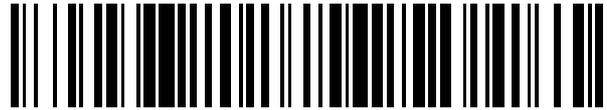


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 540 204**

51 Int. Cl.:

A61K 31/18 (2006.01)
A61K 47/40 (2006.01)
A61K 47/26 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.05.2006 E 12151966 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.03.2015 EP 2494969**

54 Título: **Formulaciones farmacéuticas de inhibidores de la HDAC**

30 Prioridad:

13.05.2005 US 681215 P
13.05.2005 US 681234 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
09.07.2015

73 Titular/es:

TOPOTARGET UK LIMITED (100.0%)
7200 The Quorum, Suite 14, Oxford Business
Park North
Oxford OX4 2JZ, GB

72 Inventor/es:

BASTIN, RICHARD J. y
HUGHES, NICHOLAS J.

74 Agente/Representante:

PONTI SALES, Adelaida

ES 2 540 204 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

Formulaciones farmacéuticas de inhibidores de la HDAC

5 SOLICITUDES RELACIONADAS

[0001] Esta solicitud se relaciona con la solicitud de patente provisional de Estados Unidos 60/581,215 presentada el 13 de mayo de 2005; y la solicitud de patente provisional de Estados Unidos 60/681,234 presentada el 13 de mayo de 2005.

10

CAMPO TÉCNICO

[0002] Esta invención se refiere de forma general al campo de los agentes farmacéuticos y a la farmacia, y más específicamente a composiciones farmacéuticas que comprenden ciertos compuestos de ácido carbámico (por ejemplo, los que inhiben la actividad histona desacetilasa (HDAC)) y uno o más ingredientes adicionales seleccionados entre ciclodextrina, arginina y meglumina. La presente invención se refiere asimismo al uso de tales composiciones, por ejemplo en la inhibición de la HDAC y en el tratamiento de afecciones mediadas por la HDAC.

15

ANTECEDENTES

20

Histona desacetilasa (HDAC)

[0003] En las células eucariotas, el ADN está complejado firmemente con proteínas (histonas) para formar la cromatina. Las histonas son proteínas pequeñas de carga positiva que son ricas en aminoácidos básicos (cargados positivamente a pH fisiológico) que están en contacto con los grupos fosfato (cargados negativamente a pH fisiológico) del ADN. Existen cinco clases principales de histonas, H1, H2A, H2B, H3 y H4. Las secuencias de aminoácidos de las histonas H2A, H2B, H3 y H4 muestran una extraordinaria conservación entre especies, mientras que la H1 varía ligeramente y, en algunos casos, está remplazada por otra histona, por ejemplo H5. Cuatro parejas de cada una de H2A, H2B, H3 y H4 juntas forman un núcleo proteico octomérico en forma de disco, alrededor del cual se enrolla el ADN (aproximadamente 140 pares de bases) para formar un nucleosoma. Los nucleosomas individuales están conectados mediante cortos tramos elásticos de ADN conector asociado a otra molécula de histona (por ejemplo, H1 o, en determinados casos, H5) para formar una estructura similar a un collar de perlas, que se organiza a su vez en una pila helicoidal, conocida como solenoide.

25

30

[0004] La mayoría de las histonas se sintetizan durante la fase S del ciclo celular, y las histonas recién sintetizadas entran rápidamente en el núcleo para asociarse con el ADN. Minutos después de su síntesis, el ADN nuevo se asocia con las histonas para formar estructuras nucleosomales.

35

[0005] Una pequeña fracción de las histonas, más específicamente las cadenas laterales amino de las mismas, se modifica enzimáticamente mediante la adición postraduccional de grupos metilo, acetilo o fosfato, neutralizando la carga positiva de la cadena lateral o convirtiéndola en una carga negativa. Por ejemplo, los grupos lisina y arginina se pueden metilar, los grupos lisina se pueden acetilar y los grupos serina se pueden fosforilar. Para la lisina, la cadena lateral $-(CH_2)_4-NH_2$ se puede acetilar, por ejemplo, mediante una enzima acetiltransferasa para dar la amida $-(CH_2)_4-NHC(=O)CH_3$. La metilación, acetilación y fosforilación de los extremos amino terminales de las histonas que se extienden desde el núcleo nucleosomal afectan a la estructura de la cromatina y la expresión génica. (Véase, por ejemplo, Spencer, V.A. y Davie, J.R., 1999, Gene, vol. 240(1), págs. 1-12).

40

45

[0006] La acetilación y desacetilación de las histonas están asociadas a acontecimientos transcripcionales que conducen a la proliferación y/o diferenciación celular. La regulación de la función de los factores de transcripción también es mediada por acetilación. Revisiones recientes sobre la desacetilación de histonas incluyen: Kouzarides, T., 1999, "Histone acetylases and deacetylases in cell proliferation", Curr. Opin. Genet. Dev., vol. 9, nº 1, págs. 40-48; Pazin, M.J., y col., 1997, "What's up and down with histone deacetylation and transcription?", Cell, vol. 89, nº 3, págs. 325-328.

50

[0007] La correlación entre el estado de acetilación de las histonas y la transcripción de genes se conoce desde hace más de 30 años (véase, por ejemplo, Howe, L., y col., 1999, Crit. Rev. Eukaryot. Gene Expr., vol. 9(3-4), págs. 231-243). En muchos organismos se han identificado ciertas enzimas, específicamente acetilasas (por ejemplo, la histona acetiltransferasa, HAT) y desacetilasas (por ejemplo, la histona desacetilasa, HDAC), que regulan el estado de acetilación de las histonas y que se han implicado en la regulación de numerosos genes, confirmando la conexión entre la acetilación y la transcripción. Véase, por ejemplo, Davie, J.R., 1998, "Covalent modifications of histones: expression from chromatin templates", Curr. Opin. Genet. Dev., vol. 8, págs. 173-178. En general, la acetilación de las histonas está correlacionada con la activación transcripcional, mientras que la desacetilación de las histonas está asociada a la represión génica.

55

60

[0008] Se ha identificado un número creciente de histona desacetilasas (HDAC), incluyendo las HDAC1 a HDAC11 (véase, por ejemplo, Ng, H.H. y Bird, A., 2000, Trends Biochem. Sci., vol. 25(3), págs. 121-126). Asimismo

65

se ha identificado una serie de histona desacetilasas de levadura e histona desacetilasas de plantas. La primera desacetilasa, la HDAC1, se identificó en 1996 (véase, por ejemplo, Tauton, J., y col., 1996, *Science*, vol. 272, págs. 408-411). Seguidamente se descubrieron otras dos desacetilasas nucleares de mamíferos, la HDAC2 y HDAC3. Véanse, por ejemplo: Yang, W.M., y col., 1996, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, vol. 93, págs. 12845-12850; Yang, W.M., y col., 1997, *J. Biol. Chem.*, vol. 272, págs. 28001-28007; Emiliani, S., y col., 1998, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* vol. 95, págs. 2795-2800; Grozinger y col., 1999, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* vol. 96, págs. 4868-4873; Kao y col., 2000, *Genes & Dev.*, vol. 14, págs. 55-66; Van den Wyngaert y col., 2000, *FEBS*, vol. 478, págs. 77-83.

[0009] Las HDAC funcionan como parte de grandes complejos multiproteicos que están unidos al promotor y reprimen la transcripción. Para ejercer su función represora se asocian con los complejos de HDAC represores transcripcionales bien caracterizados, tales como Mad (Laherty, C.D., y col., 1997, *Cell*, vol. 89(3), págs. 349-356), pRb (Brehm, A., y col., 1998, *Nature*, vol. 391, págs. 597-601), receptores nucleares (Wong, J., y col., 1998, *EMBO J.*, vol. 17(2), págs. 520-534) e YY1 (Yang, W.M., y col., 1997, *J. Biol. Chem.*, vol. 272, págs. 28001-28007).

15 El papel de la HDAC en la proliferación celular

[00010] El estudio de inhibidores de las histonas desacetilasas indica que estas enzimas desempeñan un papel importante en la proliferación y diferenciación celulares. El inhibidor tricostatina A (TSA) (Yoshida, M., y col., 1990, *J. Biol. Chem.*, vol. 265 (28), págs. 17174-17179) provoca la detención del ciclo celular tanto en la fase G1 como en la G2 (Yoshida, M., Beppu, T., 1988, *Exp. Cell. Res.*, vol. 177, págs. 122-131), revierte el fenotipo transformado de diferentes líneas celulares e induce la diferenciación de células leucémicas de Friend y otras (Yoshida, M., y col., 1990, *J. Antibiot. (Tokio)*, vol. 43(9), págs. 1101-1106). Se ha informado de que la TSA (y SAHA) inhibe el crecimiento celular, induce la diferenciación terminal y previene la formación de tumores en ratones (Finnin y col., 1999, *Nature*, vol. 401, págs. 188-193). La detención del ciclo celular producida por la TSA está correlacionada con una mayor expresión de gelsolina (Hoshikawa, Y., y col., 1994, *Exp. Cell. Res.*, vol. 214(1), págs. 189-197), una proteína reguladora de actina que está regulada por disminución en cáncer de mama maligno (Mielnicki, L.M., y col., 1999, *Exp. Cell. Res.*, vol. 249(1), págs. 161-176). Se han observado efectos similares en el ciclo y la diferenciación celulares con una serie de inhibidores de la desacetilasa (Kim y col., 1999, *Oncogene*, vol. 18(15), págs. 2461-2470).

[00011] La clara implicación de las HDAC en el control de la proliferación y diferenciación celulares sugiere que una actividad HDAC aberrante puede tener un papel en el cáncer. La demostración directa más importante de que las desacetilasas contribuyen al desarrollo del cáncer proviene del análisis de diferentes leucemias promielocíticas agudas (LPA). En la mayoría de los sujetos con LPA, una translocación de los cromosomas 15 y 17 (t(15;17)) da como resultado la expresión de una proteína de fusión que contiene la porción N-terminal del producto génico PML unida a la mayoría de los RAR α (receptor de ácido retinoico). En algunos casos, una translocación diferente (t(11;17)) causa la fusión entre la proteína con dedos de cinc PLZF y el RAR α . En ausencia de ligando, el RAR α natural reprime los genes diana por fijación de complejos HDAC represores al ADN promotor. Durante la hematopoyesis normal, el ácido retinoico (AR) se une al RAR α y desplaza al complejo receptor, permitiendo la expresión de los genes implicados en la diferenciación mieloide. Las proteínas de fusión con RAR α que aparecen en los sujetos con LPA ya no responden a los niveles fisiológicos de AR e interfieren con la expresión de los genes inducibles por AR, que promueven la diferenciación mieloide. El resultado es una expansión clonal de células promielocíticas y el desarrollo de leucemia. Los experimentos *in vitro* han mostrado que la TSA es capaz de restablecer la reactividad frente al AR de las proteínas de fusión con RAR α y de permitir la diferenciación mieloide. Estos resultados establecen una conexión entre las HDAC y la oncogénesis y sugieren que las HDAC constituyen posibles dianas para una intervención farmacéutica en los sujetos con LPA. (Véanse, por ejemplo, Kitamura, K., y col., 2000, *Br. J. Haematol.*, vol. 108(4), págs. 696-702; David, G., y col., 1998, *Oncogene*, vol. 16(19), págs. 2549-2556; Lin, R.J., y col., 1998, *Nature*, vol. 391(6669), págs. 811-814).

[00012] Además, diferentes líneas de evidencia sugieren que las HDAC pueden constituir importantes dianas terapéuticas en otros tipos de cáncer. Las líneas celulares derivadas de muchos cánceres diferentes (próstata, colorrectal, mama, neuronal, hepático) son inducidas a la diferenciación por inhibidores de la HDAC (Yoshida, M. y Horinouchi, S., 1999, *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, vol. 886, págs. 23-36). Se ha estudiado una serie de inhibidores de la HDAC en modelos animales de cáncer. Reducen el crecimiento tumoral y prolongan la vida de los ratones con diferentes tipos de tumores trasplantados, que incluyen melanoma, leucemia, carcinomas de colon, pulmón y gástricos, etc. (Ueda, H., y col., 1994, *J. Antibiot. (Tokio)*, vol. 47(3), págs. 315-323; Kim y col., 1999, *Oncogene*, vol. 18(15), págs. 2461-2470).

[00013] La psoriasis es una enfermedad cutánea desfigurante crónica común que se caracteriza por placas sarnosas rojas endurecidas bien demarcadas: éstas pueden estar limitadas o muy extendidas. La tasa de prevalencia de la psoriasis es de aproximadamente un 2 %, es decir, 12,5 millones de afectados en los países de la tríada (Estados Unidos/ Europa/ Japón). Aunque la enfermedad raramente es fatal, presenta claramente serios efectos detrimentes sobre la calidad de vida del sujeto: esto se agrava adicionalmente por la falta de terapias eficaces. Los tratamientos existentes son ineficaces, cosméticamente inaceptables o poseen efectos adversos no deseados. Por lo tanto, existe una gran demanda clínica no satisfecha de iHDAC eficaces y seguros para esta

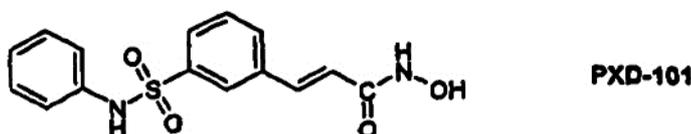
afección.

[00014] La psoriasis es una enfermedad de etiología compleja. Aunque presenta claramente un componente genético, con una serie de loci génicos implicados, existen también disparadores ambientales no definidos.

- 5 Cualquiera que sea la causa última de la psoriasis, a nivel celular se caracteriza por una inflamación local mediada por linfocitos T, una hiperproliferación de queratinocitos y una angiogénesis localizada. Todos ellos son procesos en los que se han implicado histona desacetilasas (véanse, por ejemplo, Saunders, N. y col., 1999, *Cancer Res.*, vol. 59, nº 2, págs. 399-404; Bernhard, D., y col., 1999, *FASEB J.*, vol. 13, nº 14, págs. 1991-2001; Takahashi y col., 1996, *J. Antibiot. (Tokio)*, vol. 49, nº 5, págs. 453-457; Kim y col., 2001, *Nature Medicine*, vol. 7, nº 4, págs. 437-443).
- 10 Por lo tanto, los inhibidores de la HDAC pueden ser de utilidad en el tratamiento de la psoriasis. Los iHDAC candidatos se pueden explorar, por ejemplo, usando ensayos de proliferación con linfocitos T y/o queratinocitos.

Inhibidores de la HDAC

- 15 **[00015]** Una clase importante de inhibidores de la HDAC son los compuestos de ácido carbámico que comprenden un enlace sulfonamido, como se describen, por ejemplo, en Watkins, C., y col., 2002, número de solicitud de patente internacional publicada (PCT) WO 02/30879. Un compuesto especialmente prometedor es la N-hidroxi-3-(3-fenilsulfamoil-fenil)-acrilamida (denominada en el presente documento PXD-101).



20

- [00016]** Muchos iHDAC potencialmente útiles adolecen de uno o más problemas de formulación, por ejemplo de una baja solubilidad en soluciones acuosas, la necesidad de usar un pH inapropiadamente alto o bajo con el fin de efectuar la solubilización del iHDAC, inestabilidad física y/o química en soluciones acuosas, inestabilidad física y/o química tras la dilución posterior, etc. Los compuestos tales como PXD-101 adolecen también de estos y otros problemas.
- 25

- [00017]** Así, un objetivo de la presente invención es proporcionar composiciones farmacéuticas mejoradas (por ejemplo, formulaciones y preformulaciones) que comprendan PXD-101 o compuestos estructuralmente similares para abordar uno o más de los problemas anteriores u otros problemas.
- 30

[00018] Los autores han descubierto combinaciones concretas de ingredientes que, sorprendente e inesperadamente, proporcionan composiciones farmacéuticas con propiedades notablemente mejoradas.

- 35 **[00019]** Estas composiciones farmacéuticas ofrecen una o más de las ventajas siguientes:
- (a) una mayor concentración de iHDAC;
 - (b) mayor estabilidad en una forma líquida concentrada (por ejemplo para el almacenamiento);
 - (c) mayor estabilidad en una forma líquida diluida (por ejemplo, cuando está lista para la administración);
 - (d) la posibilidad de proporcionar la composición en forma de, por ejemplo, una solución lista para el uso, un concentrado para dilución extemporánea y/o un liofilizado.
- 40

[00020] En el presente documento se cita una serie de patentes y publicaciones con el fin de describir y explicar con más detalle la invención y el estado de la técnica al que pertenece la invención.

- 45 **[00021]** El documento WO 02/30879 A2 (Topo Target UK Limited) describe PXD-101 como compuesto PX089344 en la página 58 del mismo.

- [00022]** Mura y col., 2003, *Int. J. Pharm.*, vol. 260, págs. 293-302, describe un estudio del efecto combinado de hidroxib-β-ciclodextrina con diferentes aminoácidos sobre la solubilidad del fármaco poco soluble en agua, naproxen. Los datos de la tabla 1 en la página 295 muestran que, de varios aminoácidos analizados, la arginina y la lisina mejoraron sustancialmente la solubilidad del naproxen (de 0,027 mg/ml solo a 2,90 y 2,60 mg/ml, respectivamente), mientras que la valina y la leucina no lo hicieron (de 0,027 mg/ml solo a 0,038 y 0,045 mg/ml, respectivamente). En ningún punto del documento se menciona en absoluto la meglumina.
- 50

- 55 **[00023]** Hockley y col., 2003, *PNAS*, vol. 100, nº 4, págs. 2041-2046, describe pruebas preclínicas del inhibidor de la histona desacetilasa, ácido hidroxámico suberoilánilida (SAHA) en el modelo de ratón R6/2HD. El estudio también muestra que el SAHA se podría administrar oralmente en agua de beber cuando se compleja con ciclodextrinas. En ningún punto del documento se menciona en absoluto la meglumina.

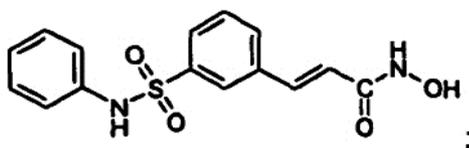
- 60 **[00024]** La patente de Estados Unidos nº 4,642,316 (Fawzi y col., 10 de febrero de 1987) describe ciertas formulaciones farmacéuticas parenterales de fenitoína y fenitoína sódica con agentes complejantes particulares. El

documento explica que “los agentes complejantes útiles se seleccionan de un grupo de compuestos que incluyen, entre otros, aminoácidos, aminas y sales de amina, tales como: trietanolamina, etilendiamina, etanolamina, colina, arginina y meglumina (véase la columna 2, líneas 51-55 en la misma). El documento explica que “la concentración normal de fenitoína en soluciones convencionales es generalmente del orden de 50 mg/ml”, pero que la adición de una o más aminas o sales de amina solubles en agua proporciona “solubilidades en agua de 70 mg/ml o más” (véase la columna 1, líneas 31-34 en la misma). El ejemplo IV (véase la columna 5, líneas 11-19 en la misma) describe la preparación de una solución de 1,25 g de fenitoína sódica en 10 ml de una solución al 10% de meglumina, seguido de la dilución hasta 25 ml (para proporcionar una solución turbia) y la adición de hidróxido de sodio (para incrementar el pH y disolver el precipitado). Esto proporciona una concentración de fenitoína sódica 50 mg/ml (es decir, 1,25 g/25 ml). El documento demuestra claramente que la meglumina proporciona poca o ninguna mejora de la solubilidad de la fenitoína sódica: comparar 50 mg/ml (con meglumina) con 50 mg/ml (sin meglumina).

DESCRIPCIÓN RESUMIDA DE LA INVENCION

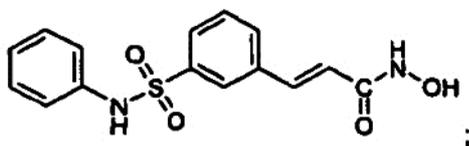
15 **[00025]** Un primer aspecto de la presente invención es una composición farmacéutica que comprende:
 (a) un inhibidor de la HDAC; y,
 (b) meglumina;
 en la que dicho inhibidor de la HDAC es un compuesto de la fórmula siguiente o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

20



[00026] En una realización, la composición farmacéutica comprende además ciclodextrina.

25 **[00027]** En una realización, el inhibidor de la HDAC es:



[00028] En una realización, dicha ciclodextrina se selecciona entre:
 30 α -ciclodextrina; β -ciclodextrina; γ -ciclodextrina;
 (alquilo C₁₋₄)- α -ciclodextrina; (alquilo C₁₋₄)- β -ciclodextrina; (alquilo C₁₋₄)- γ -ciclodextrina;
 (hidroxi-alquilo C₁₋₄)- α -ciclodextrina; (hidroxi-alquilo C₁₋₄)- β -ciclodextrina; (hidroxi-alquilo C₁₋₄)- γ -ciclodextrina;
 (carboxi-alquilo C₁₋₄)- α -ciclodextrina; (carboxi-alquilo C₁₋₄)- β -ciclodextrina; (carboxi-alquilo C₁₋₄)- γ -ciclodextrina;
 éteres de sacárido de α -ciclodextrina; éteres de sacárido de β -ciclodextrina; éteres de sacárido de γ -ciclodextrina;
 35 sulfobutil éteres de α -ciclodextrina; β -ciclodextrina; γ -ciclodextrina.

