72 horas, un periodo de 12 a 96 horas, etc.

55

En una realización, la infusión continua y prolongada (por ejemplo, la infusión intravenosa continua y prolongada) es durante un periodo de al menos aproximadamente 16 horas, por ejemplo, un periodo de 16 a 24 horas, un periodo de 16 a 48 horas, un periodo de 16 a 72 horas, un periodo de 16 a 96 horas, etc.

60

En una realización, la infusión continua y prolongada (por ejemplo, infusión intravenosa continua y prolongada) es durante un periodo de al menos aproximadamente 24 horas, por ejemplo, un periodo de 24 a 48 horas, un periodo de 24 a 72 horas, un periodo de 24 a 96 horas, etc.

65

En una realización, la infusión continua y prolongada (por ejemplo, infusión intravenosa continua y prolongada) es durante un periodo de al menos aproximadamente 36 horas, por ejemplo, un periodo de 36 a 48 horas, un periodo de 36 a 72 horas, un periodo de 36 a 96 horas, etc.

5 En una realización, la infusión continua y prolongada (por ejemplo, infusión intravenosa continua y prolongada) es durante un periodo de al menos aproximadamente 48 horas, por ejemplo, un periodo de 48 a 72 horas, un periodo de 48 a 96 horas, etc.

10 En una realización, la infusión continua y prolongada (por ejemplo, infusión intravenosa continua y prolongada) es durante un periodo de al menos 72 horas, por ejemplo, un periodo de 72 a 96 horas, etc.

Ciclos de Administración

15 La infusión continua y prolongada (por ejemplo, la infusión intravenosa continua y prolongada) se puede llevar a cabo una o más veces (es decir, durante uno o más ciclos), con periodos de descanso intermedios. Similarmente, la infusión continua prolongada (por ejemplo, la infusión intravenosa continua prolongada) se puede llevar a cabo dos o más veces (es decir, durante dos o más ciclos), con periodos de descanso intermedios.

20 Cada ciclo puede ser igual o diferente. Por ejemplo, si existen dos ciclos, pueden tener, de manera independiente, la misma duración o diferente, la misma dosificación o diferente, etc.

25 En una realización, la infusión continua y prolongada (por ejemplo, infusión intravenosa continua y prolongada) se lleva a cabo durante dos o más ciclos, por ejemplo de 2 a 3 ciclos, de 2 a 4 ciclos, de 2 a 5 ciclos, etc., con periodos de descanso intermedios.

En una realización, la infusión continua y prolongada (por ejemplo, la infusión intravenosa continua y prolongada) se lleva a cabo durante tres o más ciclos, por ejemplo de 3 a 4 ciclos, de 3 a 5 ciclos, etc., con periodos de descanso intermedios.

30 En una realización, si la infusión continua prolongada (por ejemplo, infusión intravenosa continua prolongada) se lleva a cabo en dos o más ciclos, entonces el periodo de descanso entre ciclos es de al menos aproximadamente 12 horas, por ejemplo, de 12 a 24 horas, de 12 a 48 horas, de 12 horas a 3 días, de 12 horas a 6 días, de 12 horas a 13 días, de 12 horas a 20 días, etc.

35 En una realización, si la infusión continua y prolongada (por ejemplo, la infusión intravenosa continua y prolongada) se lleva a cabo en dos o más ciclos, entonces el periodo de descanso entre ciclos es de al menos aproximadamente 24 horas, por ejemplo, de 24 horas a 48 horas, de 24 horas a 3 días, de 24 horas a 6 días, de 24 horas a 13 días, de 24 horas a 20 días, etc.

40 En una realización, si la infusión continua y prolongada (por ejemplo, la infusión intravenosa continua y prolongada) se lleva a cabo en dos o más ciclos, entonces el periodo de descanso entre ciclos es de al menos aproximadamente 3 días, por ejemplo, de 3 días a 6 días, de 3 a 13 días, de 3 a 20 días, etc.

45 En una realización, si la infusión continua y prolongada (por ejemplo, la infusión intravenosa continua y prolongada) se lleva a cabo en dos o más ciclos, entonces el periodo de descanso entre ciclos es de al menos aproximadamente 6 días, por ejemplo, de 6 días a 13 días, de 6 a 20 días, etc.

50 En una realización, si la infusión continua y prolongada (por ejemplo, la infusión intravenosa continua y prolongada) se lleva a cabo en dos o más ciclos, entonces el periodo de descanso entre ciclos es de al menos aproximadamente 13 días, por ejemplo, de 13 días a 20 días, etc.

Ruta de Administración

55 En una realización, la administración es administración por medio de infusión.

En una realización, la administración es administración por medio de infusión intravenosa.

60 "Infusión" difiere de "inyección" en que el término "infusión" describe la introducción pasiva de una sustancia (por ejemplo, un fluido, un electrolito, etc.) en una vena o tejidos por medio de la fuerza de la gravedad, mientras que el término "inyección" describe la introducción activa de una sustancia en una vena o tejidos por medio de fuerzas adicionales, por ejemplo, la presión de una jeringa. Con frecuencia, la infusión intravenosa se refiere a un "goteo intravenoso" o "goteo i.v.".

Dosificación

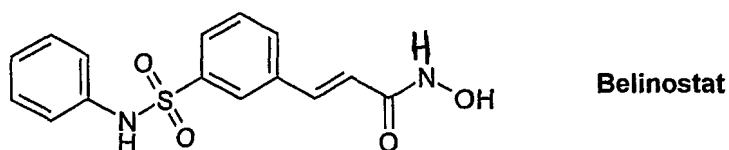
65 Se aprecia por parte del experto en la materia que las dosificaciones apropiadas de Belinostat (o una de sus sales, hidratos o solvatos) y las composiciones que comprenden Belinostat (o una de sus sales, hidratos, o solvatos)

- pueden variar de un paciente a otro. La determinación de la dosificación óptima generalmente implica el equilibrio de la cantidad de beneficio terapéutico frente a cualquier riesgo de efectos secundarios perjudiciales. La cantidad de dosificación escogida depende de diversos factores que incluyen, pero sin limitarse a, la actividad del compuesto particular, la ruta de administración, el tiempo de administración, la tasa de excreción del compuesto, la duración del tratamiento, otros fármacos, compuestos y/o materiales usados en combinación, la gravedad de la afección, y las especies, sexo, edad, peso, afección, estado general de salud e historial médico anterior del paciente. La cantidad de Belinostat (o una de sus sales, hidratos o solvatos) y la ruta de administración serán finalmente según el criterio discrecional del médico o veterinario, aunque generalmente la dosificación está seleccionada para lograr concentraciones locales en el punto de acción que obtengan el efecto deseado sin provocar efectos secundarios perjudiciales o nocivos sustanciales. En general, no obstante, una dosis apropiada de Belinostat está dentro del intervalo de 100-2500 mg/m²/d, por ejemplo de 500-1500 mg/m²/d. Cuando se proporciona Belinostat en forma de sal, hidrato o solvato, se calcula la cantidad administrada basándose en el compuesto parental y, de esa forma, se aumenta proporcionalmente el peso real a usar.
- 15 En una realización, la dosificación durante la infusión continua y prolongada o durante cada infusión continua y prolongada o durante la infusión intravenosa continua y prolongada o cada infusión intravenosa continua y prolongada es de 100 a 2500 mg/m²/d de Belinostat.