[00029] En una realización, dicha meglumina es: meglumina libre o una sal farmacéuticamente aceptable de meglumina.

40 **[00030]** En una realización, la relación molar entre meglumina y dicho inhibidor de la HDAC es de al menos 0,5.

[00031] En una realización, la relación molar entre meglumina y dicho inhibidor de la HDAC es de 0,5 a 5.

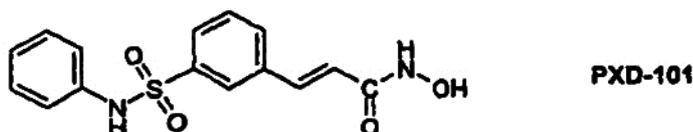
45 **[00032]** En una realización, la composición farmacéutica es estéril y carece de pirógenos.

[00033] En una realización, la composición farmacéutica es un líquido acuoso.

[00034] En una realización, la composición farmacéutica comprende adicionalmente: agua para inyección, solución salina acuosa, solución acuosa de glucosa acuosa, solución salina para inyección/infusión, glucosa para inyección/infusión, solución de Ringer o solución de Ringer lactada.

[00035] En una realización, la composición farmacéutica comprende dicho inhibidor de la HDAC a una concentración de 100 a 1000 nM.

- [00036]** En una realización, la composición farmacéutica comprende dicho inhibidor de la HDAC a una concentración de 30 a 300 mg/ml.
- 5 **[00037]** En una realización, la composición farmacéutica es adecuada para la administración parenteral a un paciente, adecuada para la administración a un paciente por inyección o adecuada para la administración a un paciente por infusión.
- [00038]** En una realización, la composición farmacéutica es un sólido.
- 10 **[00039]** En una realización, la composición farmacéutica se encuentra en forma de polvo, gránulos, comprimidos o liofilizado.
- [00040]** Un segundo aspecto de la invención es una composición farmacéutica del primer aspecto para usar en un método de tratamiento del cuerpo humano o animal mediante terapia.
- 15 **[00041]** Un tercer aspecto de la invención es una composición farmacéutica del primer aspecto para usar en un método de tratamiento de una afección proliferativa.
- [00042]** Un cuarto aspecto de la invención es una composición farmacéutica del primer aspecto para usar en un método de tratamiento del cáncer.
- [00043]** Un quinto aspecto de la invención es el uso de una composición farmacéutica del primer aspecto en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una afección proliferativa.
- 25 **[00044]** Un sexto aspecto de la invención es el uso de una composición farmacéutica del primer aspecto en la fabricación de un medicamento para el tratamiento del cáncer.
- [00045]** Un séptimo aspecto de la invención es el uso de (a) un inhibidor de la HDAC y (b) meglumina, tal como se define en el primer aspecto, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una afección proliferativa.
- 30 **[00046]** Un octavo aspecto de la invención es el uso de (a) un inhibidor de la HDAC y (b) meglumina, tal como se define en el primer aspecto, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento del cáncer.
- 35 **[00047]** También se describe en el presente documento composiciones farmacéuticas, que comprenden: (a) un HDACi (tal como se define en el presente documento), y (b) uno o más de: ciclodextrina, arginina y meglumina.
- 40 **[00048]** En una realización, el iHDAC se selecciona entre compuestos de la fórmula siguiente y sus sales, solvatos, amidas, ésteres, éteres, formas protegidas químicamente y profármacos farmacéuticamente aceptables:



- 45 **[00049]** Asimismo se describe en el presente documento una composición farmacéutica (por ejemplo, formulación, preformulación), como se describe en el presente documento, en un envase adecuado (por ejemplo, vial, ampolla, bolsa para infusión intravenosa (IV)).
- [00050]** Asimismo se describe en el presente documento un vial o una ampolla que contiene una composición farmacéutica (por ejemplo, formulación, preformulación) como se describe en el presente documento.
- 50 **[00051]** Asimismo se describe en el presente documento una bolsa para infusión intravenosa (IV) que contiene una composición farmacéutica (por ejemplo, formulación) como se describe en el presente documento.
- 55 **[00052]** Asimismo se describe en el presente documento una forma de dosificación sólida (por ejemplo, comprimido, cápsula o comprimido de gelatina) que contiene una composición farmacéutica (por ejemplo, formulación) como se describe en el presente documento.
- [00053]** Asimismo se describe en el presente documento un procedimiento para preparar una composición (por ejemplo, preformulación, formulación) (como se describe en el presente documento) por combinación de: (a) un inhibidor de la histona desacetilasa (iHDAC) como se define en el presente documento y (b) uno o más de los
- 60

siguientes ingredientes adicionales: ciclodextrina, arginina y meglumina; y, opcionalmente, uno o más ingredientes adicionales farmacéuticamente aceptables (como se describen en el presente documento).

5 **[00054]** Asimismo se describe en el presente documento un procedimiento para formular un iHDAC (como se describe en el presente documento), que comprende el paso de: combinar dicho iHDAC con uno o más de los siguientes ingredientes adicionales: ciclodextrina, arginina y meglumina (como se describen en el presente documento); y, opcionalmente, uno o más ingredientes adicionales farmacéuticamente aceptables (como se describen en el presente documento).

10 **[00055]** Asimismo se describe en el presente documento un procedimiento para aumentar la concentración de un iHDAC (como se describe en el presente documento) en una composición farmacéutica, que comprende el paso de: formular dicho iHDAC con uno o más de los siguientes ingredientes adicionales: ciclodextrina, arginina y meglumina (como se describen en el presente documento); y, opcionalmente, uno o más ingredientes adicionales farmacéuticamente aceptables (como se describen en el presente documento).

15 **[00056]** Asimismo se describen en el presente documento los componentes de la composición farmacéutica, como se describen en el presente documento, (por ejemplo, un iHDAC; uno o más de entre ciclodextrina, arginina y meglumina; etc.) para el uso en un procedimiento de tratamiento del cuerpo humano o animal mediante terapia.

20 **[00057]** Asimismo se describe en el presente documento una composición farmacéutica (por ejemplo, preformulación, formulación), como se describe en el presente documento, para el uso en un procedimiento de tratamiento del cuerpo humano o animal mediante terapia.

25 **[00058]** Asimismo se describe en el presente documento el uso de los componentes de la composición farmacéutica, como se describen en el presente documento, (por ejemplo, un iHDAC; uno o más de entre ciclodextrina, arginina y meglumina; etc.) en la preparación de un medicamento para el tratamiento de una afección como se describe en el presente documento.

30 **[00059]** Asimismo se describe en el presente documento el uso de una composición farmacéutica (por ejemplo, preformulación), como se describe en el presente documento, en la preparación de un medicamento para el tratamiento de una afección como se describe en el presente documento.

35 **[00060]** Asimismo se describe en el presente documento un procedimiento de tratamiento que comprende administrar a un sujeto que necesita tratamiento una composición farmacéutica (por ejemplo, formulación) como se describe en el presente documento.

40 **[00061]** Asimismo se describe en el presente documento un procedimiento para (a) regular (por ejemplo, inhibir) la proliferación celular; (b) inhibir la progresión del ciclo celular; (c) provocar apoptosis; o (d) una combinación de uno o más de éstos *in vitro* o *in vivo*, que comprende poner una célula en contacto con una composición farmacéutica (por ejemplo, formulación) como se describe en el presente documento.

45 **[00062]** Asimismo se describe en el presente documento un procedimiento para la administración de un iHDAC, como se define en el presente documento, a un sujeto, que comprende administrar a dicho sujeto una composición farmacéutica (por ejemplo, formulación) como se describe en el presente documento.

[00063] Asimismo se describe en el presente documento un kit (o kit de partes) que comprende:

(a) una composición farmacéutica (por ejemplo, preformulación, formulación) como se describe en el presente documento, suministrada preferentemente en un envase adecuado y/o con un embalaje adecuado; y

50 (b) instrucciones de uso, por ejemplo instrucciones escritas acerca de cómo administrar la formulación, etc.

[00064] Asimismo se describe en el presente documento un kit (o kit de partes) que comprende:

55 (a) una composición farmacéutica (por ejemplo, preformulación) como se describe en el presente documento, suministrada preferentemente en un envase adecuado y/o con un embalaje adecuado; y

60 (b) instrucciones de uso, por ejemplo instrucciones escritas acerca de cómo preparar una formulación farmacéutica adecuada a partir de la composición (por ejemplo, preformulación) y cómo administrar seguidamente la formulación, etc.

[00065] Como apreciará un experto en la técnica, las características y realizaciones preferidas de un aspecto de la invención también están relacionadas con otros aspectos de la invención.

65 BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

[00066]

La figura 1 es un diagrama de solubilidad de fases para hidroxipropil- β -ciclodextrina (HP- β -CD) y representa un gráfico de la concentración de iHDAC (PXD-101) (mg/ml) frente a la concentración de HP- β -CD (mg/ml).

5

La figura 2 es un perfil de solubilidad para ciclodextrina a pH tamponado y representa un gráfico de la concentración de iHDAC (PXD-101) (mg/ml) frente al pH para 25 % p/v de HP- β -CD.

La figura 3 es un diagrama de solubilidad de fases para los formadores de sales *in situ* arginina y meglumina y representa un gráfico de la concentración de iHDAC (PXD-101) (mg/ml) frente a la concentración de los formadores de sales (arginina (rombos) o meglumina (cuadrados)) (mg/ml).

La figura 4 es un diagrama de solubilidad de fases para la combinación de ciclodextrina y los formadores de sales *in situ* arginina y meglumina y representa un gráfico de la concentración de iHDAC (PXD-101) (mg/ml) frente a la concentración de los formadores de sales (arginina o meglumina) (mg/ml), tanto con (líneas continuas; arginina = triángulos; meglumina = cuadrados) como sin (líneas discontinuas; arginina = rombos; meglumina = cuadrados) 25 % p/v de HP- β -CD.

La figura 5 es un diagrama del perfil de pH para la combinación de ciclodextrina y los formadores de sales *in situ* arginina y meglumina y representa un gráfico de la concentración de iHDAC (PXD-101) (mg/ml) frente al pH para tampón fosfato (rombos), arginina (cuadrados) o meglumina (triángulos), en cada caso con 25 % p/v de HP- β -CD.

La figura 6 es un gráfico que muestra la C_{max} media (\pm DT) de PXD101 IV el día 1, medida en 2 a 4 sujetos a cada nivel de dosificación.

25

La figura 7 es un gráfico que muestra el ABC media (\pm DT) de PXD101 IV el día 1, medida en 2 a 4 sujetos a cada nivel de dosificación.

La figura 8 es un gráfico que muestra el aclaramiento medio (\pm DT) de PXD101 IV el día 1, medido en 2 a 4 sujetos a cada nivel de dosificación.

30

La figura 9 es una transferencia Western que muestra la acetilación de las histonas H3 y H4 en células mononucleares de sangre periférica en los tiempos post-dosificación indicados.

La figura 10 es un gráfico que muestra la acetilación expresada como medición densitométrica de la acetilación de H4 en muestras de CMSP en relación con H4 en una línea celular patrón (A2780) tratada en función del tiempo.

La figura 11 es una transferencia Western que muestra la expresión de proteínas (p19^{SKP1}, p21^{CIP1WAF1}, Apaf-1 y vinculina) implicadas en la detención del ciclo celular y la apoptosis en linfocitos preparados a partir de un sujeto durante los ciclos 2 y 4 de tratamiento con PXD101 a 900 mg/m².

40

La figura 12 es un gráfico que muestra los datos IV y orales de los mismos 3 sujetos (la dosis oral se administró el día 1, ciclo 3) a 900 y 1.200 mg/m². Los niveles en plasma se normalizaron para una dosificación de 900 mg/m² asumiendo una proporcionalidad de dosis. Valores = media \pm ET.

45

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

[00067] En el presente documento se describen composiciones farmacéuticas que son adecuadas para la administración a un sujeto (denominadas en lo sucesivo "formulaciones"), así como composiciones farmacéuticas (por ejemplo, liofilizados, concentrados, etc.) a partir de las cuales se pueden preparar tales formulaciones (denominadas en lo sucesivo "preformulaciones").

50

Administración

55 **[00068]** La administración puede ser administración parenteral.

[00069] La administración puede ser administración por inyección, que incluye, por ejemplo, inyección subcutánea, intradérmica, intramuscular, intravenosa, intraarterial, intracardiaca, intratecal, intraespinal, intracapsular, subcapsular, intraorbital, intraperitoneal, intratraqueal, subcuticular, intraarticular, subaracnoidea e intraesternal.

60

[00070] La administración puede ser administración intravenosa. La administración puede ser administración por inyección intravenosa. La administración puede ser administración por infusión.

65 **[00071]** La administración puede ser administración por infusión intravenosa.

[00072] Por ejemplo, la composición (por ejemplo, la preformulación) se añade a una solución salina o de glucosa (por ejemplo, en una bolsa típica de 1 l para solución salina o glucosa intravenosa) y la composición resultante (por ejemplo, la formulación) se usa para la administración por infusión intravenosa.

5

[00073] "Infusión" difiere de "inyección" en que el término "infusión" describe la introducción pasiva de una sustancia (por ejemplo, un líquido, iHDAC, electrolito, etc.) en una vena o tejidos mediante la fuerza gravitacional, mientras que el término "inyección" describe la introducción activa de una sustancia en una vena o tejidos mediante fuerzas adicionales, por ejemplo la presión en una jeringa.

10

[00074] La administración se puede efectuar en una sola dosis, de forma continua o intermitente (por ejemplo, en dosis divididas a intervalos apropiados) durante el curso del tratamiento. Los procedimientos para determinar el medio y la dosis de administración más eficaces son conocidos para los expertos en la técnica y variarán en función de la formulación concreta usada para la terapia, el propósito de la terapia, la(s) célula(s) diana que se estén tratando y el sujeto que se esté tratando. Se pueden llevar a cabo administraciones únicas o múltiples, seleccionado el médico, clínico o veterinario responsable el nivel y la pauta de dosificación.

15

El sujeto

[00075] El sujeto puede ser un animal; un mamífero; un mamífero placentario; un roedor (por ejemplo, una cobaya, un hámster, una rata, un ratón), murino (por ejemplo, un ratón), un lagomorfo (por ejemplo, un conejo), canino (por ejemplo, un perro), felino (por ejemplo, un gato), equino (por ejemplo, un caballo), porcino (por ejemplo, un cerdo), ovino (por ejemplo, una oveja), bovino (por ejemplo, una vaca), un primate, simio (por ejemplo un mono o antropoide), un mono (por ejemplo, un tití, babuino), un antropoide (por ejemplo, gorila, chimpancé, orangután, gibón) o un humano. El sujeto puede ser un ser humano, es decir, un ser humano vivo, incluyendo un feto humano vivo, un niño humano vivo y un adulto humano vivo.

20

25

Componentes

[00076] Las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento comprenden, al menos, los componentes siguientes:
 (a) un iHDAC como se define en el presente documento; y
 (b) uno o más de los siguientes ingredientes adicionales:
 ciclodextrina, arginina y meglumina.

30

(b) puede ser ciclodextrina.

(b) puede ser arginina.

(b) puede ser meglumina.

(b) puede ser ciclodextrina y arginina.

(b) puede ser ciclodextrina y meglumina.

35

(b) puede ser arginina y meglumina.

(b) puede ser ciclodextrina, arginina y meglumina.

40

[00077] A continuación se comentará con más detalle cada uno de estos componentes.

[00078] La composición farmacéutica puede comprender adicionalmente uno o más ingredientes adicionales diferentes (por ejemplo, vehículos farmacéuticamente aceptables, etc.).

45

El iHDAC

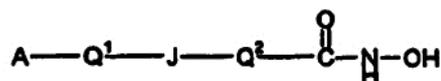
[00079] Las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento comprenden un iHDAC que es un compuesto de ácido carbámico que comprende un enlace sulfonamido. Ejemplos de tales iHDAC se muestran, por ejemplo, en Watkins y col., 2002, número de publicación de patente internacional (PCT) WO 02/30879.

50

[00080] El iHDAC puede ser un compuesto de ácido carbámico que comprende un enlace sulfonamido, como se define en Watkins y col., 2002, número de solicitud de patente internacional publicada (PCT) WO 02/30879.

55

[00081] El iHDAC se puede seleccionar entre los compuestos de la fórmula siguiente:



60

en la que

A es independientemente:

carboarilo C₆₋₂₀ o

heteroarilo C₅₋₂₀

y está sustituido o no sustituido;

5

Q¹ es independientemente:

un enlace covalente,

alquileo C₁₋₇,

alquenileno C₂₋₇

10 y está sustituido o no sustituido;

J es independientemente:

-NR^N-S(=O)₂- o

-S(=O)₂-NR^N-;

15

R^N es independientemente:

-H,

alquilo C₁₋₇,

heterociclilo C₃₋₂₀,

20 carboarilo C₆₋₂₀,

heteroarilo C₅₋₂₀,

carboaril-C₆₋₂₀-alquilo C₁₋₇ o

heteroaril-C₅₋₂₀-alquilo C₁₋₇

y está sustituido o no sustituido;

25

Q² es independientemente:

carboarileno C₆₋₂₀,

heteroarileno C₅₋₂₀,

carboarilen-C₆₋₂₀-alquileo C₁₋₇,

30 heteroarilen-C₆₋₂₀-alquileo C₁₋₇,

carboarilen-C₆₋₂₀-alquenileno C₂₋₇,

heteroarilen-C₅₋₂₀-alquenileno C₂₋₇,

alquilen-C₁₋₇-carboarileno C₆₋₂₀,

alquilen-C₁₋₇-heteroarileno C₅₋₂₀,

35 alquenilen-C₂₋₇-carboarileno C₆₋₂₀,

alquenilen-C₂₋₇-heteroarileno C₅₋₂₀,

alquilen-C₁₋₇-carboarilen-C₆₋₂₀-alquileo C₁₋₇,

alquilen-C₁₋₇-heteroarilen-C₅₋₂₀-alquileo C₁₋₇,

alquenilen-C₂₋₇-carboarilen-C₆₋₂₀-alquileo C₁₋₇,

40 alquenilen-C₂₋₇-heteroarilen-C₅₋₂₀-alquileo C₁₋₇,

alquilen-C₁₋₇-carboarilen-C₆₋₂₀-alquenileno C₂₋₇,

alquilen-C₁₋₇-heteroarilen-C₅₋₂₀-alquenileno C₂₋₇,

alquenilen-C₂₋₇-carboarilen-C₆₋₂₀-alquenileno C₂₋₇ o

alquenilen-C₂₋₇-heteroarilen-C₅₋₂₀-alquenileno C₂₋₇

45 y está sustituido o no sustituido;

y sus sales, solvatos, amidas, ésteres, éteres, formas protegidas químicamente y profármacos farmacéuticamente aceptables.

50 **[00082]** El iHDAC también puede ser un inhibidor de la HDAC.

[00083] Un experto normal en la técnica es capaz de determinar fácilmente si un iHDAC candidato es o no un inhibidor de la HDAC. Por ejemplo, en Watkins y col., 2002, número de publicación de patente internacional (PCT) WO 02/30879, se describen ensayos que se pueden usar convenientemente para evaluar la inhibición de la HDAC.

55

[00084] Preferiblemente, el grupo ácido carbámico, -C(=O)NHOH, no está modificado (por ejemplo, no es un éster).

[00085] No se pretende que Q¹ y Q² estén unidos directamente el uno con el otro. No se pretende que Q¹ y R^N estén unidos directamente el uno con el otro.

60

[00086] No se pretende que Q² y R^N estén unidos directamente el uno con el otro.

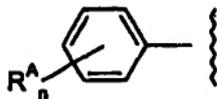
[00087] No se pretende que A y R^N estén unidos directamente el uno con el otro.

65

[00088] No se pretende que A y Q² estén unidos directamente el uno con el otro.

El iHDAC: Grupo A

- 5 **[00089]** El grupo A es independientemente carboarilo C₆₋₂₀ o heteroarilo C₅₋₂₀ y está sustituido o no sustituido.
- [00090]** A puede ser independientemente carboarilo C₆₋₁₀ o heteroarilo C₅₋₁₀ y está sustituido o no sustituido.
- [00091]** A puede ser independientemente carboarilo C₆ o heteroarilo C₅₋₆ y está sustituido o no sustituido.
- 10 **[00092]** A puede derivar independientemente de: benceno, naftaleno, carbazol, piridina, pirrol, furano, tiofeno o tiazol; y está sustituido o no sustituido.
- [00093]** La expresión "deriva de" como se usa en este contexto se refiere a los compuestos que presentan los mismos átomos de anillo en la misma orientación/ configuración que el grupo cíclico parental, e incluye así, por ejemplo, derivados hidrogenados (por ejemplo, parcialmente saturados, totalmente saturados), sustituidos con carbonilo y otros derivados sustituidos. Por ejemplo, "pirrolidona" y "N-metilpirrol" derivan ambos de "pirrol".
- 15 **[00094]** A puede ser independientemente: fenilo, naftilo, carbazolilo, piridinilo, pirrolilo, furanilo, tienilo o tiazolilo; y está sustituido o no sustituido.
- 20 **[00095]** En una realización, A puede ser independientemente fenilo y está sustituido o no sustituido (por ejemplo con 1, 2, 3, 4 ó 5 sustituyentes).
- [00096]** A puede ser independientemente:
- 25



- n puede ser 0, 1, 2, 3, 4 ó 5.
- n puede ser 0, 1, 2, 3 ó 4.
- 30 n puede ser 0, 1, 2 ó 3.
- n puede ser 0, 1 ó 2.
- n puede ser 0 ó 1.
- n puede ser 1, 2, 3, 4 ó 5.
- n puede ser 1, 2, 3 ó 4.
- 35 n puede ser 1, 2 ó 3.
- n puede ser 1 ó 2.
- n puede ser 5.
- n puede ser 4.
- n puede ser 3.
- 40 n puede ser 2.
- n puede ser 1.
- n puede ser 0.
- [00097]** Cada uno de los sustituyentes R^A puede ser, si está presente, independientemente tal como se define a continuación en el apartado "El iHDAC: Sustituyentes".
- 45

[00098] A puede ser no sustituido.