- 20 En una realización, la dosificación durante la infusión continua y prolongada o durante cada infusión continua y prolongada o durante la infusión intravenosa continua y prolongada o cada infusión intravenosa continua y prolongada es de 500 a 1500 mg/m²/d de Belinostat.

Belinostat

- 25 En una realización, el método emplea Belinostat (también conocido como (E)-N-hidroxi-3-(3-fenilsulfamoyl-fenil)-acrilamida; PXD101; y PX 105-684) o una de sus sales, hidratos o solvatos.



- 30 Puede resultar conveniente o deseable la preparación, purificación y/o manipulación de una sal correspondiente de Belinostat, por ejemplo, una sal farmacéuticamente aceptable. Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables se comentan en Berge et al, 1977, "Pharmaceutically Acceptable Salts", J. Pharm. Sci., Vol. 66, pp. 1-19.

- 35 Los ejemplos de cationes inorgánicos apropiados incluyen, pero sin limitarse a, iones de metal alcalino tales como Na⁺ y K⁺, cationes alcalino térreos tales como Ca²⁺ y Mg²⁺, y otros cationes tales como Al³⁺. Los ejemplos de cationes orgánicos apropiados incluyen, pero sin limitarse a, ión de amonio (es decir, NH₄⁺) e iones de amonio sustituido (por ejemplo, NH₃R⁺, NH₂R₂⁺, NHR₃⁺, NR₄⁺). Los ejemplos de algunos iones de amonio sustituidos apropiados son los procedentes de: etilamina, dietilamina, dicitlohexilamina, trietilamina, butilamina, etilendiamina, etanolamina, dietanolamina, piperazina, bencilamina, fenilbencilamina, colina, meglumina y trometamina, así como también amino ácidos, tales como lisina y arginina. Un ejemplo de un ión de amonio cuaternario común es N(CH₃)₄⁺.

Los ejemplos de aniones inorgánicos apropiados incluyen, pero sin limitarse a, los procedentes de los siguientes ácidos inorgánicos: clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, sulfúrico, sulfuroso, nítrico, nitroso, fosfórico y fosforoso.

- 45 Los ejemplos de aniones orgánicos apropiados incluyen, pero sin limitarse a, los procedentes de los siguientes ácidos orgánicos: 2-acetoxibenzoico, acético, ascórbico, aspártico, benzoico, alcanforsulfónico, cinámico, cítrico, edético, etanodisulfónico, etanosulfónico, fumárico, gluqueptónico, glucónico, glutámico, glicólico, hidroximaleico, hidroxinaftalen carboxílico, isetiónico, láctico, lactobiónico, laurico, maleico, málico, metanosulfónico, mícico, oelico, oxálico, palmítico, pamoico, pantoténico, fenilacético, fenilsulfónico, propiónico, pirúvico, salicílico, estearico, succínico, sulfanílico, tartárico, toluensulfónico y valérico. Los ejemplos de aniones orgánicos apropiados incluyen, pero sin limitarse a, los procedentes de los siguientes ácidos poliméricos; ácido tánico, carboximetil celulosa.

- 55 Puede resultar conveniente o deseable preparar, purificar y/o manipular un solvato correspondiente de Belinostat. El término "solvato" se usa en la presente memoria en sentido convencional para hacer referencia a un complejo de soluto (por ejemplo, Belinostat, sal de Belinostat) y disolvente. Si el disolvente es agua, se puede hacer referencia de forma apropiada al solvato como un hidrato, por ejemplo, un mono-hidrato, un di-hidrato, un tri-hidrato, etc.

En una realización preferida, la invención emplea Belinostat.

60

Afecciones Tratadas

- 5 En una realización, la enfermedad o el trastorno es una enfermedad o un trastorno que presentan mediación de HDAC.
- En una realización, la enfermedad o el trastorno es una enfermedad o un trastorno que se pueden tratar o que se sabe que se pueden tratar con un inhibidor de HDAC.
- 10 En una realización, la enfermedad o el trastorno es una afección proliferativa.
- En una realización, la enfermedad o el trastorno es un tumor.
- En una realización, la enfermedad o el trastorno es un tumor sólido.
- 15 En una realización, la enfermedad o el trastorno es cáncer.
- En una realización, la enfermedad o el trastorno es cáncer de tumor sólido.
- En una realización, la enfermedad o el trastorno es cáncer de pulmón, cáncer de próstata, cáncer renal, hepatoma, cáncer de vejiga, cáncer colorectal, cáncer pancreático, cáncer gástrico, cáncer de mama, cáncer de ovarios, sarcoma de tejido blando, osteosarcoma, carcinoma hepatocelular, cáncer de piel, leucemia o linfoma.
- 20 En una realización, la enfermedad o el trastorno es leucemia.
- En una realización, la enfermedad o el trastorno es leucemia mielógena aguda (AML), leucemia mielógena crónica (CML), leucemia mielógena crónica en fase blástica (CML-BP) o síndrome mielodisplásico resistente a tratamiento (MDS).
- 25 En una realización, la enfermedad o el trastorno es leucemia mielógena aguda (AML).
- 30 En una realización, la enfermedad o el trastorno es soriasis.
- En una realización, la enfermedad o el trastorno es malaria.

El Paciente

- 35 En una realización, el paciente es un mamífero, es decir, un mamífero vivo. En una realización, el paciente es un humano, es decir, un humano vivo, incluyendo fetos humanos vivos, un niño humano vivo y un adulto humano vivo.