El iHDAC: Grupo Q¹

- 50 **[00099]** El grupo Q¹ es independientemente un enlace covalente, alquileo C₁₋₇ o alquilenilo C₂₋₇ y está sustituido o no sustituido.
- [000100]** En una realización, Q¹ es independientemente un enlace covalente o alquileo C₁₋₇ y está sustituido o no sustituido.
- 55 **[000101]** El término "alquileo" como se usa en el presente documento se refiere a restos bidentados obtenidos por eliminación de dos átomos de hidrógeno, bien ambos del mismo átomo de carbono o bien cada uno de dos átomos de carbono diferentes, de un compuesto hidrocarbonado saturado (un compuesto formado por átomos de carbono y átomos de hidrógeno) con 1 a 20 átomos de carbono (salvo que se especifique lo contrario), que puede ser alifático (es decir, lineal o ramificado) o alicíclico (es decir, cíclico pero no aromático).
- 60

[000102] El término "alquenileno" como se usa en el presente documento se refiere a restos bidentados obtenidos por eliminación de dos átomos de hidrógeno, bien ambos del mismo átomo de carbono o bien cada uno de dos átomos de carbono diferentes, de un compuesto hidrocarbonado (un compuesto formado por átomos de carbono y átomos de hidrógeno) con 1 a 20 átomos de carbono (salvo que se especifique lo contrario) y con al menos un enlace doble carbono-carbono y que puede ser alifático (es decir, lineal o ramificado) o alicíclico (es decir, cíclico pero no aromático).

5 **[000103]** Q¹ puede ser independientemente alquileno C₁₋₇ o alquenileno C₂₋₇ y está sustituido o no sustituido.

10 **[000104]** Q¹ puede ser independientemente alquileno C₁₋₄ o alquenileno C₂₋₄ y está sustituido o no sustituido.

Q¹ puede ser independientemente alquileno C₁₋₃ o alquenileno C₂₋₃ y está sustituido o no sustituido.

Q¹ puede ser independientemente alquileno C₂₋₇ o alquenileno C₂₋₇ y está sustituido o no sustituido.

Q¹ puede ser independientemente alquileno C₂₋₄ o alquenileno C₂₋₄ y está sustituido o no sustituido.

15 **[000105]** Q¹ puede ser independientemente alquileno C₂₋₃ o alquenileno C₂₋₃ y está sustituido o no sustituido.

Q¹ puede ser independientemente alquileno C₂ o alquenileno C₂ y está sustituido o no sustituido.

Q¹ puede ser independientemente alquileno C₁₋₇ y está sustituido o no sustituido.

Q¹ puede ser independientemente alquileno C₁₋₄ y está sustituido o no sustituido.

Q¹ puede ser independientemente alquileno C₁₋₃ y está sustituido o no sustituido.

20 **[000106]** Q¹ puede ser independientemente alquileno C₂₋₇ y está sustituido o no sustituido.

Q¹ puede ser independientemente alquileno C₂₋₄ y está sustituido o no sustituido.

Q¹ puede ser independientemente alquileno C₂₋₃ y está sustituido o no sustituido.

Q¹ puede ser independientemente alquileno C₂ y está sustituido o no sustituido.

Q¹ puede ser independientemente alifático.

25 **[000107]** Q¹ puede ser independientemente lineal.

Q¹ puede estar independientemente ramificado.

Q¹ puede estar independientemente no sustituido.

Q¹ puede ser independientemente: un enlace covalente, -CH₂-, -(CH₂)₂-, -(CH₂)₃-, -(CH₂)₄-, -CH=CH-, -CH=CHCH₂-, -CH₂CH=CHCH₂-, -CH=CHCH=CH- o -CH₂CH₂CH=CH-.

30 **[000108]** Q¹ puede estar independientemente: un enlace covalente, -CH₂-, -CH₂CH₂- o -CH=CH-

Q¹ puede estar independientemente: un enlace covalente, -CH₂CH₂- o -CH=CH-

Q¹ puede estar independientemente: un enlace covalente.

Q¹ puede estar independientemente: -CH₂CH₂- o -CH=CH-.

Q¹ puede estar independientemente: -CH₂CH₂-.

35

[0105] El iHDAC: Grupo J

[000106] El grupo J es independientemente -NR^N-S(=O)₂- o -S(=O)₂-NR^N-.

J puede ser independientemente -NR^N-S(=O)₂- ("sulfonamida inversa").

40 J puede ser independientemente -S(=O)₂-NR^N- ("sulfonamida directa").

El iHDAC: Grupo R^N

[000107] El grupo R^N es independientemente:

45 -H,

alquilo C₁₋₇,

heterociclilo C₃₋₂₀,

carboarilo C₆₋₂₀,

heteroarilo C₅₋₂₀,

50 carboaril-C₆₋₂₀-alquilo C₁₋₇ o

heteroaril-C₅₋₂₀-alquilo C₁₋₇

y está sustituido o no sustituido.

R^N puede ser independientemente:

55 -H,

alquilo C₁₋₇,

carboarilo C₆₋₂₀ o

carboaril-C₆₋₂₀-alquilo C₁₋₇

y está sustituido o no sustituido.

60

[000108] El o cada grupo carboarilo C₆₋₂₀ puede ser un grupo carboarilo C₆₋₁₀.

[000109] El o cada grupo heteroarilo C₅₋₂₀ puede ser un grupo heteroarilo C₅₋₁₀.

65 **[000110]** El o cada grupo carboarilo C₆₋₂₀ puede ser un grupo carboarilo C₆.

- [000111]** El o cada grupo heteroarilo C₅₋₂₀ puede ser un grupo heteroarilo C₅₋₆.
- [000112]** El grupo heterociclilo C₃₋₂₀ puede ser un grupo heterociclilo C₃₋₁₀.
- 5 **[000113]** El grupo heterociclilo C₃₋₂₀ puede ser un grupo heterociclilo C₅₋₇.
- [000114]** El o cada grupo alquilo C₁₋₇ puede ser un grupo alquilo C₁₋₄.
- [000115]** El o cada grupo alquilo C₁₋₇ puede ser un grupo alquilo C₁₋₃.
- 10 **[000116]** El o cada grupo alquilo C₁₋₇ puede ser un grupo alquilo C₁₋₂.
- [000117]** El o cada grupo alquilo puede ser independientemente alifático.
- 15 **[000118]** El o cada grupo alquilo puede ser independientemente lineal.
- [000119]** El o cada grupo alquilo puede estar independientemente ramificado.
- 20 **[000120]** En una realización, el o cada grupo alquilo puede estar independientemente saturado.
- [000121]** En una realización, el o cada grupo alquilo puede estar independientemente parcialmente insaturado.
R^N puede ser independientemente no sustituido.
R^N puede ser independientemente: -H o alquilo C₁₋₇ y está sustituido o no sustituido.
R^N puede ser independientemente: -H o alquilo C₁₋₄ no sustituido.
- 25 R^N puede ser independientemente: -H o alquilo C₁₋₄ saturado no sustituido.
R^N puede ser independientemente: -H o alquilo C₁₋₄ alifático saturado no sustituido.
R^N puede ser independientemente: -H, -Me, -Et, -nPr, -iPr, -nBu, -sBu, -iBu o -tBu.
R^N puede ser independientemente: -H, -Me o -Et.
R^N puede ser independientemente: -H o -Me.

30 El iHDAC: Grupo Q²

[000122] El grupo Q² es independientemente:
carboarileno C₆₋₂₀,

- 35 heteroarileno C₅₋₂₀,
carboarilen-C₆₋₂₀-alquilen C₁₋₇,
heteroarilen-C₅₋₂₀-alquilen C₁₋₇,
carboarilen-C₆₋₂₀-alquenileno C₂₋₇,
heteroarilen-C₅₋₂₀-alquenileno C₂₋₇,
- 40 alquilen-C₁₋₇-carboarileno C₆₋₂₀,
alquilen-C₁₋₇-heteroarileno C₅₋₂₀,
alquenilen-C₂₋₇-carboarileno C₆₋₂₀,
alquenilen-C₂₋₇-heteroarileno C₅₋₂₀,
alquilen-C₁₋₇-carboarilen-C₆₋₂₀-alquilen C₁₋₇,
- 45 alquilen-C₁₋₇-heteroarilen-C₅₋₂₀-alquilen C₁₋₇,
alquenilen-C₂₋₇-carboarilen-C₆₋₂₀-alquilen C₁₋₇,
alquenilen-C₂₋₇-heteroarilen-C₅₋₂₀-alquilen C₁₋₇,
alquilen-C₁₋₇-carboarilen-C₆₋₂₀-alquenileno C₂₋₇,
alquilen-C₁₋₇-heteroarilen-C₅₋₂₀-alquenileno C₂₋₇,
- 50 alquenilen-C₂₋₇-carboarilen-C₆₋₂₀-alquenileno C₂₋₇ o
alquenilen-C₂₋₇-heteroarilen-C₅₋₂₀-alquenileno C₂₋₇
y está sustituido o no sustituido.

[000123] Q² puede ser independientemente:

- 55 carboarileno C₆₋₁₀,
heteroarileno C₅₋₁₀,
carboarilen-C₆₋₁₀-alquilen C₁₋₇,
heteroarilen-C₅₋₁₀-alquilen C₁₋₇,
carboarilen-C₆₋₁₀-alquenileno C₂₋₇,
- 60 heteroarilen-C₅₋₁₀-alquenileno C₂₋₇,
alquilen-C₁₋₇-carboarileno C₆₋₁₀,
alquilen-C₁₋₇-heteroarileno C₅₋₁₀,
alquenilen-C₂₋₇-carboarileno C₆₋₁₀,
alquenilen-C₂₋₇-heteroarileno C₅₋₁₀,
- 65 alquilen-C₁₋₇-carboarilen-C₆₋₁₀-alquilen C₁₋₇,
alquilen-C₁₋₇-heteroarilen-C₅₋₁₀-alquilen C₁₋₇,

- alquenilen-C₂₋₇-carboarilen-C₆₋₁₀-alquileo C₁₋₇,
 alquenilen-C₂₋₇-heteroarilen-C₅₋₁₀-alquileo C₁₋₇,
 alquilen-C₁₋₇-carboarilen-C₆₋₁₀-alquenileno C₁₋₇,
 alquilen-C₁₋₇-heteroarilen-C₅₋₁₀-alquenileno C₂₋₇,
 5 alquenilen-C₂₋₇-carboarilen-C₆₋₁₀-alquenileno C₂₋₇ o
 alquenilen-C₂₋₇-heteroarilen-C₅₋₁₀-alquenileno C₂₋₇
 y está sustituido o no sustituido.

[000124] Q² puede ser independientemente:

- 10 carboarileno C₆,
 heteroarileno C₅₋₆,
 carboarilen-C₆-alquileo C₁₋₇,
 heteroarilen-C₅₋₆-alquileo C₁₋₇,
 carboarilen-C₆-alquenileno C₂₋₇,
 15 heteroarilen-C₅₋₆-alquenileno C₂₋₇,
 alquilen-C₁₋₇-carboarileno C₆,
 alquilen-C₁₋₇-heteroarileno C₅₋₆,
 alquenilen-C₂₋₇-carboarileno C₆,
 alquenilen-C₂₋₇-heteroarileno C₅₋₆,
 20 alquilen-C₁₋₇-carboarilen-C₆-alquileo C₁₋₇,
 alquilen-C₁₋₇-heteroarilen-C₅₋₆-alquileo C₁₋₇,
 alquenilen-C₂₋₇-carboarilen-C₆-alquileo C₁₋₇,
 alquenilen-C₂₋₇-heteroarilen-C₅₋₆-alquileo C₁₋₇,
 alquilen-C₁₋₇-carboarilen-C₆-alquenileno C₂₋₇,
 25 alquilen-C₁₋₇-heteroarilen-C₅₋₆-alquenileno C₂₋₇,
 alquenilen-C₂₋₇-carboarilen-C₆-alquenileno C₂₋₇ o
 alquenilen-C₂₋₇-heteroarilen-C₅₋₆-alquenileno C₂₋₇
 y está sustituido o no sustituido.

30 **[000125]** Q² puede ser independientemente:

- fenileno,
 fenilen-alquileo C₁₋₇,
 fenilen-alquenileno C₂₋₇,
 alquilen-C₁₋₇-fenileno,
 35 alquenilen-C₂₋₇-fenileno,
 alquilen-C₁₋₇-fenilen-alquileo C₁₋₇,
 alquenilen-C₂₋₇-fenilen-alquileo C₁₋₇,
 alquilen-C₁₋₇-fenilen-alquenileno C₂₋₇ o
 alquenilen-C₂₋₇-fenilen-alquenileno C₂₋₇
 40 y está sustituido o no sustituido.

[000126] Q² puede ser independientemente:

- fenileno,
 fenilen-alquileo C₁₋₇ o
 45 fenilen-alquenileno C₂₋₇
 y está sustituido o no sustituido.

[000127] El o cada grupo alquileo C₁₋₇ puede ser un grupo alquileo C₁₋₄.

50 **[000128]** El o cada grupo alquileo C₁₋₇ puede ser un grupo alquileo C₁₋₃.

[000129] El o cada grupo alquileo C₁₋₇ puede ser un grupo alquileo C₁₋₂.

[000130] El o cada grupo alquileo C₁₋₇ puede ser un grupo alquileo C₂.

55 **[000131]** El o cada grupo alquenileno C₁₋₇ puede ser un grupo alquenileno C₂₋₄.

[000132] El o cada grupo alquenileno C₁₋₇ puede ser un grupo alquenileno C₂₋₃.

60 **[000133]** El o cada grupo alquenileno C₁₋₇ puede ser un grupo alquenileno C₂.

[000134] El enlace fenileno puede ser meta o para.

[000135] El enlace fenileno puede ser meta.

65 **[000136]** El enlace fenileno puede ser para.

[000137] Q² puede ser independientemente orto-, meta- o para-fenilen-etileno y puede estar sustituido o no sustituido.

5 **[000138]** Q² puede ser independientemente orto-, meta- o para-fenilen-etileno y puede estar sustituido o no sustituido.

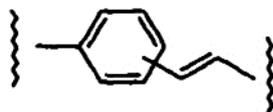
[000139] El etenileno puede ser cis- o trans-etileno.

10 **[000140]** El etenileno puede ser trans-etileno.

[000141] En una realización, Q² puede ser independientemente meta-fenilen-etileno y puede estar sustituido o no sustituido.

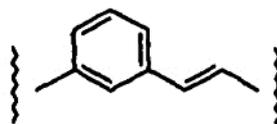
15 **[000142]** En una realización, Q² puede estar no sustituido.

[000143] Q² puede ser independientemente:



20

[000144] Q² puede ser independientemente:



25 El iHDAC: Sustituyentes

[000145] Cada uno de los sustituyentes (por ejemplo, en A, Q¹, R^N, Q²) (por ejemplo, R^A) se puede seleccionar, si está presente, independientemente entre:

(1) ácido carboxílico; (2) éster; (3) amido o tioamido; (4) acilo; (5) halo; (6) ciano; (7) nitro; (8) hidroxio; (9), éter; (10) tior; (11) tioéter; (12) aciloxio; (13) carbamato; (14) amino; (15) acilamino o tioacilamino; (16) aminoacilamino o aminotioacilamino; (17) sulfonamino; (18) sulfonilo; (19) sulfonato; (20) sulfonamido; (21) oxo; (22) imino; (23) hidroximino; (24) aril-C₅₋₂₀-alquilo C₁₋₇; (25) arilo C₅₋₂₀; (26) heterociclilo C₃₋₂₀; (27) alquilo C₁₋₇; (28) grupos dioxi bidentados.

35 **[000146]** Cada uno de los sustituyentes (por ejemplo, en A, Q¹, R^N, Q²) (por ejemplo, R^A) se puede seleccionar, si está presente, independientemente entre:

(1) -C(=O)OH;
 (2) -C(=O)OR¹, en la que R¹ es independientemente como se ha definido en (24), (25), (26) o (27);
 (3) -C(=O)NR²R³ o -C(=S)NR²R³, en las que cada uno de R² y R³ es independientemente -H; o como se ha definido en (24), (25), (26) o (27); o R² y R³ forman, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un anillo con 3 a 7 átomos de anillo;
 (4) -C(=O)R⁴, en la que R⁴ es independientemente -H o como se ha definido en (24), (25), (26) o (27);
 (5) -F, -Cl, -Br, -I;
 (6) -CN;
 (7) -NO₂;
 (8) -OH;
 (9) -OR⁵, en la que R⁵ es independientemente como se ha definido en (24), (25), (26) o (27);
 (10) -SH;
 (11) -SR⁶, en la que R⁶ es independientemente como se ha definido en (24), (25), (26) o (27);
 (12) -OC(=O)R⁷, en la que R⁷ es independientemente como se ha definido en (24), (25), (26) o (27);
 (13) -OC(=O)NR⁸R⁹, en la que cada uno de R⁸ y R⁹ es independientemente -H; o como se ha definido en (24), (25), (26) o (27); o R⁸ y R⁹ forman, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un anillo con 3 a 7 átomos de anillo;
 (14) -NR¹⁰R¹¹, en la que cada uno de R¹⁰ y R¹¹ es independientemente -H; o como se ha definido en (24), (25), (26) o (27); o R¹⁰ y R¹¹ forman, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un anillo con 3 a 7 átomos de anillo;

- (15) $-\text{NR}^{12}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{13}$ o $-\text{NR}^{12}\text{C}(=\text{S})\text{R}^{13}$, en las que R^{12} es independientemente -H; o como se ha definido en (24), (25), (26) o (27); y R^{13} es independientemente -H o como se ha definido en (24), (25), (26) o (27);
- (16) $-\text{NR}^{14}\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ o $-\text{NR}^{14}\text{C}(=\text{S})\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$, en las que R^{14} es independientemente -H; o como se ha definido en (24), (25), (26) o (27); y cada uno de R^{15} y R^{16} es independientemente -H o como se ha definido en (24), (25), (26) o (27); o R^{15} y R^{16} forman, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un anillo con 3 a 7 átomos de anillo;
- (17) $-\text{NR}^{17}\text{SO}_2\text{R}^{18}$, en la que R^{17} es independientemente -H; o como se ha definido en (24), (25), (26) o (27); y R^{18} es independientemente -H o como se ha definido en (24), (25), (26) o (27);
- (18) $-\text{SO}_2\text{R}^{19}$, en la que R^{19} es independientemente como se ha definido en (24), (25), (26) o (27);
- (19) $-\text{OSO}_2\text{R}^{20}$, en la que R^{20} es independientemente como se ha definido en (24), (25), (26) o (27);
- (20) $-\text{SO}_2\text{NR}^{21}\text{R}^{22}$, en la que cada uno de R^{21} y R^{22} es independientemente -H; o como se ha definido en (24), (25), (26) o (27); o R^{21} y R^{22} forman, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un anillo con 3 a 7 átomos de anillo;
- (21) = O;
- (22) = NR^{23} , en la que R^{23} es independientemente -H; o como se ha definido en (24), (25), (26) o (27);
- (23) = NOR^{24} , en la que R^{24} es independientemente -H; o como se ha definido en (24), (25), (26) o (27);
- (24) aril- C_{5-20} -alquilo C_{1-7} , por ejemplo, en el que arilo C_{5-20} es como se ha definido en (25); no sustituido o sustituido, por ejemplo, con uno o más grupos como se han definido en (1) a (28);
- (25) arilo C_{5-20} , incluido carboarilo C_{6-20} y heteroarilo C_{5-20} ; no sustituido o sustituido, por ejemplo, con uno o más grupos como se han definido en (1) a (28);
- (26) heterociclilo C_{3-20} ; no sustituido o sustituido, por ejemplo, con uno o más grupos como se han definido en (1) a (28);
- (27) alquilo C_{1-7} , alqueno C_{2-7} , alquino C_{2-7} , cicloalquilo C_{3-7} , cicloalqueno C_{3-7} , cicloalquino C_{3-7} , no sustituido o sustituido, por ejemplo, con uno o más grupos como se han definido en (1) a (26); y
- (28) $-\text{O}-\text{R}^{25}-\text{O}-$, en la que R^{25} es independientemente alquilo C_{1-3} saturado y está independientemente no sustituido o sustituido con uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4) sustituyentes como se han definido en (5).