Tratamiento

- 40 El término "tratamiento", según se usa en la presente memoria, en el contexto del tratamiento de una afección, pertenece generalmente al tratamiento y terapia, ya sea de un humano o animal (por ejemplo, en aplicaciones veterinarias), en el cual se logra cierto efecto terapéutico deseado, por ejemplo, la inhibición del avance de la afección, e incluye una reducción de la velocidad de avance, una interrupción de la velocidad de avance, una mejora de la afección y una cura de la afección. También se incluye el tratamiento como medida profiláctica (es decir, profilaxis). Por ejemplo, el uso con sujetos que todavía no han desarrollado la afección, pero que se encuentran en riesgo de desarrollar la afección, queda englobado por el término "tratamiento".
- 45
- 50 Por ejemplo, el tratamiento de un tumor puede venir indicado por la reducción del tumor.
- Para leucemia, la "reducción del tumor" puede venir indicada por una reducción de los blastocitos (por ejemplo, el número de blastocitos, el porcentaje de blastocitos) en la sangre (por ejemplo, sangre periférica) y/o la reducción de los blastocitos (por ejemplo, el número de blastocitos, el porcentaje de blastocitos) y la médula ósea.
- 55 Para tumores sólidos, la "reducción del tumor" puede venir indicada por la reducción de la masa tumoral, por ejemplo, según viene determinado por medio del examen radiográfico (por ejemplo, usando métodos de PET y/o RMN) o por medio de examen físico.
- 60 La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz", según se usa en la presente memoria, pertenece a esa cantidad de Belinostat que resulta eficaz para la producción de cierto efecto terapéutico deseado, conmensurado con una proporción razonable de riesgo/beneficio, cuando se administra de acuerdo con un régimen de tratamiento deseado.
- 65 El término "tratamiento" incluye una combinación de tratamientos y terapias, en la cual se combinan dos o más tratamientos o terapias, por ejemplo, de forma secuencial o simultánea. Por ejemplo, se puede usar también Belinostat en terapias de combinación, por ejemplo, junto con otros agentes, por ejemplo, agentes citotóxicos, etc. Los ejemplos de tratamientos y terapias incluyen, pero sin limitarse a, quimioterapias (la administración de agentes

activos, incluyendo, por ejemplo, inhibidores de HDAC, anticuerpos (por ejemplo, en forma de inmunoterapia), profármacos (por ejemplo, en forma de terapia fotodinámica, GDEPT, ADEPT, etc.); cirugía; terapia de radiación y terapia génica.

5 Formulaciones y Administración

Debido a que los métodos se refieren a la administración de Belinostat (o una de sus sales, hidratos o solvatos) por medio de infusión continua y prolongada (por ejemplo, infusión intravenosa continua y prolongada), Belinostat (o una de sus sales, hidratos o solvatos) se puede proporcionar en una formulación apropiada para administración parenteral, por ejemplo, una formulación apropiada para administración por medio de infusión, por ejemplo, una formulación apropiada para administración por medio de infusión intravenosa. Se proporciona consejo para formulaciones parenterales apropiadas, por ejemplo, en Avis et al., 1992.

Belinostat (o una de sus sales, hidratos o solvatos) se presenta como formulación farmacéutica (por ejemplo, composición, preparación, medicamento) apropiada para administración por medio de infusión, y que comprende Belinostat (o una de sus sales, hidratos o solvatos) junto con uno o más ingredientes farmacéuticamente aceptables bien conocidos por los expertos en la técnica, incluyendo, pero sin limitarse a, vehículos farmacéuticamente aceptables, diluyentes, excipientes, adyuvantes, tampones, conservantes, anti-oxidantes, estabilizadores, agentes de disolución, tensioactivos (por ejemplo, agentes humectantes), etc. La formulación puede comprender además agentes activos, por ejemplo, otros agentes terapéuticos o profilácticos.

La expresión "farmacéuticamente aceptable", según se usa en la presente memoria, pertenece a compuestos, ingredientes, materiales, composiciones, formas de dosificación, etc., que son, dentro del alcance del juicio médico acertado, apropiados para su uso en contacto con tejidos del sujeto en cuestión (por ejemplo, un mamífero, un humano) sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica u otro problema o complicación, conmensurado con una proporción razonable de riesgo/beneficio. Cada vehículo, diluyente, excipiente, etc., también puede resultar "aceptable" en el sentido de que es compatible con los otros ingredientes de la formulación.

Los vehículos apropiados, diluyentes, excipientes, etc. se pueden encontrar en los textos farmacéuticos convencionales, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18ª edición, Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1990; y Handbook of Pharmaceutical Excipients, 5ª edición, 2005.

Se puede preparar la formulación por medio de cualesquiera métodos bien conocidos en la técnica de farmacia.

Se puede preparar la formulación para proporcionar una liberación rápida o lenta; liberación inmediata, prolongada, programada o sostenida; o una de sus combinaciones. Belinostat, o una formulación que comprenda Belinostat, se puede presentar en un liposoma u otra micropartícula que está diseñada para dirigir Belinostat, por ejemplo, a los componentes de la sangre o uno o más órganos.

De manera apropiada, la formulación puede estar en forma líquida, de solución (por ejemplo, acuosa, no acuosa), suspensión (por ejemplo, acuosa, no acuosa), emulsiones (por ejemplo, de aceite en agua, de agua en aceite), etc.

Las formulaciones para administración parenteral (por ejemplo, por medio de inyección) incluyen líquidos estériles, no acuosos, isotónicos, libres de pirógenos (por ejemplo, soluciones, suspensiones), en los cuales se disuelve, se suspende o se proporciona Belinostat (por ejemplo, en un liposoma u otra micropartícula). Dichos líquidos pueden contener de forma adicional otros ingredientes farmacéuticamente aceptables, tales como anti-oxidantes, tampones, conservantes, estabilizadores, bacteriostáticos, agentes de suspensión, agentes espesantes y solutos que dan lugar a la formulación isotónica con la sangre (u otro fluido corporal relevante) del receptor deseado. Los ejemplos de excipientes incluyen, por ejemplo, agua, alcoholes, polioles, glicerol, aceites vegetales y similares. Los ejemplos de vehículos isotónicos apropiados para su uso en dichas formulaciones incluyen inyección de cloruro de sodio, solución de Ringer o inyección de Ringer Lactada. Las formulaciones se pueden presentar en dosis unitarias o en recipientes sellados de dosis múltiples, por ejemplo, ampollas y viales, y se pueden almacenar en estado seco por congelación (liofilizado) que únicamente requiere la adición de un vehículo líquido estéril, por ejemplo agua para las inyecciones, inmediatamente antes de uso. Se pueden preparar soluciones de inyección extemporáneas y suspensiones a partir de polvos estériles, gránulos y comprimidos.

El ingrediente activo preferido, Belinostat, es poco soluble en agua a pH fisiológico, y por eso se debe administrar en una formulación farmacéutica en la cual el Belinostat sea libremente soluble y la composición se tolere bien, por ejemplo, en combinación con L-arginina, como se describe por parte de Bastin et al., 2006.

En una realización, Belinostat (o una de sus sales, hidratos o solvatos) se proporciona en una formulación apropiada para administración parenteral y que además comprende L-arginina, por ejemplo, una formulación apropiada para administración por medio de infusión continua y prolongada y que además comprende L-arginina, por ejemplo, una formulación apropiada para administración por medio de infusión continua y prolongada y que además comprende L-arginina.

Normalmente, las formulaciones parenterales (es decir, las formulaciones apropiadas para administración parenteral, por ejemplo, infusión intravenosa) se envasan en recipientes parenterales de gran volumen de plástico o vidrio (LVP) a los cuales se une un conjunto intravenoso apropiado (i.v.) en el momento de la infusión. Normalmente, la entrada venosa es por medio de una aguja metálica o un catéter de plástico.

5 Un sistema de infusión continuo proporciona el flujo de fluido regulado a una velocidad pre-establecida. Una vez que se ha establecido una velocidad de flujo prescrita (por ejemplo, 125 ml/h), el fluido debe continuar para fluir de forma precisa desde el sistema hasta que se haya vaciado el recipiente de depósito.

10 Se puede someter a infusión el líquido de acuerdo con un programa de dosificación continuo o intermitente. Normalmente, un programa continuo implica la infusión sin detención de un volumen relativamente grande de fluido (por ejemplo, 1 litro por cada periodo de 8 horas para adultos). Normalmente, la terapia continua proporciona adicionalmente fluido, electrolitos, agentes para ajustar el equilibrio ácido-base, nutrientes y algunos otros fármacos. La captación de fluido total no supera los requisitos del paciente (aproximadamente 2400 ml al día para un adulto).

15 Por consiguiente, para su uso en los métodos descritos anteriormente, Belinostat (o una de sus sales, hidratos o solvatos) se puede formular para administración parenteral por medio de infusión continua y prolongada, y se puede presentar, por ejemplo, en una forma de dosis unitaria en ampollas, jeringas pre-llenas, recipientes de infusión de pequeño volumen o recipientes de dosis múltiple opcionalmente con un conservante añadido. Las formulaciones pueden adoptar dichas formas como suspensiones, soluciones o emulsiones en vehículos oleosos o acuosos y pueden contener agentes de formulación tales como agentes de suspensión, agentes de estabilización, agentes de dispersión, etc.

Estuches

25 También se describe en la presente memoria un estuche que comprende (a) Belinostat (o una de sus sales, hidratos o solvatos), o una composición que comprende Belinostat (o una de sus sales, hidratos o solvatos), por ejemplo, preferentemente, se proporciona en un recipiente apropiado y/o con un envase apropiado; y (b) instrucciones de uso, por ejemplo, instrucciones escritas sobre el modo de administración del compuesto o compuestos como se describe en la presente memoria, por ejemplo, por medio de infusión continua y prolongada (por ejemplo, la infusión intravenosa continua y prolongada).

30 Las instrucciones escritas también pueden incluir un listado de indicaciones para la cuales el ingrediente activo es un tratamiento apropiado.

Ejemplos

35 Se proporcionan los siguientes ejemplos para ilustrar la presente invención.

Estudio 1

40 Ensayo Clonogénico de Células con Tiempo Creciente de Exposición a Belinostat

45 Con el fin de determinar la concentración de Belinostat y los requisitos de exposición para una eficacia óptima, se examinaron estos dos parámetros usando las siguientes estirpes celulares in vitro usando un ensayo clonogénico: P3888: leucemia linfocítica de ratón; A2780: cáncer de ovario humano; NYH, cáncer de pulmón de célula pequeña humano; y L1210: leucemia linfocítica de ratón.

50 La siguiente Tabla resume el método de ensayo clonogénico.

Tabla 1 Método de Ensayo Clonogénico	
1.	Se calienta agar de 3,3 % durante al menos 60 minutos en un baño de agua sobre una placa de calentamiento eléctrica (30 ml de PBS + 990 ml de agar Bacto).
2.	Se calientan 90 ml de medio de crecimiento (RPMI-1640 + 10 % de FCS) en un baño de agua a 37 °C.
3.	Se centrifugan células en tubos de centrífuga de 50 ml, a 1200 rpm durante 5 minutos a temperatura ambiente.
4.	Se disuelve fármaco (Belinostat) y se diluye con medio de crecimiento o DMSO para proporcionar una concentración de 300 veces la concentración final deseada.
5.	Se suspenden células en 7 ml de medio de crecimiento usando una jeringa de 1 ml y una aguja de calibre 18 por medio de bombeo de la solución arriba y abajo 15 veces.
6.	Se tiñen las células con Nigrosin (0,3 ml de células - 0,3 ml de Nigrosin de 0,1 % en PBS) y se cuentan tras 8 minutos usando una cámara de conteo Fuchs-Rosenthal, por medio del conteo de 16 campos en estirpes triples. La multiplicación de la cuenta por 10.000 proporciona las células/ml.

7.	Se diluyen las células. Usando 10.000 células viables/ml para la mayoría de las estirpes celulares se obtuvieron 2000 colonias en controles no tratados, lo cual resulta una concentración de células apropiada.
8.	Se mezclan 10 ml de agar y 90 ml de medio de crecimiento (0,33 %) y se calienta en un baño de agua a 37 °C.
9.	Se transfieren 0,35 ml de suspensión celular a tubos de centrífuga cónicos de 10 ml usando un dispensador. Se añaden 35 µl de fármaco (Belinostat). Se preparan de cinco a siete dosis diferentes de fármaco, un control no tratado, y un control con vehículo.
10.	Se añaden 3,15 ml de agar/medio a cada tubo (máximo 8 tubos a la vez).
11.	Se siembran las células por medio de siembra de 1 ml de suspensión celular por triplicado en placas de Petri de 35 mm con capa de alimentación de eritrocitos de oveja tras haber re-suspendido las células en cada tubo 6 + 4 veces usando una jeringa de 1 ml y una aguja de calibre 18.
12.	Cuando el agar está sólido (tras aproximadamente 1 hora), se añade con precaución 1 ml de medio de crecimiento a cada placa usando una pipeta. Se colocan las placas de Petri (18-24 placas) en bandejas ventiladas de 245 mm x 245 mm junto con dos placas de Petri con agua.
13.	Se cuentan las células trascurridos 14-21 días.