[000147] Algunos ejemplos de (27) incluyen los siguientes:

haloalquilo C_{1-7} ;

aminoalquilo C_{1-7} (por ejemplo, $-(\text{CH}_2)_w\text{-amino}$, siendo w 1, 2, 3 ó 4);

30 amidoalquilo C_{1-7} (por ejemplo, $-(\text{CH}_2)_w\text{-amido}$, siendo w 1, 2, 3 ó 4);

acilamidoalquilo C_{1-7} (por ejemplo, $-(\text{CH}_2)_w\text{-acilamido}$, siendo w 1, 2, 3 ó 4);

carboxialquilo C_{1-7} (por ejemplo, $-(\text{CH}_2)_w\text{-COOH}$, siendo w 1, 2, 3 ó 4);

acilalquilo C_{1-7} (por ejemplo, $-(\text{CH}_2)_w\text{-acilo}$, siendo w 1, 2, 3 ó 4);

hidroxialquilo C_{1-7} (por ejemplo, $-(\text{CH}_2)_w\text{-OH}$, siendo w 1, 2, 3 ó 4);

35 alcoxi- C_{1-7} -alquilo C_{1-7} (por ejemplo, $-(\text{CH}_2)_w\text{-O-alquilo}$ C_{1-7} , siendo w 1, 2, 3 ó 4);

[000148] Cada uno de los sustituyentes (por ejemplo, en A, Q^1 , R^N , Q^2) (por ejemplo, R^A) se puede seleccionar, si está presente, independientemente entre:

(1) $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$;

40 (2) $-\text{C}(=\text{O})\text{OMe}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OEt}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{O}(\text{iPr})$, $-\text{C}(=\text{O})\text{O}(\text{tBu})$, $-\text{C}(=\text{O})\text{O}(\text{cPr})$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OMe}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OEt}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OPh}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_2\text{Ph}$;

(3) $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NMe}_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NEt}_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{iPr})_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH})_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{-morfolino}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{-NHPh}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NHCH}_2\text{Ph}$;

(4) $-\text{C}(=\text{O})\text{H}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{Me}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{Et}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{(tBu)}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{-cHex}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{Ph}$, $(\text{C}=\text{O})\text{CH}_2\text{Ph}$;

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

(6) -CN;

(7) $-\text{NO}_2$;

(8) -OH;

(9) -OMe, -OEt, -O(iPr), -O(tBu), -OPh, -OCH₂Ph;

50 $-\text{OCF}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CF}_3$;

$-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OMe}$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OEt}$;

$-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NMe}_2$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{iPr})_2$;

-OPh-Me, OPh-OH, -OPh-OMe, -OPh-F, -OPh-Cl, -OPh-Br, -OPh-I;

(10) -SH;

55 (11) -SMe, -SEt, -SPh, -SCH₂Ph;

(12) $-\text{OC}(=\text{O})\text{Me}$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{Et}$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{(iPr)}$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{(tBu)}$; $-\text{OC}(=\text{O})\text{(cPr)}$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OMe}$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OEt}$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{Ph}$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{CH}_2\text{Ph}$;

(13) $-\text{OC}(=\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{NHMe}$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{NMe}_2$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{NHEt}$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{NEt}_2$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{NHPh}$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{NHCH}_2\text{Ph}$;

(14) $-\text{NH}_2$, $-\text{NHMe}$, $-\text{NHEt}$, $-\text{NH}(\text{iPr})$, $-\text{NMe}_2$, $-\text{NEt}_2$, $-\text{N}(\text{iPr})_2$, $-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH})_2$; $-\text{NHPh}$, $-\text{NHCH}_2\text{Ph}$; piperidino,

60 piperazino, morfolino;

(15) $-\text{NH}(\text{C}=\text{O})\text{Me}$, $-\text{NH}(\text{C}=\text{O})\text{Et}$, $-\text{NH}(\text{C}=\text{O})\text{nPr}$, $-\text{NH}(\text{C}=\text{O})\text{Ph}$, $-\text{NH}(\text{C}=\text{O})\text{CH}_2\text{Ph}$; $-\text{NMe}(\text{C}=\text{O})\text{Me}$, $-\text{NMe}(\text{C}=\text{O})\text{Et}$, $-\text{NMe}(\text{C}=\text{O})\text{Ph}$, $-\text{NMe}(\text{C}=\text{O})\text{CH}_2\text{Ph}$;

(16) $-\text{NH}(\text{C}=\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{C}=\text{O})\text{NHMe}$, $-\text{NH}(\text{C}=\text{O})\text{NHEt}$, $-\text{NH}(\text{C}=\text{O})\text{NHPh}$, $-\text{NH}(\text{C}=\text{O})\text{NHCH}_2\text{Ph}$; $-\text{NH}(\text{C}=\text{S})\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{C}=\text{S})\text{NHMe}$, $-\text{NH}(\text{C}=\text{S})\text{NHEt}$, $-\text{NH}(\text{C}=\text{S})\text{NHPh}$, $-\text{NH}(\text{C}=\text{S})\text{NHCH}_2\text{Ph}$;

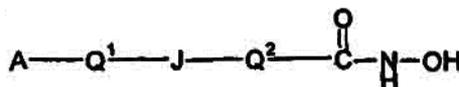
65 (17) $-\text{NHSO}_2\text{Me}$, $-\text{NHSO}_2\text{Et}$, $-\text{NHSO}_2\text{Ph}$, $-\text{NHSO}_2\text{CH}_2\text{Ph}$; $-\text{NMeSO}_2\text{Me}$, $-\text{NMeSO}_2\text{Et}$, $-\text{NMeSO}_2\text{Ph}$, $-\text{NMeSO}_2\text{PhMe}$, $-\text{NMeSO}_2\text{CH}_2\text{Ph}$;

- (18) -SO₂Me, -SO₂CF₃, -SO₂Et, -SO₂Ph, -SO₂PhMe, -SO₂CH₂Ph;
 (19) -OSO₂Me, -OSO₂CF₃, -OSO₂Et, -OSO₂Ph, -OSO₂PhMe, -OSO₂CH₂Ph;
 (20) -SO₂NH₂, -SO₂NHMe, -SO₂NHEt, -SO₂NMe₂, -SO₂NEt₂, -SO₂-morfolino, -SO₂NHPh, -SO₂NHCH₂Ph;
 (21) = O;
 5 (22) = NH, = NMe, = NEt;
 (23) = NOH, = NOME, = NOEt, = NO(nPr), = NO(iPr), = NO(cPr), = NO(CH₂-cPr);
 (24) -CH₂Ph, -CH₂Ph-Me, CH₂Ph-OH, -CH₂Ph-F, -CH₂Ph-Cl;
 (25) -Ph, -Ph-Me, -Ph-OH, -Ph-OMe, -Ph-NH₂, -Ph-F, -Ph-Cl, -Ph-Br, -Ph-I, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, furanilo, tiofenilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo;
 10 (26) pirrolidinilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, azepinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, morfolinilo, azetidino;
 (27) -Me, -Et, -nPr, -iPr, -nBu, -iBu, -sBu, -tBu, -nPe;
 -cPr, -cHex; -CH=CH₂, -CH₂-CH=CH₂;
 -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, -CCl₃, -CBr₃, -CH₂CH₂F, -CH₂CHF₂ y -CH₂CF₃;
 15 -CH₂OH, -CH₂OMe, -CH₂OEt, -CH₂NH₂, -CH₂NMe₂;
 -CH₂CH₂OH, -CH₂CH₂OMe, -CH₂CH₂OEt, -CH₂CH₂CH₂NH₂, -CH₂-CH₂NMe₂;
 (28) -O-CH₂-O-, -O-CH₂-CH₂-O-, -O-CH₂-CH₂-CH₂-O-, -O-CF₂-O y -O-CF₂-CF₂-O-.

El iHDAC: Algunos ejemplos preferidos

20

[0149] El iHDAC se puede seleccionar entre compuestos de la fórmula siguiente:



25 en la que

A es independientemente:
 fenilo
 y está sustituido o no sustituido;

30 Q¹ es independientemente:

un enlace covalente,
 -CH₂-,
 -CH₂CH₂-,
 -CH = CH-;

35

J es independientemente:

-NR^N-S(=O)₂- o
 -S(=O)₂-NR^N-;

40 R^N es independientemente:

-H o
 alquilo C₁₋₄
 y no está sustituido

45 Q² es independientemente:

fenilalquileno C₁₋₄,
 fenilalquenileno C₂₋₄
 y no está sustituido;

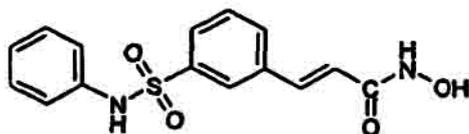
50 y sus sales, solvatos, amidas, ésteres, éteres, formas protegidas químicamente y profármacos farmacéuticamente aceptables.

[0150] El iHDAC se puede seleccionar entre compuestos de las fórmulas siguientes y sus análogos sustituidos (por ejemplo, en los que el grupo fenilo terminal está sustituido, en los que el nitrógeno de sulfonamido está sustituido, etc., por ejemplo con uno o más sustituyentes como se han definido anteriormente en el apartado "El iHDAC. Sustituyentes") y sus sales, solvatos, amidas, ésteres, éteres, formas protegidas químicamente y profármacos farmacéuticamente aceptables:

55

1.	
2.	
3.	
4.	
5.	
6.	
7.	
8.	

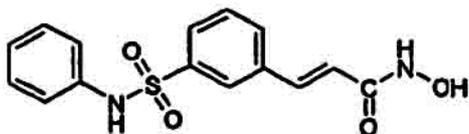
[0151] El iHDAC se puede seleccionar entre compuestos de la fórmula siguiente y sus análogos sustituidos (por ejemplo, en los que el grupo fenilo terminal está sustituido, en los que el nitrógeno de sulfonamido está sustituido, etc., por ejemplo con uno o más sustituyentes como se han definido anteriormente en el apartado "El iHDAC. Sustituyentes") y sus sales, solvatos, amidas, ésteres, éteres, formas protegidas químicamente y profármacos farmacéuticamente aceptables:



PXD-101

[0152] En la presente invención, el iHDAC se selecciona entre el compuesto siguiente y sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables:

5



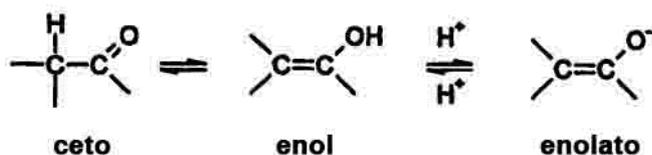
PXD-101

El iHDAC: Otras formas

[0153] Ciertos compuestos pueden existir en una o más formas geométricas, ópticas, enantioméricas, diaestereoisoméricas, epiméricas, atrópicas, estereoisoméricas, tautoméricas, conformacionales o anoméricas concretas, que incluyen, pero no se limitan a, formas cis y trans; formas E y Z; formas c, t y r; formas endo y exo; formas R, S y meso; formas D y L; formas d y l; formas (+) y (-); formas ceto, enol y enolato; formas sin y anti; formas sinclinales y anticlinales; formas α y β ; formas axiales y ecuatoriales; formas de bote, silla, torcida, envuelta y semisilla; y combinaciones de las mismas, denominadas en lo sucesivo colectivamente "isómeros" (o "formas isoméricas").

[0154] Cabe señalar que, excepto como se comentará más adelante para las formas tautoméricas, se excluyen específicamente del término "isómeros" como se usa en el presente documento los isómeros estructurales (o constitucionales) (es decir, los isómeros que difieren en las conexiones entre átomos en lugar de meramente en la posición de los átomos en el espacio). Por ejemplo, una referencia a un grupo metoxi, $-\text{OCH}_3$, no debe interpretarse como una referencia a su isómero estructural, un grupo hidroximetilo, $-\text{CH}_2\text{OH}$. De forma similar, una referencia a orto-clorofenilo no debe interpretarse como una referencia a su isómero estructural, meta-clorofenilo. Sin embargo, una referencia a una clase de estructuras bien puede incluir formas estructuralmente isoméricas que entren en esa clase (por ejemplo, alquilo C_{1-7} incluye n-propilo e iso-propilo; butilo incluye n-, iso-, sec- y terc.-butilo; metoxifenilo incluye orto-, meta- y para-metoxifenilo).

[0155] La exclusión anterior no se aplica a las forma tautoméricas, por ejemplo las formas ceto, enol y enolato, como, por ejemplo, en las siguientes parejas tautoméricas: ceto/enol (ilustrada más adelante), imina/enamina, amida/iminoalcohol, amidina/amidina, nitroso/oxima, tiocetona/enetiol, N-nitroso/hidroxiatio y nitro/aci-nitro.



[0156] Nótese que en el término "isómero" están incluidos específicamente compuestos con una o más sustituciones isotópicas. Por ejemplo, H puede existir en cualquier forma isotópica, incluyendo ^1H , ^2H (D) y ^3H (T); C puede existir en cualquier forma isotópica, incluyendo ^{12}C , ^{13}C y ^{14}C ; O puede existir en cualquier forma isotópica, incluyendo ^{16}O y ^{18}O ; y similares.

[0157] Salvo que se especifique lo contrario, una referencia a un compuesto concreto incluye todas estas formas isoméricas, incluidas las mezclas (total o parcialmente) racémicas y otras mezclas de ellas. Los procedimientos para la preparación (por ejemplo, síntesis asimétrica) y separación (por ejemplo, cristalización fraccionada y medios cromatográficos) de tales formas isoméricas son conocidos en la técnica o bien se obtienen fácilmente adaptando de manera conocida los procedimientos conocidos.

45

[0158] Salvo que se especifique lo contrario, una referencia a un compuesto concreto también incluye formas iónicas, salinas, solvatadas, protegidas del mismo y profármacos del mismo, por ejemplo como se comentará más adelante.

[0159] Puede resultar conveniente o deseable preparar, purificar y/o manipular una sal correspondiente del compuesto activo, por ejemplo una sal farmacéuticamente aceptable. En Berge y col., 1977, "Pharmaceutically Acceptable Salts", J. Pharm. Sci., vol. 66, págs. 1-19, se comentan ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables.

5

[0160] Por ejemplo, si el compuesto es aniónico o presenta un grupo funcional que puede ser aniónico (por ejemplo, -COOH puede ser -COO⁻), se puede formar una sal con un catión adecuado. Ejemplos de cationes inorgánicos adecuados incluyen, pero no se limitan a, iones de metales alcalinos, tales como Na⁺ y K⁺, cationes de metales alcalinotérreos, tales como Ca²⁺ y Mg²⁺, y otros cationes tales como Al³⁺. Ejemplos de cationes orgánicos adecuados incluyen, pero no se limitan a, ion amonio (es decir, NH₄⁺) y iones amonio sustituidos (por ejemplo, NH₃R⁺, NH₂R₂⁺, NHR₃⁺, NR₄⁺). Ejemplos de algunos iones amonio sustituidos adecuados son los que derivan de: etilamina, dietilamina, dicitlohexilamina, trietilamina, butilamina, etilendiamina, etanolamina, dietanolamina, piperazina, bencilamina, fenilbencilamina, colina, meglumina y trimetamina, así como aminoácidos, tales como lisina y arginina. Un ejemplo de un ion amonio cuaternario común es N(CH₃)₄⁺.

10

[0161] Si el compuesto es catiónico o presenta un grupo funcional que puede ser catiónico (por ejemplo, -NH₂ puede ser -NH₃⁺), se puede formar una sal con un anión adecuado. Ejemplos de aniones inorgánicos adecuados incluyen, pero no se limitan a, los que derivan de los ácidos inorgánicos siguientes: clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, sulfúrico, sulfuroso, nítrico, nitroso, fosfórico y fosforoso.

20

[0162] Ejemplos de aniones orgánicos adecuados incluyen, pero no se limitan a, los que derivan de los ácidos orgánicos siguientes: 2-acetiloxibenzoico, acético, ascórbico, aspártico, benzoico, canforsulfónico, cinámico, cítrico, edético, etanodisulfónico, etanosulfónico, fumárico, glucoheptónico, glucónico, glutámico, glicólico, hidroximaleico, hidroxinaftalenocarboxílico, isetiónico, láctico, lactobiónico, láurico, maleico, málico, metanosulfónico, múxico, oleico, oxálico, palmítico, pamoico, pantoténico, fenilacético, fenilsulfónico, propiónico, pirúvico, salicílico, esteárico, succínico, sulfanílico, tartárico, toluenosulfónico y valérico. Ejemplos de aniones orgánicos poliméricos adecuados incluyen, pero no se limitan a, los que derivan de los ácidos poliméricos siguientes: ácido tánico, carboximetilcelulosa.

25

[0163] Puede resultar conveniente o deseable preparar, purificar y/o manipular un solvato correspondiente del compuesto activo. El término "solvato" se usa en el presente documento en el sentido convencional para hacer referencia a un complejo de soluto (por ejemplo, compuesto activo, sal del compuesto activo) y disolvente. Si el disolvente es agua, el solvato se puede denominar convenientemente hidrato, por ejemplo monohidrato, dihidrato, trihidrato, etc.

30

[0164] Puede resultar conveniente o deseable preparar, purificar y/o manipular el compuesto activo en una forma protegida químicamente. La expresión "forma protegida químicamente" se usa en el presente documento en el sentido químico convencional y se refiere a un compuesto en el que uno o más grupos funcionales reactivos están protegidos frente a reacciones químicas no deseadas en las condiciones especificadas (por ejemplo, pH, temperatura, radiación, disolvente y similares). En la práctica se usan procedimientos químicos conocidos para hacer que un grupo funcional, que de otro modo sería reactivo, se vuelva no reactivo de forma reversible en las condiciones especificadas. En una forma protegida químicamente, uno o más grupos funcionales reactivos se encuentran en forma de un grupo protegido o protector (conocido también como grupo enmascarado o enmascarador o grupo bloqueado o bloqueante). Al proteger un grupo funcional reactivo, se pueden realizar, sin afectar al grupo protegido, otras reacciones que impliquen otros grupos funcionales reactivos no protegidos; el grupo protector se puede eliminar, normalmente en un paso subsiguiente, sin afectar sustancialmente al resto de la molécula. Véase, por ejemplo, Protective Groups in Organic Synthesis (T. Green y P. Wuts; 3^o edición, John Wiley and Sons, 1999). En la síntesis orgánica se conoce y usa ampliamente una gran variedad de tales procedimientos "protectores", "bloqueantes" o "enmascaradores".

35

[0165] Puede resultar conveniente o deseable preparar, purificar y/o manipular el compuesto activo en forma de un proiHDAC. El término "proiHDAC" como se usa en el presente documento se refiere a un compuesto que, cuando se metaboliza (por ejemplo, *in vivo*), proporciona el compuesto activo deseado. Típicamente, el proiHDAC es inactivo o menos activo que el compuesto activo, pero puede resultar ventajoso en cuanto a la manipulación, la administración o las propiedades metabólicas.

40

[0166] Por ejemplo, algunos profármacos son ésteres del compuesto activo (por ejemplo, un éster fisiológicamente aceptable y metabólicamente lábil). Durante el metabolismo, el grupo éster (-C(=O)OR) se disocia para proporcionar el iHDAC activo. Tales ésteres se pueden formar por esterificación de, por ejemplo, todos los grupos ácido carboxílico (-C(=O)OH) presentes en el compuesto parental, protegiendo previamente, si fuera apropiado, cualquier otro grupo reactivo presente en el compuesto parental y desprotegiéndolo después si fuera necesario.

45

Ciclodextrina

50

[0167] El término "ciclodextrina" como se usa en el presente documento (por ejemplo, en relación con el

componente (b)) se refiere tanto a las ciclodextrinas per se como a los derivados de ciclodextrina, incluidos, por ejemplo, los derivados de ciclodextrina descritos en el presente documento.

[0168] Las ciclodextrinas, conocidas también como cicloamilosas, cicloglucanos y dextrinas de Schardinger, son clatratos presentes en la naturaleza que se obtienen, por ejemplo, por la acción que ejerce la amilasa de *Bacillus macerans* sobre almidón para formar unidades de glucopiranosas cíclicas homogéneas con enlaces α -(1 \rightarrow 4). Las α -, β - y γ -ciclodextrinas se componen de seis, siete y ocho unidades, respectivamente, y poseen pesos moleculares de 972,84, 1.134,98 y 1.297,12 g/mol, respectivamente. Las ciclodextrinas presentan cavidades hidrófobas y forman compuestos de inclusión con sustancias orgánicas, sales y halógenos en estado sólido o en soluciones acuosas. Se usan como agentes complejantes y en el estudio de la acción enzimática. Hasta ahora, las ciclodextrinas solo se han usado en un número limitado de formulaciones parenterales de pequeño volumen. Véanse, por ejemplo, Loftsson, T., 1998, "Cyclodextrins in Pharmaceutical Formulations", Report for Nordic Industrial Fund; y Strickley, R., 2004, "Solubilising Excipients in Oral and Injectable Formulations", Pharm. Res., vol. 21, n° 2, págs. 201-230.

[0169] Se conoce una serie de derivados de ciclodextrina, por ejemplo en los que se han derivatizado uno o más de los grupos hidroxilo (-OH) pendientes primarios y/o secundarios, por ejemplo para formar grupos éter (por ejemplo, éter dimetílico, éter hidroxietílico, éter 2-hidroxipropílico, éter carboximetílico, éter carboxietílico, éter glucosílico, éter maltosílico, éter sulfobutílico). Son habituales unas relaciones molares de sustitución de, por ejemplo, 0,6, 0,8 y 1,0 (por ejemplo, de 0,5 a 1,0).