Los datos se resumen en la Figura 1, que es un gráfico de EC₅₀ (µM), determinado usando el ensayo clonogénico descrito anteriormente, como función del tiempo de exposición (horas) para cuatro estirpes celulares, P388 (rombos), A2780 (círculos), NYH (triángulos) y L2120 (cuadrados).

5 Como se muestra en la Figura 1, la actividad de Belinostat depende por un lado de la concentración y por otro del tiempo en las estirpes celulares sometidas a ensayo. Belinostat mostró una actividad débil cuando el tiempo de incubación fue corto, pero los valores de EC₅₀ se redujeron de forma marcada para una incubación larga (≥ 16 horas) con el fármaco.

10 Estudio 2

Tolerancia de Belinostat en Perros Cuando se Administra por Medio de Infusión Continua

15 Dado que se requieren tiempos de incubación largos para la eficacia óptima de Belinostat in vitro, se llevaron a cabo experimentos in vivo sometiendo a ensayo esta situación por medio del uso de infusión continua y prolongada (24 horas) en perros Beagle. La finalidad de este estudio fue determinar la dosis tolerada máxima para (a) Belinostat en L-arginina y (b) L-arginina sola, cuando se administra por medio de infusiones continuas en 24 horas (hasta tres veces).

20 Se administró Belinostat, preparado en 4 mg/ml de L-arginina en agua estéril y formulada para proporcionar 0 mg/kg/h, 0,5 mg/kg/h o 2 mg/kg/h, a grupos de perros Beagle por medio de infusión intravenosa a una tasa de 1 ml/kg/h para un número de periodos de infusión continua, con periodos de descanso intermedios. Cada grupo tuvo un macho y una hembra. El esquema de tratamiento se resume en la Tabla siguiente.

25

Grupo	Nº. Animal / Sexo	Tratamiento	SD	Fecha	ID (h:minutos)	V _T (ml)	B _T (mg/kg)
Fase A							
1	12797 M	L-Arginina (4 mg/kg/h)	1	09/08/05	24:00	271,4	0,0
	12798F	L-Arginina (4 mg/kg/h)	1	09/08/05	24:00	249,7	0,0
2	12799 M	Belinostat (2 mg/kg/h) + L-arginina (4 mg/kg/h)	1	09/12/05	24:26	224,75	48,9
			2 ^b	09/13/05	5:27	54,5	11,0
	12800F	Belinostat (2 mg/kg/h) + L-arginina (4 mg/kg/h)	1	09/12/05	24:22	219,35	48,7
			2 ^b	09/13/05	5:01	59,45	12,0
Fase B							
3	12797 M	L-Arginina (4 mg/kg/h)	1	09/28/05	23:58	294,85	0,0
			3 ^c	09/30/05	24:00	276,0	0,0
			5 ^c	10/02/05	24:00	276,0	0,0
	12798F	L-Arginina (4 mg/kg/h)	1	09/28/05	23:59	285,6	0,0
			3 ^c	09/30/05	24:00	283,75	0,0
			5 ^c	10/02/05	24:00	285,7	0,0
3	12797 M	Belinostat (2 mg/kg/h) + L-arginina (4 mg/kg/h)	9	10/06/05	24:00	283,2	48,0
	12798F	Belinostat (2 mg/kg/h) + L-arginina (4 mg/kg/h)	9	10/06/05	24:00	280,8	48,0
Fase C							
4	12885 M	L-Arginina (1 mg/kg/h)	1	10/19/05	24:11	266,4	0,0

	12885F	L-Arginina (1 mg/kg/h)	3 ^c	10/21/05	24:00	259,2	0,0
			5 ^c	10/23/05	24:01	254,4	0,0
			1	10/19/05	24:00	273,6	0,0
			3 ^c	10/21/05	24:00	249,6	0,0
			5 ^c	10/23/05	24:00	244,8	0,0
			5	12887 M	Belinostat (0,5 mg/kg/h) + L-arginina (1 mg/kg/h)	1	10/19/05
	12888F	Belinostat (0,5 mg/kg/h) + L-arginina (1 mg/kg/h)	3 ^c	10/21/05	24:00	266,4	12,0
			5 ^c	10/23/05	24:00	261,6	12,0
			1	10/19/05	24:00	204,0	12,0
			3 ^c	10/21/05	24:00	194,4	12,0
			5 ^c	10/23/05	24:00	189,6	12,0

SD - Día de estudio.

ID - Duración de la infusión (hora:minutos).

V_T - volumen total recibido (ml).

B_T - PXD101 total recibido (mg/kg).

(a) El día del estudio indica el día de comienzo de la infusión.

(b) La segunda infusión comienza casi inmediatamente después de completar la primera infusión.

(c) La infusión comienza aproximadamente 24 horas después de completar la infusión anterior.

Notas:

(1) Se dosificó a los animales a una tasa de infusión de 1 ml/kg/hora.

(2) Se dosificó a los animales 12797 y 12798 con periodo de lavado de 18 días entre la Fase A y B, y días de periodo de lavado entre la Fase B y C.

Los parámetros evaluados durante el periodo de estudio incluyeron mortalidad, estado clínico y observaciones de jaula, peso corporal, temperatura corporal, anatomía patológica macroscópica y anatomía patológica clínica.

- 5 Además, se recogieron datos de los animales de los Grupos 4 y 5, y se llevó a cabo la evaluación histopatológica en los animales del Grupo 3.

El tratamiento con Belinostat a todos los niveles de dosis, independientemente de la concentración de L-arginina, mostró signos de toxicidad grave.

- 10 Se sacrificaron los animales del Grupo 2 (con dosis de 2 mg/kg/h de Belinostat por medio de infusión continua durante 30 horas) debido a los signos clínicos (temperatura corporal elevada, vómitos, convulsiones, frecuencia cardíaca elevada y pérdida de peso corporal) y menor número de leucocitos. Los resultados de química clínica mostraron que aspartato aminotransferasa (AST), creatina quinasa (CK), colesterol (CHOL), triglicéridos (TRIG), glucosa (GLU) y fósforo (PHOS) aumentaron y los niveles de calcio disminuyeron para estos perros.