[0170] En una realización, la ciclodextrina se selecciona entre:

α -ciclodextrina; β -ciclodextrina; γ -ciclodextrina;
 25 (alquil C₁₋₄)- α -ciclodextrina; (alquil C₁₋₄)- β -ciclodextrina; (alquil C₁₋₄)- γ -ciclodextrina;
 (hidroxialquil C₁₋₄)- α -ciclodextrina; (hidroxialquil C₁₋₄)- β -ciclodextrina;
 (hidroxialquil C₁₋₄)- γ -ciclodextrina;
 (carboxialquil C₁₋₄)- α -ciclodextrina; (carboxialquil C₁₋₄)- β -ciclodextrina;
 (carboxialquil C₁₋₄)- γ -ciclodextrina;
 30 éteres sacarídicos de α -ciclodextrina; éteres sacarídicos de β -ciclodextrina;
 éteres sacarídicos de γ -ciclodextrina; y
 éteres sulfobutílicos de α -ciclodextrina, β -ciclodextrina o γ -ciclodextrina.

[0171] Ejemplos de grupos alquilo C₁₋₄ incluyen en este contexto -Me, -Et, -nPr, -iPr y -cPr. Ejemplos de éteres sacarídicos incluyen en este contexto éteres glucosílicos y maltosílicos.

[0172] Una ciclodextrina especialmente preferida es: hidroxipropil- β -ciclodextrina.

[0173] Preferentemente, la ciclodextrina presenta una pureza de calidad farmacéutica o equivalente.

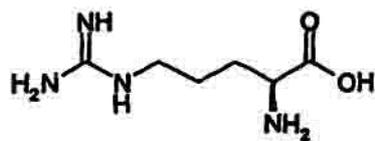
[0174] Las siguientes ciclodextrinas y derivados de ciclodextrina se pueden adquirir, por ejemplo, de Wacker-Chemie GmbH, Múnich, Alemania.

α -ciclodextrina (Cavamax[®] W6 pharma);
 45 γ -ciclodextrina (Cavamax[®] W8 pharma);
 hidroxipropil- α -ciclodextrina (Cavasol[®] W6 HP TL);
 hidroxipropil- β -ciclodextrina (Cavasol[®] W7 HP pharma);
 hidroxipropil- γ -ciclodextrina (Cavasol[®] W8 HP pharma).

[0175] Sin querer vincularse a ninguna teoría concreta, los autores creen que el grupo fenilo terminal de PXD-101 (o el grupo fenilo terminal opcionalmente sustituido de los análogos de PXD-101) forma un complejo con ciclodextrina, tal como hidroxipropil- β -ciclodextrina.

Arginina

[0176] La arginina, conocida también como L-arginina, ácido 2-amino-5-guanidinovalérico y ácido (S)-2-amino-5-[(aminoiminometil)-amino]pentanoico, posee un peso molecular de 174,20. Es soluble en agua (una solución acuosa saturada contiene 15 p/p a 21 °C) y presenta una naturaleza alcalina (pero menos alcalina que la meglumina). Con frecuencia se suministra como sal de adición de ácido, por ejemplo como la sal hidrócloruro. La arginina es bien tolerada por los seres humanos a dosis de hasta 30 g/kg, por ejemplo cuando se administra como aditivo nutricional.

**Arginina**

[0177] La arginina puede ser arginina libre o una sal farmacéuticamente aceptable de arginina.

5 [0178] Preferentemente, la arginina es L-arginina.

[0179] La arginina puede ser L-arginina libre o una sal farmacéuticamente aceptable de L-arginina.

[0180] Preferentemente, la arginina presenta una pureza de calidad farmacéutica o equivalente.

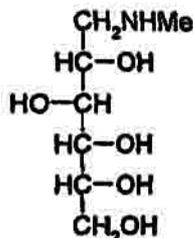
10 [0181] La L-arginina para la formulación del iHDAC (conforme a las normas tanto europeas como estadounidenses) se puede adquirir, por ejemplo, de Ajinomoto, Kanagawa, Japón (catálogo nº 2).

[0182] Sin querer vincularse a ninguna teoría concreta, los autores creen que los grupos acrilamido y/o sulfonamido de PXD-101 (y sus análogos) intervienen en la formación de sal *in situ* con arginina (y meglumina, comentada más adelante) y potencian así la solubilidad.

Meglumina

20 [0183] La meglumina, conocida también como N-metilglucamina, 1-desoxi-1-(metilamino)-D-glucitol y N-metil-D-glucamina, posee un peso molecular de 195,21 g/mol y un punto de fusión de aproximadamente 129 a 131 °C. Es soluble en agua (-100 g en 100 ml a 25 °C) y es de naturaleza alcalina (y es más alcalina que arginina) (pH ~10,5 para una solución acuosa al 1 % en peso).

25 [0184] Forma sales con ácidos y complejos con metales, y se usa en muchas formulaciones farmacéuticas.

**Meglumina**

[0185] En una realización, la meglumina es meglumina libre o una sal farmacéuticamente aceptable de meglumina.

30 meglumina.

[0186] Preferentemente, la meglumina presenta una pureza de calidad farmacéutica o equivalente.

[0187] La meglumina para la formulación del iHDAC (conforme a las normas tanto europeas como estadounidenses) se puede adquirir, por ejemplo, de Merck KgaA, Alemania.

35

Otros ingredientes adicionales

[0188] En una realización, la composición farmacéutica comprende adicionalmente uno o más ingredientes adicionales farmacéuticamente aceptables (por ejemplo, vehículos farmacéuticamente aceptables, etc.).

40

[0189] En una realización, la composición farmacéutica comprende adicionalmente uno o más ingredientes farmacéuticamente aceptables conocidos para los expertos en la técnica, que incluyen, pero no se limitan a, vehículos, diluyentes, excipientes, adyuvantes, tampones, modificadores de pH, conservantes, antioxidantes, bacteriostáticos, estabilizadores, agentes de suspensión, solubilizadores, agentes tensioactivos (por ejemplo, agentes humectantes), agentes colorantes y solutos isotonzantes (es decir, que vuelven la formulación isotónica respecto a la sangre u otro líquido corporal relevante del receptor deseado) farmacéuticamente aceptables. En los textos farmacéuticos convencionales se pueden encontrar vehículos, diluyentes, excipientes, etc. adecuados. Véanse, por ejemplo, Handbook of Pharmaceutical Additives, 2ª edición (eds. M. Ash e I. Ash), 2001 (Synapse Information Resources, Inc., Endicott, Nueva York, EE.UU.), Remington's Pharmaceutical Sciences, 18ª edición, Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1990; y Handbook of Pharmaceutical Excipients, 2ª edición, 1994.

50

[0190] La expresión "farmacéuticamente aceptable" como se usa en la presente invención se refiere a compuestos, ingredientes, materiales, composiciones, formas de dosificación, etc. que, dentro del alcance del buen juicio médico, son adecuados para el uso en contacto con los tejidos del sujeto en cuestión (por ejemplo, humano) sin presentar una toxicidad, irritación, respuesta alérgica u otro problema o complicación excesivas y no deseadas, en proporción a una relación beneficio/riesgo razonable. Cada vehículo, diluyente, excipiente, etc. también debe ser "aceptable" en el sentido de ser compatible con los demás ingredientes de la composición.

[0191] La composición puede comprender adicionalmente otros agentes activos, por ejemplo otros agentes terapéuticos o profilácticos.

Formato

[0192] Como se usa en el presente documento, el término "formulación" describe un material que se encuentra en una forma (por ejemplo, un líquido) lista para la administración, mientras que el término "preformulación" describe un material (por ejemplo, liofilizado, concentrado, etc.) a partir del cual se puede preparar una formulación (por ejemplo, por rehidratación, dilución, etc.).

[0193] En una realización, la composición (por ejemplo, la formulación, preformulación) es un líquido (por ejemplo, a temperatura ambiente, es decir, 25 °C y presión atmosférica normal, es decir, 1,01325 bar).

[0194] La composición líquida (por ejemplo, la formulación, preformulación) puede ser una solución, una suspensión, una emulsión, etc. en la que el iHDAC y los demás componentes (por ejemplo, ciclodextrina, arginina, meglumina, etc.) están disueltos, suspendidos o incluidos de otro modo (por ejemplo, en un liposoma u otra micropartícula).

[0195] En una realización, la composición (por ejemplo, la formulación, preformulación) es un líquido acuoso (que comprende, por ejemplo, al menos 30 % p/p de agua, por ejemplo al menos 50 % p/p de agua, al menos 70 % p/p de agua).

[0196] En una realización, la composición (por ejemplo, la formulación, preformulación) es un líquido acuoso isotónico (por ejemplo, isotónico con respecto a la sangre).

[0197] En una realización, la composición (por ejemplo, la formulación, preformulación) es estéril y carece de pirógenos (es decir, está exenta de pirógenos).

[0198] En una realización, la composición (por ejemplo, la formulación, preformulación) es un líquido concentrado a partir del cual se puede preparar una formulación, por ejemplo por dilución.

[0199] En una realización, la composición (por ejemplo, la preformulación) es un sólido (por ejemplo, a temperatura ambiente, es decir, 25 °C y a presión atmosférica normal, es decir, 1,01325 bar) (por ejemplo, polvo, gránulos, comprimidos, liofilizados, etc.) a partir del cual se puede preparar una formulación, por ejemplo por hidratación (o rehidratación), seguida opcionalmente de una dilución adicional.

[0200] Los materiales adecuados para la dilución, hidratación y/o rehidratación incluyen, por ejemplo, agua para inyección, solución salina acuosa (por ejemplo, 0,9 % p/v de NaCl), solución glucosada acuosa (por ejemplo, 5 % p/v de glucosa BP), solución salina para inyección/infusión, glucosa para inyección/infusión, solución Ringer, solución Ringer lactosa, etc.

[0201] Una solución salina adecuada ("solución salina para infusión", 0,9 % p/v de cloruro sódico BP) se puede adquirir, por ejemplo, de Baxter Healthcare Ltd., Thetford, Norfolk, RU (código de producto FUE1322).

[0202] Una solución glucosada adecuada ("glucosa para infusión", 5 % p/v de glucosa BP) se puede adquirir, por ejemplo, de Baxter Healthcare Ltd., Thetford, Norfolk, RU (código de producto FUE1322).

[0203] Las composiciones farmacéuticas (por ejemplo, las formulaciones, preformulaciones) pueden presentarse en envases sellados unidos o multidosis, por ejemplo en ampollas y viales.

[0204] La formulación farmacéutica se puede preparar, por ejemplo, a partir de una preformulación extemporáneamente, por ejemplo inmediatamente antes del uso, por ejemplo en una bolsa para infusión intravenosa (IV).

[0205] En el presente documento se describe asimismo una composición farmacéutica (por ejemplo, formulación, preformulación), como se describe en el presente documento, en un envase adecuado (por ejemplo, un vial, ampolla, bolsa para infusión intravenosa (IV)).

[0206] En el presente documento se describe asimismo un vial o una ampolla que contiene una composición farmacéutica (por ejemplo, formulación, preformulación) como se describe en el presente documento.

[0207] En el presente documento se describe asimismo un vial o una ampolla que contiene una preformulación farmacéutica (por ejemplo, un líquido concentrado) como se describe en el presente documento.

[0208] En el presente documento se describe asimismo una bolsa para infusión intravenosa (IV) que contiene una composición farmacéutica (por ejemplo, una formulación) como se describe en el presente documento.

10 Cantidad de iHDAC

[0209] La formulación farmacéutica comprende una cantidad terapéuticamente eficaz del iHDAC.

[0210] La composición farmacéutica comprende una cantidad de iHDAC tal que después de la formación siguiente de una formulación farmacéutica a partir de dicha composición farmacéutica (por ejemplo, por dilución, hidratación, rehidratación, etc.), dicha formulación farmacéutica comprenda una cantidad terapéuticamente eficaz del iHDAC.

[0211] Un experto en la técnica apreciará que las dosis apropiadas de iHDAC (y las concentraciones de iHDAC en las formulaciones y composiciones) puede variar de un sujeto a otro. La determinación de la dosis óptima generalmente implicará el equilibrio entre el grado de beneficio terapéutico y cualquier riesgo o efecto secundario deletéreo. El nivel de dosificación seleccionado dependerá de una variedad de factores que incluyen, pero no se limitan a, la actividad del compuesto concreto, la vía de administración, el tiempo de administración, la tasa de excreción del compuesto, la duración del tratamiento, otros iHDAC, compuestos y/o materiales usados en combinación con el iHDAC, la gravedad de la afección, y de la especie, el sexo, la edad, el peso, la afección, el estado general de salud y la historia médica anterior del sujeto. La cantidad de iHDAC y la vía de administración finalmente será a discreción del médico, veterinario o clínico, aunque generalmente la dosis se seleccionará para alcanzar concentraciones locales en el lugar de acción que logren el efecto deseado sin causar efectos adversos sustancialmente perjudiciales o deletéreos.

[0212] Un ejemplo de una dosis preferida es 150 μ moles/kg. Para un iHDAC (por ejemplo, PXD-101) con un peso molecular de 318 g/mol son \sim 47,7 mg/kg. Para un sujeto de 70 kg son \sim 3,3 g. Cuando se diluye en una bolsa intravenosa de 1,0 l, esto equivale a una concentración de la formulación de \sim 3,3 g/l (\sim 3,3 mg/ml) o \sim 10 mM. Un líquido concentrado adecuado (por ejemplo, una preformulación) puede presentar una concentración de 10 a 100 veces mayor que la formulación deseada, presentando así una concentración de \sim 33 a 330 g/l (\sim 33 a 330 mg/ml, por ejemplo \sim 50 mg/ml) o \sim 0,1 a 1,0 M.

[0213] En una realización, la composición (por ejemplo, la formulación) presenta una concentración de iHDAC de al menos 0,01, 0,02, 0,05, 0,1, 0,2, 0,5, 1,0, 2,0 ó 5,0 mg/ml.

[0214] En una realización, la composición (por ejemplo, la formulación) presenta una concentración de iHDAC de hasta e inclusive 200, 100, 50, 20, 10, 5, 2, 1, 0,5 ó 0,2 mg/ml.

[0215] La concentración del iHDAC puede ser de 0,1 a 10 mg/ml.

[0216] La concentración del iHDAC puede ser de 0,5 a 10 mg/ml.

[0217] La concentración del iHDAC puede ser de 1,0 a 10 mg/ml.

[0218] La concentración del iHDAC puede ser de 0,1 a 5 mg/ml.

[0219] La concentración del iHDAC puede ser de 0,5 a 5 mg/ml.

[0220] La concentración del iHDAC puede ser de 1,0 a 5 mg/ml.

[0221] En una realización, la composición (por ejemplo, la formulación) presenta una concentración de iHDAC de al menos 0,01, 0,03, 0,05, 0,1, 0,3, 0,5, 1,0, 3,0, 5,0 ó 10 mM.

[0222] En una realización, la composición, por ejemplo, la formulación) presenta una concentración de iHDAC de hasta e inclusive 300, 200, 100, 50, 30, 20, 15, 10, 5, 3, 1, 0,5 ó 0,3 mM.

[0223] La concentración del iHDAC puede ser de 0,3 a 30 mM.

[0224] La concentración del iHDAC puede ser de 1,0 a 30 mM.

[0225] La concentración del iHDAC puede ser de 2,0 a 30 mM.

- [0226]** La concentración del iHDAC puede ser de 3,0 a 30 mM.
- [0227]** La concentración del iHDAC puede ser de 0,3 a 15 mM.
- 5 **[0228]** La concentración del iHDAC puede ser de 1,0 a 15 mM.
- [0229]** La concentración del iHDAC puede ser de 2,0 a 15 mM.
- 10 **[0230]** La concentración del iHDAC puede ser de 3,0 a 15 mM.
- [0231]** La composición (por ejemplo, la preformulación) puede presentar una concentración de iHDAC que es, por ejemplo, 1 a 1.000 veces mayor que la concentración de iHDAC en la formulación correspondiente.
- 15 **[0232]** En una realización, la composición (por ejemplo, la preformulación) presenta una concentración de iHDAC de al menos 1, 2, 5, 10, 20, 50 ó 100 veces mayor.
- [0233]** En una realización, la composición (por ejemplo, la preformulación) presenta una concentración de iHDAC de hasta e inclusive 1.000, 500, 200, 100, 50, 20, 10, 5 ó 2 veces mayos.
- 20 **[0234]** La concentración del iHDAC puede ser 10 a 500 veces mayor.
- [0235]** La concentración del iHDAC puede ser 10 a 200 veces mayor.
- 25 **[0236]** La concentración del iHDAC puede ser 10 a 100 veces mayor.
- [0237]** La concentración del iHDAC puede ser 10 a 50 veces mayor.
- [0238]** La concentración del iHDAC puede ser 10 a 20 veces mayor.
- 30 **[0239]** Por ejemplo, la composición (por ejemplo, la preformulación) presenta una concentración de iHDAC de 30 a 600 mM (correspondiente a 10 a 20 veces 3,0 a 30 mM).
- [0240]** En una realización, la composición (por ejemplo, la preformulación) presenta una concentración de iHDAC de al menos 0,1, 0,2, 0,5, 1,0, 2,0, 5,0, 10, 20, 30 ó 50 mg/ml.
- 35 **[0241]** En una realización, la composición (por ejemplo, la preformulación) presenta una concentración de iHDAC de hasta e inclusive 1.000, 500, 300, 200, 100, 50, 20, 10, 5 ó 2 mg/ml.
- 40 **[0242]** La concentración del iHDAC puede ser de 5 a 500 mg/ml.
- [0243]** La concentración del iHDAC puede ser de 10 a 500 mg/ml.
- [0244]** La concentración del iHDAC puede ser de 20 a 500 mg/ml.
- 45 **[0245]** La concentración del iHDAC puede ser de 30 a 500 mg/ml.
- [0246]** La concentración del iHDAC puede ser de 5 a 300 mg/ml.
- 50 **[0247]** La concentración del iHDAC puede ser de 10 a 300 mg/ml.
- [0248]** La concentración del iHDAC puede ser de 20 a 300 mg/ml.
- [0249]** En una realización, la concentración del iHDAC es de 30 a 300 mg/ml.
- 55 **[0250]** La concentración del iHDAC puede ser ~50 mg/ml.
- [0251]** En una realización, la composición (por ejemplo, la preformulación) presenta una concentración de iHDAC de al menos 0,3, 0,5, 1,0, 1,5, 2,0, 3,0, 5,0, 10, 30, 50, 100 mM.
- 60 **[0252]** En una realización, la composición (por ejemplo, la preformulación) presenta una concentración de iHDAC de hasta e inclusive 3.000, 1.000, 500, 300, 100, 50, 30, 20, 15, 10, 5 ó 3 mM.
- [0253]** La concentración del iHDAC puede ser de 10 a 1.000 mM.
- 65 **[0254]** La concentración del iHDAC puede ser de 30 a 1.000 mM.

[0255] La concentración del iHDAC puede ser de 50 a 1.000 mM.

[0256] En una realización, la concentración del iHDAC es de 100 a 1.000 mM.

5

[0257] La concentración del iHDAC puede ser de 10 a 500 mM.

[0258] La concentración del iHDAC puede ser de 30 a 500 mM.

10 **[0259]** La concentración del iHDAC puede ser de 50 a 500 mM.

[0260] La concentración del iHDAC puede ser de 100 a 500 mM.

[0261] Cuando el iHDAC se administra en forma de una sal, la cantidad se calcula en base al compuesto parental. En consecuencia, los valores anteriores (por ejemplo, 30 a 300 mg/ml, ~50 mg/ml) se refieren al compuesto parental y no, por ejemplo, a una sal del mismo.

Cantidad de ciclodextrina

20 **[0262]** Si la ciclodextrina está presente, la relación molar entre ciclodextrina y el iHDAC puede ser de al menos 0,5, 0,7, 0,8, 0,9, 1,0, 1,1, 1,2, 1,3, 1,4 ó 1,5.

[0263] Si la ciclodextrina está presente, la relación molar entre ciclodextrina y el iHDAC puede ser de hasta e inclusive 5, 4, 3,5, 3, 2,5, 2,0, 1,9, 1,8, 1,7, 1,6 ó 1,5.

25

[0264] La relación molar puede ser de 0,5 a 5.

[0265] La relación molar puede ser de 0,8 a 4.

30 **[0266]** La relación molar puede ser de 1 a 3.

[0267] La relación molar puede ser de 1,2 a 2,5.

[0268] La relación molar puede ser de 1,4 a 2.

35

[0269] La relación molar puede ser de 1,5 a 1,9.

[0270] Un ejemplo de una concentración de iHDAC preferida para una composición (por ejemplo, una preformulación, formulación) es ~10 mM. Si esa composición (por ejemplo, preformulación, formulación) debe presentar una relación molar entre ciclodextrina y el iHDAC de ~1,5 a 1,9, esto corresponde a una concentración de ciclodextrina de ~15 a 19 mM.