- 15 Se sacrificaron los animales del Grupo 3 (con dosis de 2 mg/kg/h de Belinostat por medio de infusión continua durante 24 horas) debido a los signos clínicos (temperatura corporal elevada, salivación, heces decoloradas, blandas y/o con mucosidad y pérdidas de peso corporal). El examen microscópico de los animales sugirió hipoplasia/aplasia de médula ósea, disminución linfoide acusada y necrosis, y necrosis epitelial en el tracto gastrointestinal. Además, la hematología clínica indicó una disminución de los tipos celulares mielóide y monocítico en la vasculatura periférica. Los resultados de la química clínica indicaron aumentos de AST, CK, GLU y CHOL y disminuciones de calcio (CA). Los niveles de PHOS aumentaron en ambos perros en el Día 10 y disminuyeron en el

- 25 Los animales del Grupo 5 (con dosis de 0,5 mg/kg/h de PXD101 por medio de infusiones intravenosas continuas de 24 horas con un periodo de descanso de 24 horas entre cada periodo de infusión) experimentaron signos clínicos (heces decoloradas y/o con mucosidad, vómitos, postura encorvada, pérdidas de peso corporal y temperatura corporal ligeramente mayor). Además, la hematología clínica indicó que los tipos celulares mielóide y monocítico de la vasculatura periférica, los elementos eritroides y los elementos linfoides también se vieron afectados por el tratamiento de Belinostat. Los niveles de GLU fueron elevados y los niveles de CA disminuyeron para ambos perros y en este grupo.

- 30 El tratamiento con L-arginina sola no produjo ningún efecto adverso. Se apreciaron observaciones esporádicas de heces blandas y/o con mucosidad, pero se consideraron accidentales debido que la observación también se apreció antes de la dosis. Todos los otros parámetros fueron similares a las condiciones de pre-dosis.

- 35 Los signos clínicos (estado moribundo, vómitos, heces decoloradas y/o blandas) y los efectos hematológicos (tipos celulares mielóide y monocítico disminuidos en la vasculatura periférica) resultaron evidentes a valores de 40 0,5 mg/kg/h de Belinostat y más elevados. Adicionalmente, también se apreciaron aplasia/hipoplasia de médula ósea, disminución linfoide acusada y necrosis y necrosis epitelial en el tracto gastrointestinal a valores de 2 mg/kg/h de Belinostat. En la condición del estudio, no se determinó una dosis máxima tolerada.

En resumen, se administró por vía intravenosa Belinostat a 0, 0,5, 2 mg/kg/h en 1 o 4 mg/kg/h de L-arginina durante tres periodos de infusión continua durante 24 horas. Los signos clínicos (estado moribundo, vómitos, heces decoloradas y/o blandas) y los efectos hematológicos (tipos celulares mieloides y monocíticos disminuidos en la vasculatura periférica) resultaron evidentes a niveles de dosis de 0,5 mg/kg/h de Belinostat. Adicionalmente, también se apreciaron aplasia/hipoplasia de médula ósea, disminución linfocítica acusada y necrosis y necrosis epitelial en el tracto gastrointestinal a valores de 2 mg/kg/h de Belinostat. Por tanto, Belinostat presenta claramente una toxicidad elevada en perros cuando se proporciona en forma de infusión continua.

Nótese que las dosis de Belinostat proporcionadas a perros, 0,5 mg/kg/h y 2 mg/kg/h, corresponden a 214 mg/m²/d y 857 mg/m²/d, que es del mismo orden que las dosificaciones que se han proporcionado a humanos por medio de una inyección intravenosa de 30 minutos en ensayos clínicos.

Estudio 3

Infusión Intravenosa Continua de Belinostat en un Sujeto Humano

A pesar de los resultados desilusionantes para la infusión continua en perros, Se proporcionó Belinostat a un paciente humano por medio de infusión continua y, sorprendente e inesperadamente, se comprobó que se toleraba bien y que resultaba eficaz.

El paciente fue una mujer de 71 años con AML (leucemia mieloides aguda). La paciente tuvo hipertensión arterial desde 1986, hipotiroidismo desde 1997 (tratado con levotiroxina), anorexia, esplenomegalia, sudoración nocturna desde 2007, exantema alérgico desde enero de 2008 y hemorragia conjuntiva desde febrero de 2007. Por primera vez, se diagnosticó AML en diciembre de 2006. El tratamiento anterior incluyó cuatro ciclos de decitabina desde julio de 2007 hasta noviembre de 2007.

Cuando se presentó, y antes de comenzar el tratamiento con Belinostat, el paciente presentó un porcentaje elevado de blastocitos en la médula ósea (un 75 %), un elevado número de blastocitos en sangre periférica ($2,4 \times 10^9/l$) y, por consiguiente, muy pocos neutrófilos de segmento ($0,3 \times 10^9/l$).

La paciente se trató con Belinostat (800 mg/m²/d) por medio de infusión intravenosa continua durante 48 horas, durante un número de ciclos, cada uno separado 15 días (es decir, infusión en los Días 1-2, 15-16, etc.).

Se toleró bien la primera infusión pero tuvo que interrumpirse tras 37 horas de infusión debido a la aparición de fiebre (39 °C), disnea y tos. Se sospechó infección gram-negativa (y probablemente, debida a que el paciente presentó una cuenta de neutrófilos muy baja a partir de la línea base) y se proporcionaron antibióticos. El paciente se recuperó y se continuó el protocolo con el segundo ciclo administrado, tal y como se había planeado, el Día 15 y el Día 16. Se toleró un ciclo completo de 48 horas y no se constataron informes sobre episodios adversos graves.

La siguiente Tabla resume los datos para los blastocitos, plaquetas y leucocitos (WBC) para muestras de sangre periférica tomada durante el tratamiento.

Día	Fecha	Blastocito (relativo) (%)	Blastocito (absoluto) ($\times 10^9/l$)	Plaquetas ($\times 10^9/l$)	WBC ($\times 10^9/l$)
Pre-tratamiento	04.02.08	65	2,4	133	3,8
24 h	05.02.08	39	0,5	176	1,3
48 h	06.02.08	28	0,2	138	0,6
Día 5	08.02.08	55	1,6	80	2,8
Día 8	11.02.08	48	2,0	39	4,2
Día 15 (#)	18.02.08	85	10,3	73	12,1
Día 19	22.02.08	77	3,8	42	4,9
Día 22	25.02.08	76	5,6	33	7,4
Día 26	29.02.08	80	12,6	34	15,7
(#) Antes de comenzar el segundo ciclo.					