[0271] Un ejemplo de un iHDAC preferido es PXD-101, que posee un peso molecular de ~318 g/mol. La β -ciclodextrina posee un peso molecular de ~1.135 g/mol. La relación del peso molecular de ciclodextrina y el iHDAC es ~1.135/318 ó ~3,57. Si la composición (por ejemplo, la preformulación, formulación) debe presentar una relación molar entre ciclodextrina y el iHDAC de ~1,5 a 1,9, esto corresponde a una relación en peso entre ciclodextrina y el iHDAC de ~5,3 a 6,8 (es decir, 5,3 a 6,8 gramos de β -ciclodextrina por cada gramo de PXD-101).

[0272] Puede ser preferible asegurar una dosis total de ciclodextrina inferior a 5.000, 2.000, 1.000, 500, 400, 300, 200, 100 ó 50 mg/kg.

Cantidad de arginina

[0273] Si la arginina está presente, la relación molar entre arginina y el iHDAC es al menos 0,5, 0,7, 0,8, 0,9, 1,0, 1,1, 1,2, 1,3, 1,4 ó 1,5.

55

[0274] Si la arginina está presente, la relación molar entre arginina y el iHDAC es de hasta e inclusive 5, 4, 3,5, 3, 2,5, 2,0, 1,9, 1,8, 1,7, 1,6 ó 1,5.

60 **[0275]** La relación molar puede ser de 0,5 a 5.

[0276] La relación molar puede ser de 0,8 a 4.

[0277] La relación molar puede ser de 1 a 3.

65

[0278] La relación molar puede ser de 1,2 a 2,5.

[0279] La relación molar puede ser de 1,4 a 2.

5 **[0280]** La relación molar puede ser de 1,5 a 1,9.

[0281] Un ejemplo de una concentración preferida de iHDAC para una composición (por ejemplo, una formulación) es ~10 mM. Si esa composición (por ejemplo, formulación) debe presentar una relación entre arginina y el iHDAC de ~1,5 a 1,9, esto corresponde a una concentración de arginina de ~15 a 19 mM.

10

[0282] Un ejemplo de un iHDAC preferido es PXD-101, que presenta un peso molecular de ~318 g/mol. La arginina libre posee un peso molecular de ~174 g/mol. La relación del peso molecular de arginina y el iHDAC es ~174/318 o ~0,547. Si la composición (por ejemplo, la preformulación, formulación) debe presentar una relación molar entre arginina y el iHDAC de ~1,5 a 1,9, esto corresponde a una relación de peso entre arginina y el iHDAC de 15 0,82 a 1,04 (es decir, de 0,82 a 1,04 gramos de arginina por cada gramo de PXD-101).

[0283] Puede ser preferible asegurar una dosis total de arginina inferior a 200, 100, 50, 30 ó 20 g/kg.

Cantidad de meglumina

20

[0284] En una realización, la relación molar entre meglumina y el iHDAC es al menos 0,5, 0,7, 0,8, 0,9, 1,0, 1,1, 1,2, 1,3, 1,4 ó 1,5.

[0285] En una realización, la relación molar entre meglumina y el iHDAC es de hasta e inclusive 5, 4, 3,5, 3, 25 2,5, 2,0, 1,9, 1,8, 1,7, 1,6 ó 1,5.

[0286] En una realización, la relación molar es de 0,5 a 5.

[0287] La relación molar puede ser de 0,8 a 4.

30

[0288] La relación molar puede ser de 1 a 3.

[0289] La relación molar puede ser de 1,2 a 2,5.

35 **[0290]** La relación molar puede ser de 1,4 a 2.

[0291] La relación molar puede ser de 1,5 a 1,9.

[0292] Un ejemplo de una concentración preferida de iHDAC para una composición (por ejemplo, una 40 formulación) es ~10 mM. Si esa composición (por ejemplo, formulación) debe presentar una relación entre meglumina y el iHDAC de ~1,5 a 1,9, esto corresponde a una concentración de meglumina de ~15 a 19 mM.

[0293] Un ejemplo de un iHDAC preferido es PXD-101, que presenta un peso molecular de ~318 g/mol. La meglumina libre posee un peso molecular de ~195 g/mol. La relación del peso molecular de meglumina y el iHDAC 45 es ~195/318 o ~0,613. Si la composición (por ejemplo, la preformulación, formulación) debe presentar una relación molar entre meglumina y el iHDAC de ~1,5 a 1,9, esto corresponde a una relación de peso entre meglumina y el iHDAC de 0,92 a 1,17 (es decir, de 0,92 a 1,17 gramos de meglumina por cada gramo de PXD-101).

[0294] Puede ser preferible asegurar una dosis total de meglumina inferior a 200, 100, 50, 30 ó 20 g/kg.

50

Preparación de las composiciones

[0295] Las composiciones (por ejemplo, las preformulaciones, formulaciones) se pueden preparar usando procedimientos convencionales conocidos en el campo de la farmacia. Por ejemplo, los expertos en el campo de la 55 farmacia conocen procedimientos en los que se usan equipos de procesamiento farmacéuticos o de laboratorio convencionales.

[0296] En el presente documento se describe un procedimiento para la preparación de una composición (por ejemplo, una preformulación, formulación) (como se describe en el presente documento) por combinación de: (a) un 60 iHDAC como se ha definido en el presente documento y (b) uno o más de los siguientes ingredientes adicionales: ciclodextrina, arginina y meglumina; y, opcionalmente, uno o más ingredientes adicionales farmacéuticamente aceptables (como se describen en el presente documento).

[0297] Por ejemplo, se puede disolver una cantidad apropiada de un iHDAC (por ejemplo, PXD-10) puro y 65 seco en una solución de un formador de sales (por ejemplo, arginina, meglumina) o ciclodextrina en agua a una

concentración adecuada como se describe en el presente documento. La solubilización se puede lograr en un periodo de aproximadamente 1 minuto a aproximadamente 1 hora mediante agitación, usando, por ejemplo, un agitador magnético, un agitador de paletas o un mezclador de turbina, con o sin aplicación de calor. La solución resultante se diluye después al volumen final, por ejemplo con agua de calidad apropiada, y se agita durante un periodo de tiempo adicional hasta que la solución sea homogénea.

[0298] Si es necesario, se puede ajustar el pH de la solución usando un ácido adecuado (por ejemplo, HCl) para obtener un pH superior o igual a aproximadamente 8,5. Sin embargo, puede existir el riesgo de precipitar el iHDAC si se ajusta el pH.

10

[0299] La solución se pasa a través de un filtro adecuado (por ejemplo, un filtro de 0,2 µm de categoría esterilizante) y se introduce en envases apropiados (por ejemplo, viales, ampollas, etc.) en un entorno de producción farmacéutico adecuado y se sella/tapa.

15 **[0300]** Opcionalmente, se prepara un liofilizado introduciendo la solución en viales equipados con un tapón de liofilización adecuado y eliminando el agua por liofilización para proporcionar un polvo adecuado para la reconstitución/ rehidratación usando un medio de rehidratación adecuado (por ejemplo, solución salina, glucosa, etc.). Tras la liofilización, los viales se sellan y se tapan.

20 **[0301]** Asimismo se describe en el presente documento un procedimiento para la preparación de una formulación (como se describe en el presente documento) por dilución, reconstitución, hidratación, rehidratación, etc. de una preformulación (como se describe en el presente documento).

25 **[0302]** Asimismo se describe en el presente documento una composición farmacéutica (por ejemplo, una formulación) (como se describe en el presente documento) *obtenida* por dilución, reconstitución, hidratación, rehidratación, etc. de una preformulación (como se describe en el presente documento).

30 **[0303]** Asimismo se describe en el presente documento una composición farmacéutica (por ejemplo, una formulación) (como se describe en el presente documento) *que se puede obtener* por dilución, reconstitución, hidratación, rehidratación, etc. de una preformulación (como se describe en el presente documento).

35 **[0304]** Por ejemplo, las formulaciones se pueden preparar a partir de las preformulaciones, por ejemplo, extemporáneamente, por dilución, reconstitución, hidratación, rehidratación, etc., usando líquidos apropiados, por ejemplo agua (por ejemplo, agua para inyección), solución salina acuosa (por ejemplo, una solución salina al 0,9 % p/v), glucosa acuosa (por ejemplo, una solución glucosada al 5 % p/v), etc.

40 **[0305]** Por ejemplo, se puede introducir una cantidad apropiada de una composición líquida concentrada (por ejemplo, una preformulación) (suministrada inicialmente en un vial o una ampolla) en una bolsa típica de 1 l para solución salina o glucosada intravenosa y la formulación resultante se puede usar para la administración por infusión intravenosa.

45 **[0306]** Por ejemplo, se puede reconstituir (o rehidratar) una cantidad apropiada de una composición liofilizada (por ejemplo, una preformulación) añadiendo un medio acuoso adecuado (por ejemplo, agua para inyección, solución salina al 0,9 %, solución glucosada al 5 %, etc.), por ejemplo al vial que contiene el liofilizado, usando, por ejemplo, una jeringa y aguja adecuadas. Los contenidos del vial se pueden agitar después para disolver el polvo liofilizado. La composición resultante se puede usar entonces como formulación y administrar al sujeto, o se puede usar como preformulación y diluir a la concentración requerida, por ejemplo mediante la adición de un medio para infusión adecuado, por ejemplo en una bolsa para infusión.

50 **[0307]** Asimismo se describe en el presente documento un procedimiento para la formulación de un iHDAC (como se describe en el presente documento) que comprende el paso de: combinar dicho iHDAC con uno o más de los siguientes ingredientes adicionales: ciclodextrina, arginina y meglumina (como se describen en el presente documento); y, opcionalmente, uno o más ingredientes adicionales farmacéuticamente aceptables (como se describen en el presente documento).

55

[0308] Asimismo se describe en el presente documento un procedimiento para aumentar la concentración de un iHDAC (como se describe en el presente documento) en una composición farmacéutica, que comprende el paso de: formular dicho iHDAC con uno o más de los siguientes ingredientes adicionales: ciclodextrina, arginina y meglumina (como se describen en el presente documento); y, opcionalmente, uno o más ingredientes adicionales farmacéuticamente aceptables (como se describen en el presente documento).

60

Formas sólidas

65 **[0309]** Asimismo se describe en el presente documento una composición farmacéutica que comprende un inhibidor de la HDAC (por ejemplo, PXD-101) en una forma de dosificación sólida (por ejemplo, comprimido, cápsula, comprimido de gelatina, etc.) (por ejemplo, una cápsula de gelatina).

[0310] Asimismo se describe en el presente documento una forma de dosificación sólida (por ejemplo, comprimido, cápsula, comprimido de gelatina, etc.) (por ejemplo, una cápsula de gelatina) que contiene un inhibidor de la HDAC como se describe en el presente documento.

5

[0311] Asimismo se describe en el presente documento una forma de dosificación sólida (por ejemplo, comprimido, cápsula, comprimido de gelatina, etc.) (por ejemplo, una cápsula de gelatina) que contiene una composición farmacéutica (por ejemplo, una formulación) como se describe en el presente documento.

10 Uso médico, procedimientos de tratamiento, etc.

[0312] Asimismo se describen en el presente documento los componentes de la composición farmacéutica como se han descrito en el presente documento (por ejemplo, un iHDAC; uno o más de ciclodextrina, arginina y meglumina; etc.) para el uso en un procedimiento de tratamiento del cuerpo humano o animal mediante terapia.

15

[0313] Asimismo se describe en el presente documento una composición farmacéutica (por ejemplo, una preformulación, formulación) como se ha descrito en el presente documento para el uso en un procedimiento de tratamiento del cuerpo humano o animal mediante terapia.

20 **[0314]** Asimismo se describe en el presente documento el uso de los componentes de la composición farmacéutica como se han descrito en el presente documento (por ejemplo, un iHDAC; uno o más de ciclodextrina, arginina y meglumina; etc.) en la producción de un medicamento para el tratamiento de una afección como se ha descrito en el presente documento.

25 **[0315]** Asimismo se describe en el presente documento el uso de una composición farmacéutica (por ejemplo, una preformulación) como se ha descrito en el presente documento en la producción de un medicamento para el tratamiento de una afección como se ha descrito en el presente documento.

30 **[0316]** Asimismo se describe en el presente documento un procedimiento de tratamiento que comprende administrar a un sujeto que necesita tratamiento una composición farmacéutica (por ejemplo, una formulación) como se ha descrito en el presente documento.

35 **[0317]** Asimismo se describe en el presente documento un procedimiento para (a) regular (por ejemplo, inhibir) la proliferación celular; (b) inhibir la progresión del ciclo celular; (c) provocar apoptosis; o (d) una combinación de uno o más de éstos *in vitro* o *in vivo*, que comprende poner una célula en contacto con una composición farmacéutica (por ejemplo, formulación) como se ha descrito en el presente documento.

40 **[0318]** Se puede tratar cualquier tipo de célula, que incluye, pero no se limita a, células pulmonares, gastrointestinales (que incluyen, por ejemplo, intestinales, de colon, colorrectales), de mama (mamarias), ovario, próstata, hígado (hepáticas), riñón (renales), vejiga, páncreas, cerebro y piel.

[0319] Asimismo se describe en el presente documento un procedimiento para la administración de un iHDAC como se define en el presente documento a un sujeto, que comprende administrar a dicho sujeto una composición farmacéutica (por ejemplo, una formulación) como se ha descrito en el presente documento.

45

Tratamiento

[0320] El término "tratamiento" como se usa en el presente documento en el contexto del tratamiento de una afección se refiere en general al tratamiento y la terapia, bien de un ser humano o bien de un animal (por ejemplo, en aplicaciones veterinarias), en los que se logra un cierto efecto terapéutico deseado, por ejemplo la inhibición del progreso de la afección, e incluye una reducción de la tasa de progreso, una detención de la tasa de progreso, una mejora de la afección y la curación de la afección. También se incluye el tratamiento como medida profiláctica (es decir, profilaxis). Por ejemplo, el término "tratamiento" abarca el uso en sujetos que aún no han desarrollado la afección pero que presentan el riesgo de desarrollar la afección.

55

[0321] La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" como se usa en el presente documento se refiere a aquella cantidad de iHDAC que es eficaz para producir un cierto efecto terapéutico deseado, en proporción a una relación beneficio/riesgo razonable, cuando se administra de acuerdo con un régimen terapéutico deseado.

60 **[0322]** El término "tratamiento" incluye tratamientos y terapias combinados en los que se combinan dos o más tratamiento o terapias, por ejemplo sucesiva o simultáneamente. Por ejemplo, los compuestos descritos en el presente documento también se pueden usar en terapias combinadas, por ejemplo junto con otros agentes, por ejemplo agentes citotóxicos, etc. Ejemplos de tratamientos y terapias incluyen, pero no se limitan a, quimioterapia (la administración de agentes activos que incluyen, por ejemplo, iHDAC, anticuerpos (por ejemplo, como en una
65 inmunoterapia), profármacos (por ejemplo, como en una terapia fotodinámica, terapia con profármacos enzimáticos dirigida a genes (GDEPT), terapia con profármacos enzimáticos dirigida a anticuerpos (ADEPT), etc.); cirugía;

radioterapia; y terapia génica.

Afecciones

- 5 **[0323]** En una realización, el tratamiento es el tratamiento de una afección proliferativa.
- [0324]** Las expresiones "afección proliferativa", "trastorno proliferativo" y "enfermedad proliferativa" se usan indistintamente en el presente documento y se refieren a la proliferación celular no deseada o incontrolada de células excesivas o anormales que no se desea, tal como un crecimiento neoplásico o hiperplásico.
- 10 **[0325]** En una realización, el tratamiento es el tratamiento de una afección proliferativa caracterizada por una proliferación celular benigna, premaligna o maligna, que incluye, pero no se limita a, neoplasmas, hiperplasias y tumores (por ejemplo, histiocitoma, glioma, astrocitoma, osteoma), cánceres (véase más adelante), psoriasis, enfermedades óseas, trastornos fibroproliferativos (por ejemplo, de tejidos conectivos), fibrosis pulmonar,
- 15 **[0326]** En una realización, el tratamiento es el tratamiento del cáncer.
- 20 **[0327]** En una realización, el tratamiento es el tratamiento del cáncer de pulmón, cáncer pulmonar de células pequeñas, cáncer gastrointestinal, cáncer intestinal, cáncer de colon, cáncer rectal, cáncer colorrectal, cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer de próstata, cáncer testicular, cáncer de hígado, cáncer de riñón, cáncer de vejiga, cáncer de páncreas, cáncer cerebral, sarcoma, osteosarcoma, sarcoma de Kaposi, melanoma, melanoma maligno, carcinoma de células basales o leucemia.
- 25 **[0328]** El tratamiento es el tratamiento de una afección mediada por la HDAC.
- [0329]** La expresión "una afección mediada por la HDAC" como se usa en el presente documento se refiere a una afección en la que la HDAC y/o la acción de la HDAC es importante o necesaria, por ejemplo, para el inicio, el
- 30 progreso, la expresión, etc. de esa afección, o a una afección que se sabe se trata con inhibidores de la HDAC (tales como, por ejemplo, tricostatina A). Un experto normal en la técnica es capaz de determinar fácilmente si un iHDAC candidato trata o no una afección mediada por la HDAC para cada tipo celular concreto. Por ejemplo, en Watkins y col., 2002, número de publicación de patente internacional (PCT) WO 02/30879, se describen ensayos que se pueden usar convenientemente para valorar la actividad ofrecida por un compuesto concreto.
- 35 **[0330]** Ejemplos de tales afecciones incluyen, pero no se limitan a, las siguientes:
Cáncer (véase, por ejemplo, Vigushin y col., 2001, Clin. Cancer Res., vol. 7, nº 4, págs. 971-976).
Psoriasis (véase, por ejemplo, lavarone y col., 1999, Mol. Cell Biol., vol. 19, nº 1, págs. 916-922).
- 40 **[0331]** Trastornos fibroproliferativos (por ejemplo, fibrosis hepática) (véanse, por ejemplo, Niki y col., 1999, Hepatology, vol. 29, nº3, págs. 858-867; Corneil y col., 1998, solicitud de patente japonesa publicada, número de publicación JP 10114681 A2).
- 45 **[0332]** Trastornos proliferativos de la musculatura lisa (por ejemplo, aterosclerosis, reestenosis) (véase, por ejemplo, Kimura y col., 1994, Biol. Pharm. Bull., vol. 17, nº 3, págs. 399-402).
- [0333]** Enfermedades neurodegenerativas (por ejemplo, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, corea de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica, degeneración espinocerebelar) (véanse, por ejemplo, Kuusisto y col., 2001, Biochem. Biophys. Res. Commun., vol. 280, nº 1, págs. 223-228; Stefan, J., y col., 2002,
- 50 número de publicación de patente internacional (PCT) WO 02/090534).
- [0334]** Enfermedades inflamatorias (por ejemplo, osteoartritis, artritis reumatoide) (véanse, por ejemplo, Dangond y col., 1998, Biochem. Biophys. Res. Commun., vol. 242, nº 3, págs. 648-652; Takahashi, I., y col., 1996, J. Antibiot. (Tokio), vol. 49, nº 5, págs. 453-457).
- 55 **[0335]** Enfermedades que implican angiogénesis (por ejemplo, cáncer, artritis reumatoide, psoriasis, retinopatía diabética) (véase, por ejemplo, Kim y col., 2001, Nature Medicine, vol. 7, nº 4, págs. 437-443). Trastornos hematópoyéticos (por ejemplo, anemia, anemia falciforme, talasemia) (véase, por ejemplo, McCaffrey y col., 1997, Blood, vol. 90, nº 5, págs. 2075-2083).
- 60 **[0336]** Infecciones fúngicas (véanse, por ejemplo, Bernstein y col., 2000, Proc. Natl. Acad. Sci. USA. vol. 97, nº 25, págs. 13708-13713; Tsuji y col., 1976, J. Antibiot. (Tokio), vol. 29, nº 1, págs. 1-6).
- [0337]** Infecciones parasitarias (por ejemplo, malaria, tripanosomiasis, helmintiasis, infecciones por protozoos
- 65 (véase, por ejemplo, Andrews y col., 2000, Int. J. Parasitol., vol. 30, nº 6, págs. 761-768).

[0338] Infecciones bacterianas (véase, por ejemplo, Onishi y col., 1996, Science, vol. 274, págs. 939-940).

[0339] Infecciones víricas (véase, por ejemplo, Chang y col., 2000, Nucleic Acids Res., vol. 28, nº 20, págs. 3918-3925).

5

[0340] Afecciones que se pueden tratar mediante inmunomodulación (por ejemplo, esclerosis múltiple, diabetes autoinmune, lupus, dermatitis atópica, alergias, asma, rinitis alérgica, enfermedad inflamatoria intestinal; y para mejorar el injerto de trasplantes) (véanse, por ejemplo, Dangond y col., 1998, Biochem. Biophys. Res. Commun., vol. 242, nº 3, págs. 648-652; Takahashi y col., 1996, J. Antibiot. (Tokio), vol. 49, nº 5, págs. 453-457).

10

Dosificación

[0341] La administración se puede efectuar en una sola dosis, de forma continua o intermitente (por ejemplo, en dosis divididas a intervalos apropiados) durante el curso del tratamiento. Los expertos en la técnica conocen procedimientos para determinar el medio y la dosis de administración más eficaces, y éstos variarán en función de la formulación concreta usada para la terapia, el propósito de la terapia, la(s) célula(s) que se estén tratando y el sujeto que se esté tratando. Se pueden llevar a cabo administraciones únicas o múltiples, seleccionando el médico, clínico o veterinario responsable el nivel y la pauta de dosificación.