Como queda demostrado por medio de los datos, el número absoluto de blastocitos en sangre periférica disminuyó durante la infusión desde $2,4 \times 10^9/l$, inmediatamente antes de comenzar el tratamiento hasta $0,5 \times 10^9/l$ trascurridas 24 horas, y hasta $0,2 \times 10^9/l$ trascurridas 48 horas. Posteriormente, la cuenta se recuperó lentamente. La cuenta de plaquetas disminuyó desde $133 \times 10^9/l$ hasta $39 \times 10^9/l$ trascurridas 24 horas y hasta $28 \times 10^9/l$ trascurridas 48 horas.

Justo antes de comenzar el segundo ciclo en el Día 15, el número absoluto de blastocitos en sangre periférica había aumentado hasta $10,3 \times 10^9/l$. En el segundo ciclo, el número absoluto de blastocitos en sangre periférica disminuyó posteriormente hasta $3,8 \times 10^9/l$ en el Día 19 y $5,6 \times 10^9/l$ en el Día 22. Las cuentas de plaquetas disminuyeron de

forma moderada también tras el segundo ciclo.

Los resultados preliminares procedentes de los estudios clínicos (como el descrito anteriormente) muestran que las exposiciones prolongadas a Belinostat, como se logra por medio de infusión continua, son viables, se toleran bien y son eficaces, a pesar de que existen estudios con animales que sugieren que dicha programación tiene como resultado toxicidades inaceptables.

El registro continuado en ensayos clínicos continúa para definir las dosis recomendadas y la duración de la infusión para Belinostat administrado en forma de infusión continua por un lado en leucemia mieloide aguda y por otro, en otros tipos de cáncer.

Lo anterior ha descrito los principios, las realizaciones preferidas, y los modos de operación de la presente invención. Las realizaciones anteriormente descritas deberían interpretarse como ilustrativas en lugar de restrictivas, y debería apreciarse que se pueden llevar a cabo variaciones en esas realizaciones por parte de los trabajadores expertos en la técnica.

Referencias

Se cita un número de patentes y publicaciones anteriormente con el fin de describir más completamente y divulgar la invención y el estado del arte a la cual ésta pertenece. A continuación, se proporcionan citas completas para estas referencias.

Advani, R., et al., "Belinostat (PXD 101 in patients with recurrent or refractory peripheral or cutaneous T-cell lymphoma- results of a phase II study", 2007 Annual Meeting of the American Society for Haematology, 2007, ASH Annual Meeting Abstracts, Parte 1, Volumen 118, Número 11, 16 de Noviembre de 2007, Abstract N° 3453 (Poster Board 672, Sesión 111).

Avis, K.E. et al. (editores), 1992, "Pharmaceutical Dosage Forms: Parenteral Medications, Volumen 1", segunda edición, pp. 514-518.

Bastin et al., 2006, "Pharmaceutical formulations of HDAC inhibitors", solicitud de patente internacional número de publicación WO/2006/120456 publicada el 16 de Noviembre de 2007.

Gimsing et al., 2005, "Activity of the Histone Deacetylase (HDAC) Inhibitor PXD101 in Preclinical Studies and in a Phase I Study in Patients with Advanced Hematological Tumours", 2005 Annual Meeting of the American Society for Haematology, Blood (ASH Annual Meeting Abstracts), 2005, Vol. 106, Abstract N° 3337.

Mackay, H.J., et al., 2007, "A phase II trial of the histone deacetylase inhibitor belinostat (PXD101) in patients with platinum resistant epithelial ovarian tumors and micropapillary/borderline (LMP) ovarian tumors. A trial of the PMH phase II Consortium", AACR-NCI-EORTC Annual Meeting 2007, American Association for Cancer Research: Molecular Targets and Cancer Therapeutics, 22-26 de Octubre, 2007, San Francisco, CAA-160, 2007.

Sinha et al., 2007, "A phase I/II study of the safety and anticancer activity of iv-administered belinostat (PXD101) plus carboplatin or paclitaxel or both in patients with advanced solid tumours" 2007 Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology, Abstract N° 3574, página 156s, General Poster Session (Board# J7), Domingo 8; 00AM-12:00PM.

Steele, N.L., et al., 2008, "A phase 1 pharmacokinetic and pharmacodynamic study of the histone deacetylase inhibitor Belinostat in patients with advanced solid tumors", Clin. Cancer Res., 1 de Febrero de 2008, Vol. 14, N° 3, pp. 804-810.

Sullivan, D., et al., 2006, "A Phase II Study of PXD101 in Advanced Multiple Myeloma", 2006 Annual Meeting of the American Society for Haematology, 2006 ASH Annual Meeting Abstracts, Parte 1, Volumen 10B, Número 11, 16, Noviembre 2007, página 1023 a, Abstract N° 3583 (Poster Board 812, Sesión 111).

Watkins et al., 2002, "Carbamic acid compounds comprising a sulfonamida linkage as HDAC inhibitors", solicitud de patente internacional número de publicación WO 02/30879 A2 publicada el 18 de abril de 2002.