[0342] El sujeto recibiría el inhibidor de la HDAC por vía intravenosa o subcutánea en cantidades suficientes para liberar entre aproximadamente 3 y 1.500 mg/m² al día, por ejemplo aproximadamente 3, 30, 60, 90, 180, 300, 600, 900, 1.000, 1.200 ó 1.500 mg/m² al día. Tales cantidades se pueden administrar de numerosas maneras adecuadas, por ejemplo en volúmenes grandes con concentraciones bajas del inhibidor de la HDAC durante un extenso periodo de tiempo o varias veces al día. Las cantidades se pueden administrar durante uno o más días consecutivos, días alternos, días intermitentes o una combinación de ellos a la semana (periodo de 7 días). De forma alternativa, volúmenes pequeños con concentraciones elevadas del inhibidor de la HDAC durante un breve periodo de tiempo, por ejemplo una vez al día durante uno o más días, de forma consecutiva, alternada, intermitente o una combinación de los mismos a la semana (periodo de 7 días). Por ejemplo, se puede administrar una dosis de 300 mg/m² al día durante 5 días consecutivos para un total de 1.500 mg/m² por tratamiento. En otro régimen de dosificación, el número de días consecutivos también puede ser 5, durando el tratamiento 2 ó 3 semanas consecutivas para un total de 3.000 mg/m² y 4.500 mg/m² de tratamiento total.

[0343] Típicamente se puede preparar una formulación intravenosa que contiene una concentración del inhibidor de la HDAC de aproximadamente 1,0 mg/ml a aproximadamente 10 mg/ml, por ejemplo 1,0 mg/ml, 2,0 mg/ml, 3,0 mg/ml, 4,0 mg/ml, 5,0 mg/ml, 6,0 mg/ml, 7,0 mg/ml, 8,0 mg/ml, 9,0 mg/ml y 10 mg/ml, y se puede administrar en cantidades tales para lograr las dosis antes descritas. En un ejemplo, se puede administrar a un sujeto un volumen suficiente de la formulación intravenosa en un día de tal manera que la dosis total para el día se encuentre entre aproximadamente 300 y aproximadamente 1.200 mg/m².

[0344] En una realización específica, se administran por vía intravenosa 900 mg/m² de PXD-101 cada 24 horas durante al menos cinco días consecutivos. En otra realización específica, se administran por vía intravenosa 100 mg/m² de PXD-101 cada 24 horas durante al menos cinco días consecutivos.

[0345] Las dosis orales de los inhibidores de la HDAC pueden oscilar, cuando se usan para tratar la afección deseada, entre aproximadamente 2 mg y aproximadamente 2.000 mg al día, tal como entre aproximadamente 20 mg y aproximadamente 2.000 mg al día, tal como entre aproximadamente 200 mg y aproximadamente 2.000 mg al día. Por ejemplo, las dosis orales pueden ser de aproximadamente 2, aproximadamente 20, aproximadamente 200, aproximadamente 400, aproximadamente 800, aproximadamente 1.200, aproximadamente 1.600 o aproximadamente 2.000 mg al día. Se entiende que la cantidad total diaria se puede administrar en una dosis única o se puede administrar en múltiples dosis, como dos, tres o cuatro veces al día.

[0346] Por ejemplo, un sujeto puede recibir entre aproximadamente 2 mg/día y aproximadamente 2.000 mg/día, por ejemplo entre aproximadamente 20 mg/día y aproximadamente 2.000 mg/día, tal como entre aproximadamente 200 mg/día y aproximadamente 2.000 mg/día, por ejemplo entre aproximadamente 400 mg/día y aproximadamente 1.200 mg/día. Así, un medicamento preparado adecuadamente para la administración una vez al día puede contener entre aproximadamente 2 mg y aproximadamente 2.000 mg, tal como entre aproximadamente 20 mg y aproximadamente 2.000 mg, tal como entre aproximadamente 200 mg y aproximadamente 1.200 mg, tal como entre aproximadamente 400 mg/día y aproximadamente 1.200 mg/día. Los inhibidores de la HDAC se pueden administrar en una dosis única o en dosis divididas dos, tres o cuatro veces al día. Por lo tanto, para la administración dos veces al día, un medicamento preparado adecuadamente contendrá la mitad de la dosis diaria necesaria.

Kits

[0347] Asimismo se describe en el presente documento un kit (o kit de partes) que comprende:

65

- (a) una composición farmacéutica (por ejemplo, una preformulación, formulación) como se describe en el presente documento, suministrada preferentemente en un envase adecuado y/o con un embalaje adecuado; y
 (b) instrucciones de uso, por ejemplo instrucciones escritas acerca de cómo administrar la composición, etc.

5 **[0348]** Asimismo se describe en el presente documento un kit (o kit de partes) que comprende:

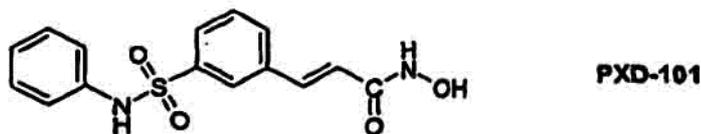
- (a) una composición farmacéutica (por ejemplo, una preformulación) como se describe en el presente documento, suministrada preferentemente en un envase adecuado y/o con un embalaje adecuado; y
 (b) instrucciones de uso, por ejemplo instrucciones escritas acerca de cómo preparar una formulación farmacéutica adecuada a partir de la composición (por ejemplo, la preformulación) y cómo administrar seguidamente la formulación, etc.

15 **[0349]** El kit puede incluir partes adicionales que incluyen, por ejemplo, soluciones apropiadas para dilución (por ejemplo, solución salina fisiológica, solución glucosada, etc.), reactivos (por ejemplo, para ajustar el pH) y dispositivos (por ejemplo, bolsas, tubos, jeringas, agujas, conjuntos de transferencia) para el ensamblaje y el uso (por ejemplo, en la preparación de las formulaciones y la administración siguiente).

20 **[0350]** Las instrucciones escritas también pueden incluir una lista de indicaciones para las cuales la formulación (por ejemplo, el iHDAC contenido en ella) es un tratamiento adecuado.

Estudios de formulación

25 **[0351]** Estos estudios demuestran un incremento sustancial de la solubilidad del iHDAC (un aumento del orden de 500 veces para PXD-101) usando uno o más de: ciclodextrina, arginina y meglumina. Las composiciones resultantes son estables y se pueden diluir a la concentración objetivo deseada sin riesgo de precipitación. Además, las composiciones presentan un pH que, si bien es más elevado de lo ideal, es aceptable para el uso.



30 Absorbancia UV

[0352] El valor de la absorbancia ultravioleta (UV) $E_{1\%}^{1\text{cm}}$ para PXD-101 se determinó trazando una curva de calibración de la concentración de PXD-101 en metanol/agua 50: 50 a la λ_{max} para el material, 269 nm. Usando este procedimiento se determinó un valor $E_{1\%}^{1\text{cm}}$ de 715,7. Para los estudios de solubilidad se seleccionó metanol/agua como medio de dilución subsiguiente en lugar de metanol puro (u otro disolvente orgánico) para reducir el riesgo de precipitación de la ciclodextrina.

Solubilidad en agua desmineralizada

40 **[0353]** Se determinó una solubilidad de PXD-101 de 0,14 mg/ml en agua desmineralizada.

Incremento de la solubilidad con ciclodextrinas

45 **[0354]** Se prepararon muestras saturadas de PXD-101 en soluciones acuosas con dos ciclodextrinas naturales (α -CD y γ -CD) y derivados hidroxipropilados de las α -, β - y γ -ciclodextrinas (HP- α -CD, HP- β -CD y HP- γ -CD). Todos los experimentos se completaron con concentraciones de ciclodextrina de 250 mg/ml, excepto para la α -CD, en cuyo caso la solubilidad de la ciclodextrina no fue suficiente para alcanzar esta concentración. Los datos se resumen en la tabla siguiente. La HP- β -CD ofrece el mayor incremento de solubilidad para PXD-101.

Tabla 1: Incremento de la solubilidad con ciclodextrinas			
Ciclodextrina	Concentración de ciclodextrina (mg/ml)	Concentración de iHDAC (mg/ml)	Incremento de solubilidad
α -CD	100	0,65	5
HP- α -CD	250	2,32	17
HP- β -CD	250	11,76	84
γ -CD	250	1,44	10
HP- γ -CD	250	7,00	50

50 Determinación de la solubilidad de fases de la HP- β -CD

[0355] El diagrama de solubilidad de fases para la HP- β -CD se preparó con concentraciones de ciclodextrina comprendidas entre 50 y 500 mg/ml (5 a 50 % p/v). La solubilidades saturadas calculadas para el iHDAC complejado se representaron frente a la concentración de ciclodextrina. Véase la figura 1.

5

[0356] El gráfico muestra que existe una relación aproximadamente lineal entre las concentraciones de ciclodextrina y de iHDAC, con una relación molar de aproximadamente 4: 1. Este tipo de diagrama de solubilidad de fases para ciclodextrinas se denomina gráfico de solubilidad de fases de tipo A. El gráfico muestra una ligera desviación positiva en la relación entre iHDAC y ciclodextrina. Esta desviación puede ser debida a un error experimental causado por la decisión de usar masa en lugar de volumen para distribuir las muestras de ciclodextrina más concentradas debido a su viscosidad. De forma alternativa, es posible que haya una ligera desviación del comportamiento de solubilidad de fases de tipo A lineal.

10

[0357] Para producir soluciones isotónicas para las formulaciones para inyección se usan típicamente 15 concentraciones de HP- β -CD comprendidas entre 250 y 300 mg/ml, de manera que se seleccionó una concentración de ciclodextrina de 250 mg/ml, o 25 % p/v, para los estudios posteriores.

Perfil de solubilidad en función del pH

[0358] El perfil de solubilidad en función del pH para la HP- β -CD al 25 % p/v se preparó usando una variedad de sistemas tampón, como se define en *Buffers for pH and Metal Ion Control*, D. Perrin y B. Dempsey, Chapman y Hall, Nueva York, 1983. Puesto que la ciclodextrina se puede complejar con los agentes tamponantes, era importante seleccionar apropiadamente los sistemas tampón: se seleccionó el tampón ácido succínico/NaOH para pH 4; se seleccionó el tampón fosfato para el intervalo de pH de 6 a 8; y se seleccionó el tampón glicina/NaOH para el intervalo de pH de 8 a 9.

20

[0359] Se observó que los iones dipolares pueden ser autotamponantes, y este efecto provocó cierta inestabilidad en la capacidad tamponante de los sistemas tampón a pH elevado. Por lo tanto, el pH requerido solo se pudo alcanzar ajustando el pH del sistema mediante la adición de NaOH 1 M.

30

[0360] Los datos se resumen en la tabla siguiente. El perfil de solubilidad en función del pH se muestra en la figura 2.

	4	6	7,4	9,5	*
pH objetivo					
pH real	4,35	5,99	7,28	8,09	8,91
Conc. de PXD-101 (mg/ml)	14,5	17,3	18,8	19,4	36,0
*el pH se ajustó con NaOH 1 M para dar el pH real					

[0361] Se observó una coloración amarilla en todas las muestras preparadas a más de pH 6, que se intensificaba a medida que aumentaba el pH. Al observar que la concentración de las muestras entre pH 6 y 8 no cambia significativamente, se concluyó que el cambio de color estaba asociado con el pH. Esta conclusión se vio corroborada por una reducción en la intensidad del color en las muestras durante el ajuste del pH.

35

Incremento de la solubilidad con formadores de sales *in situ*

40

[0362] Los experimentos iniciales con formadores de sales *in situ* ácidos y básicos se basaron en la suposición de que se formaría una sal uno a uno entre el formador de sales y el iHDAC. En base a una concentración de iHDAC (PXD-101) preferida de 50 mg/ml (correspondiente a 0,157 M) se prepararon soluciones del formador de sales con una concentración de ~0,16 M.

45

Formadores de sales *in situ* ácidos

[0363] Los formadores de sales *in situ* ácidos demostraron ser ineficaces para mejorar la solubilidad de PXD-101. Los datos se resumen en la tabla siguiente. La disminución de la solubilidad calculada para el ácido ascórbico sugiere una interacción química o un efecto de precipitación por sales.

50

Tabla 3: Incremento de la solubilidad con formadores de sales *in situ* ácidos

Formador de sales	Conc. de sal (mg/ml) ¹	Solubilidad de iHDAC (mg/ml)	Incremento de solubilidad	Relación molar S/D ²	pH de la solución
Ácido láctico	14,2	0,16	1,1	316	2,38
Ácido ascórbico	27,7	0,01	0,1	4.363	2,58
Ácido lactobiónico	56,3	0,15	1,1	328	2,43
Ácido metanosulfónico	15,1	0,15	1,0	341	1,35
Isetionato	19,8	0,18	1,3	280	7,40
Ácido maleico	18,3	0,18	1,3	285	1,65
Ácido succínico	18,6	0,18	1,3	278	2,45
Ácido málico	21,1	0,16	1,2	309	2,19
Ácido glutámico	23,1	0,11	0,8	449	3,23

¹ Concentración de sal equivalente a 0,16 M.
² La relación molar "S/D" es la relación entre "formador de sales e iHDAC".

Formadores de sales *in situ* básicos

- 5 **[0364]** Todos los formadores de sales *in situ* básicos demostraron un incremento significativo de la solubilidad de PXD-101. Los datos se resumen en la tabla siguiente.

Tabla 4: Incremento de la solubilidad con formadores de sales *in situ* básicos

Formador de sales	Conc. de sal (mg/ml) ¹	Solubilidad de iHDAC (mg/ml)	Incremento de solubilidad	Relación molar S/D	pH de la solución
Arginina	27,4	13,5	96	3,7	9,07
Lisina	23,0	12,0	86	4,2	9,11
Meglumina	30,7	21,2	152	2,4	9,22
Trietanolamina	23,5	2,8	20	17,8	8,80
Dietanolamina	16,5	10,5	75	4,8	9,13
Tris	19,0	3,6	26	13,7	8,97
Etilendiamina	9,4	21,8	156	2,3	9,30

¹ Concentración de sal equivalente a 0,16 M

- 10 **[0365]** Se observó que la mayoría de las muestras preparadas eran de un intenso color amarillo. La trietanolamina y tris eran la excepción, aunque probablemente se debiera al hecho de que la concentración del iHDAC en solución era relativamente baja. Las cuatro sales básicas que produjeron el mayor incremento de solubilidad fueron: etilendiamina, meglumina, L-arginina y L-lisina.

- 15 **[0366]** Las soluciones saturadas de iHDAC se ensayaron adicionalmente en una serie de experimentos de dilución (con soluciones glucosada al 5 % p/v y salina al 0,9 % p/v) para determinar si las muestras se podían diluir a una concentración deseada para infusión de 3,5 mg/ml de iHDAC. Estos experimentos sugirieron una incompatibilidad entre etilendiamina y la solución glucosada al 5 % p/v. Sin embargo, las demás sales se pudieron diluir sin evidencias de precipitación.

20 Diagramas de solubilidad de fases para arginina y meglumina

- [0367]** Los diagramas de solubilidad de fases para arginina y meglumina se prepararon usando tres concentraciones adicionales de estos formadores de sales (0,5 x, 2 x y 3 x la concentración de 0,16 M usada en el estudio previo), como se expone en la tabla siguiente.

25

Tabla 5: Concentraciones de los formadores de sales *in situ* básicos

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

[0368] Los datos se resumen en la tabla siguiente. Los diagramas de solubilidad de fases se muestran en la figura 3. El gráfico muestra que existe una relación lineal entre la solubilidad del iHDAC y la concentración del formador de sales tanto para la arginina como para la meglumina.

5

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

[0369] Usando esta relación lineal fue posible predecir que se podrían usar tanto la arginina como la meglumina para preparar concentraciones de iHDAC superiores a 100 mg/ml. En la tabla siguiente se resumen las concentraciones mínimas predichas de los formadores de sales *in situ* básicos requeridas para las concentraciones objetivo posibles del iHDAC (PXD-101).

10

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

[0370] Así, se puede apreciar que se requieren aproximadamente 1,8 partes de arginina para disolver 1 parte de iHDAC (PXD-101) y que se requieren aproximadamente 1,6 partes de meglumina para disolver 1 parte de iHDAC (PXD-101).

15

[0371] El pH de las soluciones saturadas de iHDAC aumenta ligeramente a medida que aumenta la concentración del formador de sales, presentando las muestras de arginina (pKa = 9,0 (grupo amino)) un pH ligeramente más bajo que las muestras de meglumina (pKa = 9,5) a la misma concentración molar. Esta diferencia es de esperar en base a la pKa de las dos sales. Los datos se resumen en la tabla siguiente.

20

	0,5 x	1 x	2 x	3x
Concentración molar de la sal básica	0,079 M	0,157 M	0,314 M	0,47 M
Arginina (pH)	9,10	9,07	9,19	9,22
Meglumina (pH)	9,22	9,20	9,33	9,40

Experimentos de dilución

[0372] Las soluciones saturadas de iHDAC con arginina 0,47 M y meglumina 0,47 M se diluyeron con solución glucosada al 5 % p/v y solución salina al 0,9 % p/v para dar una concentración objetivo para infusión de 3,5 mg/ml de iHDAC. Estas muestras se diluyeron con éxito y eran físicamente estables durante más de 24 horas. Los pH finales de las muestras diluidas se resumen en la tabla siguiente.

25

	Conc. de iHDAC en la solución sat. (mg/ml)	pH de la solución saturada inicial	pH de la muestra diluida	
			diluida con sol. glucosada al 5 % p/v	diluida con sol. salina al 0,9 % p/v
Arginina 0,47 M	45,3	9,22	9,12	9,01
Meglumina 0,47 M	57,3	9,40	9,20	9,17

30

[0373] Las muestras saturadas también se diluyeron con tampón fosfato, pH 7,4, pero con menos éxito. La dilución de las muestras de meglumina 0,47 M y 0,314 M con tampón fosfato, pH 7,4, dio lugar instantáneamente a soluciones turbias. La dilución de las muestras de arginina 0,47 M y 0,314 M con tampón fosfato, pH 7,4, produjo inicialmente soluciones transparentes, pero se observó una cierta cristalización tras dejar reposar las muestras diluidas durante la noche a temperatura ambiente. Esto sugiere que las muestras de arginina diluidas están supersaturadas y se pueden considerar físicamente inestables. Las mediciones de pH de las muestras tamponadas diluidas mostraron que el pH se había desplazado a entre pH 8,5 y 8,7, que era un pH demasiado bajo para mantener PXD-101 en solución a la concentración deseada superior o igual a 50 mg/ml.

35

40 Incremento de la solubilidad: ciclodextrinas y formadores de sales *in situ*

[0374] Se prepararon muestras que contenían HP-β-CD al 25 % p/v y arginina o meglumina 0,157 M o 0,314 M y se estudió la solubilidad del iHDAC (PXD-101) en ellas. Sorprendentemente, la combinación de ciclodextrina y el formador de sales (arginina o meglumina) demostró ser altamente sinérgica y proporcionó un notable aumento de la solubilidad del iHDAC.

5

[0375] Los datos se resumen en la tabla siguiente. El diagrama de solubilidad de fases se muestra en la figura 4.

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

10 **[0376]** Representando también la concentración de iHDAC frente al pH de los sistemas formador de sales/ciclodextrina y de los sistemas pH tamponado/ciclodextrina (descritos anteriormente) se muestra que el incremento de la solubilidad observada para los formadores de sales es mayor que el que se obtendría solo con un efecto de pH. Los datos se resumen en la tabla siguiente. El perfil de pH se muestra en la figura 5. Esta observación proporciona evidencias adicionales de que la arginina y la meglumina actúan de formadores de sales *in situ*.

15

Concentración de arginina (M)	0,157	0,314
pH de la solución saturada	8,78	8,92
Concentración de PXD-101 (mg/ml)	39,2	57,0
Concentración de meglumina (M)	0,157	0,314
pH de la solución saturada	8,88	9,09
Concentración de PXD-101 (mg/ml)	43,0	62,5

[0377] Usando el sistema formador de sales *in situ*/ciclodextrina se pueden alcanzar concentraciones más altas del iHDAC con la adición de menos formador de sales. En consecuencia, este sistema produce un concentrado de iHDAC con un pH menor que un sistema en el que solo se usa un formador de sales. Los datos se resumen en la

20 tabla siguiente.

	Concentración molar de sal básica	
	0,5 x	1 x
	0,079 M	0,157 M
Arginina/HP-β-CD (pH)	8,78	8,92
Meglumina/HP-β-CD (pH)	8,88	9,09

25 **[0378]** Las diluciones de la soluciones de iHDAC para dar una concentración objetivo para infusión de 3,5 mg/ml de iHDAC se realizaron con éxito tanto con solución salina al 0,9 % p/v como con solución glucosada al 5 % p/v. En muchos casos, el menor pH del sistema inicial daba lugar a un menor pH en la solución diluida, lo que conduce a una mejor tolerabilidad de la infusión por parte del sujeto. Los datos se resumen en la tabla siguiente.