REIVINDICACIONES

1. (E)-N-hidroxi-3-(3-fenilsulfamoil-fenil)-acrilamida, o una de sus sales, hidratos o solvatos, para su uso en el tratamiento de una enfermedad o un trastorno en un paciente humano, por medio de infusión intravenosa continua y prolongada;
- 5 en donde la infusión intravenosa continua y prolongada es durante un periodo de al menos 12 horas; en donde la enfermedad o el trastorno es:
- 10 una afección proliferativa; o un tumor; o un tumor sólido; o cáncer; o un cáncer de tumor sólido; o
- 15 cáncer de pulmón, cáncer de próstata, cáncer renal, hepatoma, cáncer de vejiga, cáncer colorrectal, cáncer pancreático, cáncer gástrico, cáncer de mama, cáncer de ovarios, sarcoma de tejido blando, osteosarcoma, carcinoma hepatocelular, cáncer de piel, leucemia o linfoma; o leucemia; o leucemia mielógena aguda (AML), leucemia mielógena crónica (CML), leucemia mielógena crónica en fase blástica (CML-BP) o síndrome mielodisplásico resistente a tratamiento (MDS).
- 20 2. (E)-N-hidroxi-3-(3-fenilsulfamoil-fenil)-acrilamida, o una de sus sales, hidratos o solvatos, para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la infusión intravenosa continua y prolongada es durante un periodo de al menos 24 horas.
- 25 3. (E)-N-hidroxi-3-(3-fenilsulfamoil-fenil)-acrilamida, o una de sus sales, hidratos o solvatos, para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la infusión intravenosa continua y prolongada es durante un periodo de al menos 36 horas.
- 30 4. (E)-N-hidroxi-3-(3-fenilsulfamoil-fenil)-acrilamida, o una de sus sales, hidratos o solvatos, para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la infusión intravenosa continua y prolongada es durante un periodo de al menos 48 horas.
- 35 5. (E)-N-hidroxi-3-(3-fenilsulfamoil-fenil)-acrilamida, o una de sus sales, hidratos o solvatos, para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde la infusión intravenosa continua y prolongada se lleva a cabo durante dos o más ciclos, con periodos de descanso intermedios.
- 40 6. (E)-N-hidroxi-3-(3-fenilsulfamoil-fenil)-acrilamida, o una de sus sales, hidratos o solvatos, para su uso de acuerdo con la reivindicación 5, en donde el periodo de descanso o cada periodo de descanso es de al menos 24 horas.
- 45 7. (E)-N-hidroxi-3-(3-fenilsulfamoil-fenil)-acrilamida, o una de sus sales, hidratos o solvatos, para su uso de acuerdo con la reivindicación 5, en donde el periodo de descanso o cada periodo de descanso es de al menos 6 días.
- 50 8. (E)-N-hidroxi-3-(3-fenilsulfamoil-fenil)-acrilamida, o una de sus sales, hidratos o solvatos, para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde la dosificación durante la infusión intravenosa continua y prolongada o durante cada infusión intravenosa continua y prolongada es de 100 a 2500 mg/m²/d de (E)-N-hidroxi-3-(3-fenilsulfamoil-fenil)-acrilamida.
- 55 9. (E)-N-hidroxi-3-(3-fenilsulfamoil-fenil)-acrilamida, o una de sus sales, hidratos o solvatos, para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde la dosificación durante la infusión intravenosa continua y prolongada o durante cada infusión intravenosa continua y prolongada es de 500 a 1500 mg/m²/d de (E)-N-hidroxi-3-(3-fenilsulfamoil-fenil)-acrilamida.
- 60 10. (E)-N-hidroxi-3-(3-fenilsulfamoil-fenil)-acrilamida, o una de sus sales, hidratos o solvatos, para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en donde la (E)-N-hidroxi-3-(3-fenilsulfamoil-fenil)-acrilamida se proporciona en una formulación apropiada para administración por medio de infusión intravenosa continua y prolongada y que además comprende L-arginina.
- 65 11. (E)-N-hidroxi-3-(3-fenilsulfamoil-fenil)-acrilamida, o una de sus sales, hidratos o solvatos, para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en donde la enfermedad o el trastorno es una afección proliferativa.
12. (E)-N-hidroxi-3-(3-fenilsulfamoil-fenil)-acrilamida, o una de sus sales, hidratos o solvatos, para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en donde la enfermedad o el trastorno es cáncer.
13. (E)-N-hidroxi-3-(3-fenilsulfamoil-fenil)-acrilamida, o una de sus sales, hidratos o solvatos, para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en donde la enfermedad o el trastorno es leucemia.

14. (E)-N-hidroxi-3-(3-fenilsulfamoil-fenil)-acrilamida, o una de sus sales, hidratos o solvatos, para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en donde la enfermedad o el trastorno es leucemia mielógena aguda (AML), leucemia mielógena crónica (CML), leucemia mielógena crónica en fase blástica (CML-BP) o síndrome mielodisplásico resistente al tratamiento (MDS).
15. Uso de (E)-N-hidroxi-3-(3-fenilsulfamoil-fenil)-acrilamida, o una de sus sales, hidratos o solvatos, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o de un trastorno en un paciente humano, por medio de infusión intravenosa continua y prolongada; en donde la infusión intravenosa continua y prolongada es durante un periodo de al menos 12 horas; en donde la enfermedad o el trastorno es:
- una afección proliferativa; o
un tumor; o
un tumor sólido; o
cáncer; o
un cáncer de tumor sólido; o
cáncer de pulmón, cáncer de próstata, cáncer renal, hepatoma, cáncer de vejiga, cáncer colorrectal, cáncer pancreático, cáncer gástrico, cáncer de mama, cáncer de ovarios, sarcoma de tejido blando, osteosarcoma, carcinoma hepatocelular, cáncer de piel, leucemia o linfoma; o
leucemia; o
leucemia mielógena aguda (AML), leucemia mielógena crónica (CML), leucemia mielógena crónica en fase blástica (CML-BP) o síndrome mielodisplásico resistente a tratamiento (MDS).
16. Uso de acuerdo con la reivindicación 15, en el que la infusión intravenosa continua y prolongada es durante un periodo de al menos 24 horas.
17. Uso de acuerdo con la reivindicación 15, en el que la infusión intravenosa continua y prolongada es durante un periodo de al menos 36 horas.
18. Uso de acuerdo con la reivindicación 15, en el que la infusión intravenosa continua y prolongada es durante un periodo de al menos 48 horas.
19. Uso de una cualquiera de las reivindicaciones 15 a 18, en el que la infusión intravenosa continua y prolongada se lleva a cabo durante dos o más ciclos, con periodos de descanso intermedios.
20. Uso de acuerdo con la reivindicación 19, en el que el periodo de descanso o cada periodo de descanso es de al menos 24 horas.
21. Uso de acuerdo con la reivindicación 19, en el que el periodo de descanso o cada periodo de descanso es de al menos 6 días.
22. Uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 15 a 21, en el que la dosificación durante la infusión intravenosa continua y prolongada o durante cada infusión intravenosa continua y prolongada es de 100 a 2500 mg/m²/d de (E)-N-hidroxi-3-(3-fenilsulfamoil-fenil)-acrilamida.
23. Uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 15 a 21, en el que la dosificación durante la infusión intravenosa continua y prolongada o durante cada infusión intravenosa continua y prolongada es de 500 a 1500 mg/m²/d de (E)-N-hidroxi-3-(3-fenilsulfamoil-fenil)-acrilamida.
24. Uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 15 a 23, en el que se proporciona (E)-N-hidroxi-3-(3-fenilsulfamoil-fenil)-acrilamida en una formulación apropiada para administración por medio de infusión intravenosa continua y prolongada y que además comprende L-arginina.
25. Uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 15 a 24, en donde la enfermedad o el trastorno es una afección proliferativa.
26. Uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 15 a 24, en donde la enfermedad o el trastorno es cáncer.
27. Uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 15 a 24, en donde la enfermedad o el trastorno es leucemia.
28. Uso de acuerdo con una de las reivindicaciones 15 a 24, en donde la enfermedad o el trastorno es leucemia mielógena aguda (AML), leucemia mielógena crónica (CML), leucemia mielógena crónica en fase blástica (CML-BP) o síndrome mielodisplásico resistente a tratamiento (MDS).

FIGURA 1