	Conc. de iHDAC en la solución sat. (mg/ml)	pH de la solución saturada inicial	pH de la muestra diluida con sol. glucosada al 5 % p/v	pH de la muestra diluida con sol. salina al 0,9 % p/v
Arginina 0,157 M	39,0	8,78	8,49	-
Meglumina 0,157 M	43,0	8,88	8,67	-
Arginina 0,314 M	57,0	8,92	8,90	8,96
Meglumina 0,314 M	62,5	9,09	9,06	9,28

Ajuste adicional del pH

- 5 **[0379]** El pH de los sistemas que contienen arginina o meglumina es aproximadamente 9. Sin embargo, es posible que el iHDAC (por ejemplo, PXD-101) sea químicamente inestable a un pH superior a 8,5. Por lo tanto, se intentó bajar el pH de los sistemas saturados usando HCl 2 N, en un esfuerzo por mejorar la estabilidad química del iHDAC.
- 10 **[0380]** A una alícuota de 1 ml de la muestra saturada se añadieron 20 µl de HCl 2 N. Se dejó que la muestra resultante se estabilizara durante la noche y se registró el nuevo pH del sistema. Seguidamente, se añadieron rápidamente alícuotas de 20 µl de HCl 2 N a las muestras hasta que se observó precipitación, registrándose el pH en cada paso de adición. Los datos se resumen en la tabla siguiente.

	Meglumina 0,47 M	Arginina 0,314 M/HP-β-CD al 25 %	Meglumina 0,314 m/HP-β-CD al 25 %
pH inicial	9,40	8,92	9,09
+ 20 µl HCl	9,11 (se formó un sólido en la interfase)	8,85 (estable durante la noche)	8,99 (estable durante la noche)
+ 40 µl HCl	-	8,66	8,76 (posiblemente turbio)
+ 60 µl HCl	-	8,42	8,56 (turbio)
+ 80 µl HCl	-	8,22 (turbio)	-

- 15 **[0381]** Con la adición de HCl se observó una reducción de la intensa tinción amarilla de las muestras. Esta observación concuerda con la conclusión anterior de que la coloración de PXD-101 es dependiente del pH y no es una indicación directa de descomposición.
- 20 **[0382]** Los resultados indican que el sistema formador de sales básico/ciclodextrina es más estable que el sistema que contiene solo el formador de sales básico. Las observaciones realizadas en la muestra de meglumina 0,47 M sugirieron que el sólido solo se formaba en la interfase entre el volumen introducido de HCl y la solución saturada de iHDAC: este sólido no se disolvería con agitación, y no se produjo precipitación/turbidez adicional. Puede ser posible realizar un ajuste de pH más eficaz con un ácido más débil o más diluido.
- 25 **[0383]** Los resultados también sugieren que el sistema arginina/ciclodextrina es más estable físicamente que el sistema meglumina/ciclodextrina; sin embargo, cabe señalar que la concentración inicial del sistema de meglumina es 5 mg/ml mayor.

30 **EJEMPLOS**

Ejemplo de referencia 1

Preparación de una solución de PXD-101 en L-arginina

- 35 **[0384]** Se añadió una cantidad de 10 g de L-arginina a un recipiente que contenía aproximadamente 70 ml de agua para inyección BP. La mezcla se agitó con un agitador magnético hasta que se disolvió la arginina. Se añadió una cantidad de 5 g de PXD-101 y la mezcla se agitó a 25 °C hasta que se disolvió el PXD-101. La solución se diluyó a un volumen final de 100 ml usando agua para inyección BP. La solución resultante tenía un pH de 9,2 a 9,4
- 40 y una osmolalidad de aproximadamente 430 mOsm/kg.

Esterilización y envasado

- [0385]** La solución se filtró a través de una membrana esterilizante adecuada de 0,2 µm (por ejemplo, PVDF).
- 45 La solución filtrada se introdujo en viales o ampollas, que se sellaron por calor o con un tapón y un capuchón

adecuados.

Almacenamiento de las soluciones

- 5 **[0386]** Las soluciones se almacenaron a temperatura ambiente o, con mayor preferencia, bajo refrigeración (por ejemplo, 2 a 8 °C) con el fin de reducir la degradación del iHDAC.

Ejemplo de referencia 2

10 Dosificación intravenosa de PXD-101

Antecedentes

- 15 **[0387]** PXD-101 es un inhibidor de la histona desacetilasa (HDAC) de bajo peso molecular con una estructura de sulfonamida-hidroxiamida. Los inhibidores de la HDAC modulan la actividad transcripcional de genes importantes para el crecimiento y la supervivencia de tumores. PXD-101 posee una potente actividad antiproliferativa frente a líneas celulares de múltiples tipos de cáncer *in vitro* y demuestra una actividad antineoplásica en modelos animales de tumores. PXD-101 reduce el volumen tumoral de xenoinjertos humanos. Además, PXD-101 presenta una actividad antitumoral sinérgica y aditiva *in vitro* e *in vivo* en combinación con muchos agentes terapéuticos anticancerosos establecidos.

Objetivos

- 25 **[0388]** Determinar la seguridad, la toxicidad limitante de dosis (TLD) y la dosis máxima tolerada (DMT) de PXD-101 (en solución con L-arginina) administrada en forma de una infusión IV de 30 min los días 1 a 5 cada 3 semanas en sujetos con cáncer avanzado, determinar los parámetros farmacocinéticos en plasma para PXD-101 después de la administración IV de varios niveles de dosificación; e investigar los efectos farmacodinámicos de PXD-101 en células mononucleares sanguíneas después de la administración IV de varios niveles de dosificación.

30 Sujetos

[0389] Sujetos con un cáncer avanzado refractario a la terapia convencional o para el cual no existe una terapia convencional, edad ≥ 18 años, escala ECOG ≤ 2 . En la tabla siguiente se resumen las características relevantes para los sujetos de este estudio.

35

Tabla 15 Características de los sujetos		
Número de sujetos	-	28
Sexo	masculino	14
	femenino	14
Edad	media	59 años
	intervalo	28 a 74 años
Raza	blanca	28
	no blanca	0
Escala ECOG	puntuación 0	7
	puntuación 1	20
	puntuación 2	1
Diagnóstico de cáncer	colorrectal	9
	melanoma	5
	esofágico	2
	ovario	1
	renal	1
	próstata	2
	mama	1
	cuello del útero	1
otros	6	

Esquema posológico

- 5 **[0390]** El PXD-101 se administró en forma de una infusión intravenosa de 30 minutos los días 1 a 5 cada 3 semanas a sujetos con cáncer avanzado. Se examinaron cohortes de dosis sucesivas de 3 a 6 sujetos (150, 300, 600, 900 y 1.200 mg/m²) y seguidamente se examinó una cohorte expandida a 1.000 mg/m² para ensayos IV y orales. Las dosis y ciclos de tratamiento se resumen en la tabla siguiente.

Dosis (mg/m ²)	Números de sujetos	Número total de ciclos	Intervalo de ciclos a cada dosis
150	4	9	1-4
300	4	9	1-4
600	6	16	1-6
900	3	13	1-9
1.200	6	15	1-9
1.000	6	10	1-3

10

Resultados

- [0391]** Se realizó un análisis farmacocinético (FC) en plasma en los sujetos de todos los grupos de dosis los días 1 y 5 del ciclo 1 después de 30 minutos de infusión IV. El análisis FC se resume en la tabla siguiente.

15

Dosis (mg/m ²)	Cmax (ng/ml)	t _{1/2} (min)	V _d (l/m ²)	ACL _s (l/h/m ²)	ABC _{0-t} (ngxh/ml)	ABC _{0-t} / ABC _{0-∞} (%)	ABC _{día6} / ABC _{día1} (%)
150	6.585 ± 2.158	46,6 ± 8,7	115,1 ± 43,5	122,6 ± 30,6	1.269 ± 272	99,0 ± 0,7	115 ± 22
300	15.505 ± 6.245	44,6 ± 8,0	88,8 ± 31,8	94,6 ± 34,9	3.497 ± 1.097	99,7 ± 0,1	112 ± 21
600	31.177 ± 8.968	43,4 ± 6,7	57,6 ± 13,9	59,6 ± 16,0	10.707 ± 3.008	99,9 ± 0,0	97
900	53.779 ± 6.381	54,2 ± 8,7	48,8 ± 9,8	63,5 ± 16,4	14.746 ± 3.407	99,8 ± 0,1	NA
1.200	52.362 ± 12.724	85,5 ± 19,6	90,2 ± 87,3	66,6 ± 33,5	22.012 ± 10.979	99,8 ± 0,1	NA

[0392] El análisis farmacocinético muestra niveles plasmáticos y ABC proporcionales a la dosis, con una semivida de eliminación de 47 a 86 minutos. (Véanse la figura 6, la figura 7 y la figura 8). No hubo acumulación de iHDAC a dosis repetidas.

[0393] El PXD-101 fue generalmente bien tolerado a dosis de hasta 1.000 mg/m². Los acontecimientos adversos principales relacionados con el iHDAC fueron fatiga, náuseas, vómitos (relacionados con la infusión) y flebitis. Las náuseas y los vómitos con frecuencia requirieron una terapia antiemética. Otros acontecimientos adversos incluyeron cefalea, diarrea, estreñimiento y disnea. En las pruebas de laboratorio no se detectaron anomalías específicas. En particular, no se identificó una toxicidad hematológica. Al menos un sujeto experimentó una fatiga de grado 3 a 600 mg/m². A 1.200 mg/m² se produjo fibrilación auricular, la cual revirtió espontáneamente. Una diarrea de grado 3 y letargo impidieron completar un ciclo a 1.200 mg/m².

15 Análisis farmacodinámico

[0394] Antes del tratamiento, inmediatamente después de la infusión y entre 2 y 24 horas después de la administración intravenosa de PXD-101 se recogieron células mononucleares de sangre periférica para valorar el efecto de PXD-101 en el grado de acetilación de histonas en una célula huésped normal. Las histonas se aislaron y se hibridaron con un anticuerpo anti-histona acetilada (H4 y/o H3) y seguidamente con un anticuerpo secundario conjugado con peroxidasa de rábano picante. El análisis preliminar demostró un aumento en la acumulación de histonas acetiladas en células mononucleares periféricas que se pudo detectar hasta 24 horas después de la administración intravenosa de PXD-101. Véanse la figura 9 y la figura 10. Se observó una acetilación de H4 proporcional a la dosis, con un efecto más sostenido a dosis más altas.

[0395] La expresión de las proteínas implicadas en la detención del ciclo celular y la apoptosis (por ejemplo, p19^{SKP1}, p21^{CIP1/WAF1}, Apaf-1 y vinculina) se midió los días 1, 2 y 8 de cada ciclo. La figura 11 es una transferencia Western que muestra la expresión de estas proteínas en linfocitos preparados a partir de un sujeto durante los ciclos 2 y 4 del tratamiento con PXD-101 a 900 mg/m².

Ejemplo 3 de referencia

Administración oral de PXD-101

[0396] Varios sujetos recibieron PXD-101 en una formulación oral (por ejemplo, PXD-101 en una cápsula de gelatina). Los datos preliminares con dosificación oral mostraron una buena tolerabilidad. La biodisponibilidad para la formulación oral ascendió a aproximadamente 33 %. La figura 12 es un gráfico que compara los niveles plasmáticos después de la administración oral e intravenosa de PXD-101. Los niveles plasmáticos permanecen más elevados en el caso de una dosificación oral.

REIVINDICACIONES

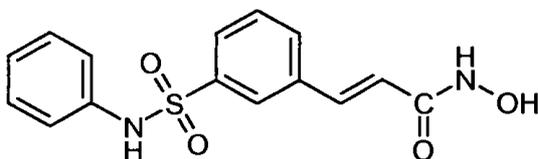
1. Composición farmacéutica, que comprende:

(a) un inhibidor de la HDAC; y,

5 (b) meglumina;

en la que dicho inhibidor de la HDAC es un compuesto de la fórmula siguiente o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

10

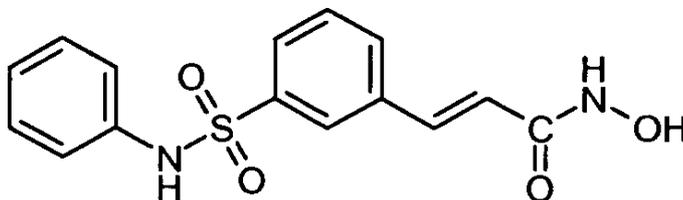


15

2. Composición farmacéutica, según la reivindicación 1, que comprende además ciclodextrina.

3. Composición farmacéutica, según la reivindicación 1 ó 2, en la que dicho inhibidor de la HDAC es:

20



25

4. Composición farmacéutica, según la reivindicación 2 ó 3, en la que dicha ciclodextrina se selecciona entre:

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

(alquilo C₁₋₄)- α -ciclodextrina; (alquilo C₁₋₄)- β -ciclodextrina; (alquilo C₁₋₄)- γ -ciclodextrina;

(hidroxi-alquilo C₁₋₄)- α -ciclodextrina; (hidroxi-alquilo C₁₋₄)- β -ciclodextrina; (hidroxi-alquilo C₁₋₄)- γ -ciclodextrina;

(carboxi-alquilo C₁₋₄)- α -ciclodextrina; (carboxi-alquilo C₁₋₄)- β -ciclodextrina; (carboxi-alquilo C₁₋₄)- γ -ciclodextrina;

ésteres de sacárido de α -ciclodextrina; éteres de sacárido de β -ciclodextrina; éteres de sacárido de γ -ciclodextrina;

35 sulfobutil éteres de α -ciclodextrina; β -ciclodextrina; γ -ciclodextrina.

5. Composición farmacéutica, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en la que dicha meglumina es: meglumina libre o una sal farmacéuticamente aceptable de meglumina.

40 6. Composición farmacéutica, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en la que la relación molar entre meglumina y dicho inhibidor de la HDAC es de al menos 0,5.

7. Composición farmacéutica, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en la que la relación molar entre meglumina y dicho inhibidor de la HDAC es de 0,5 a 5.

45

8. Composición farmacéutica, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, que es estéril y carece de pirógenos.

9. Composición farmacéutica, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, que es un líquido acuoso.

50 10. Composición farmacéutica, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, que comprende además: agua para inyección, solución salina acuosa, solución acuosa de glucosa, solución salina para inyección/infusión, glucosa para inyección/infusión, solución de Ringer o solución de Ringer lactada.

11. Composición farmacéutica, según la reivindicación 9 ó 10, que comprende dicho inhibidor de la HDAC a una

55

concentración de 100 a 1000 nM.

12. Composición farmacéutica, según la reivindicación 9 ó 10, que comprende dicho inhibidor de la HDAC a una

concentración de 30 a 300 mg/ml.

60 13. Composición farmacéutica, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en la que dicha composición es adecuada para la administración parenteral a un paciente, adecuada para la administración a un paciente por inyección o adecuada para la administración a un paciente por infusión.

14. Composición farmacéutica, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, que es un sólido.

65

15. Composición farmacéutica, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, que se encuentra en forma de polvo, gránulos, comprimidos o liofilizado.

16. Composición farmacéutica, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, para usar en un método de tratamiento del cuerpo humano o animal mediante terapia.

17. Composición farmacéutica, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, para usar en un método de tratamiento de una afección proliferativa.

10 18. Composición farmacéutica, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, para usar en un método de tratamiento del cáncer.

19. Utilización de una composición farmacéutica, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una afección proliferativa.

15 20. Utilización de una composición farmacéutica, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento del cáncer.

21. Utilización de (a) un inhibidor de la HDAC y (b) meglumina, tal como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una afección proliferativa.

20 22. Utilización de (a) un inhibidor de la HDAC y (b) meglumina, tal como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento del cáncer.

25

FIGURA 1

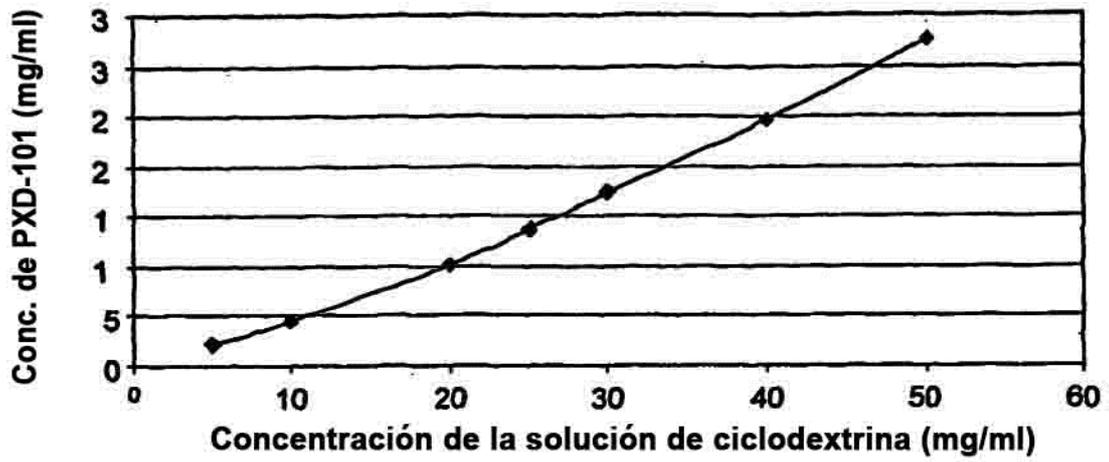


FIGURA 2

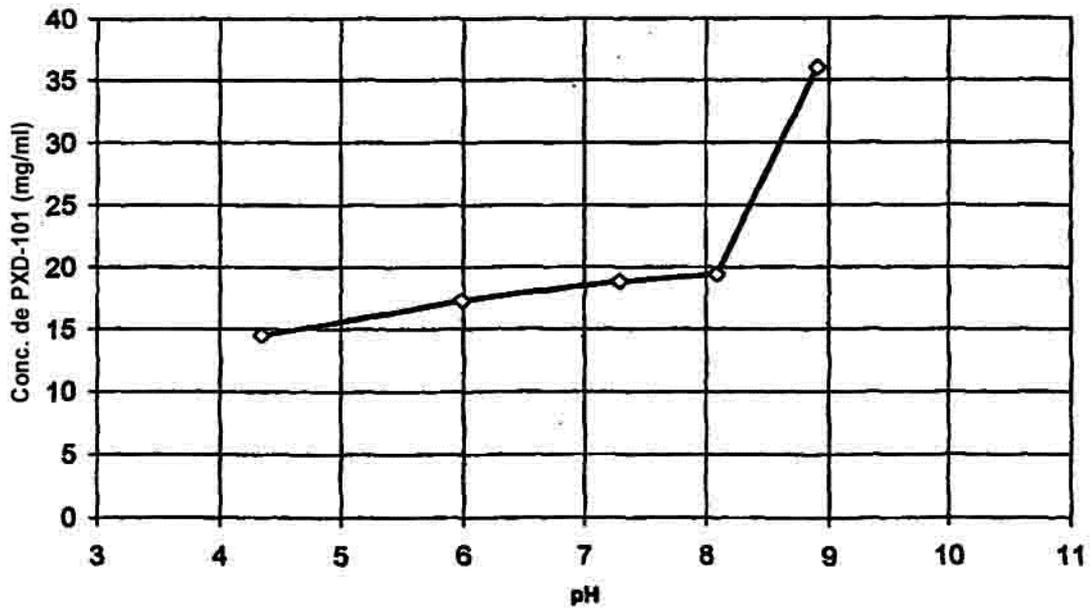


FIGURA 3

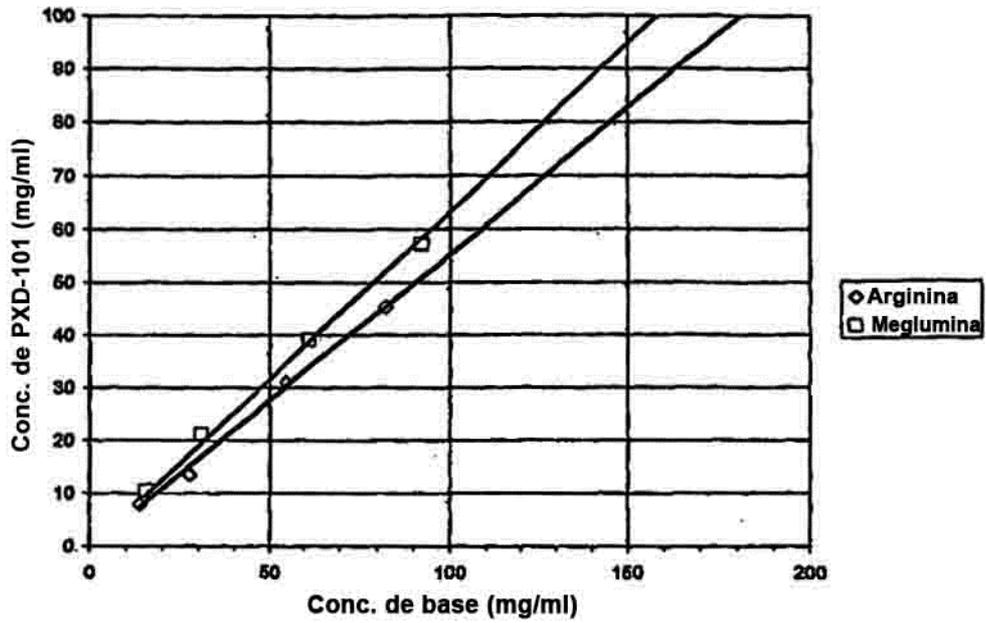


FIGURA 4

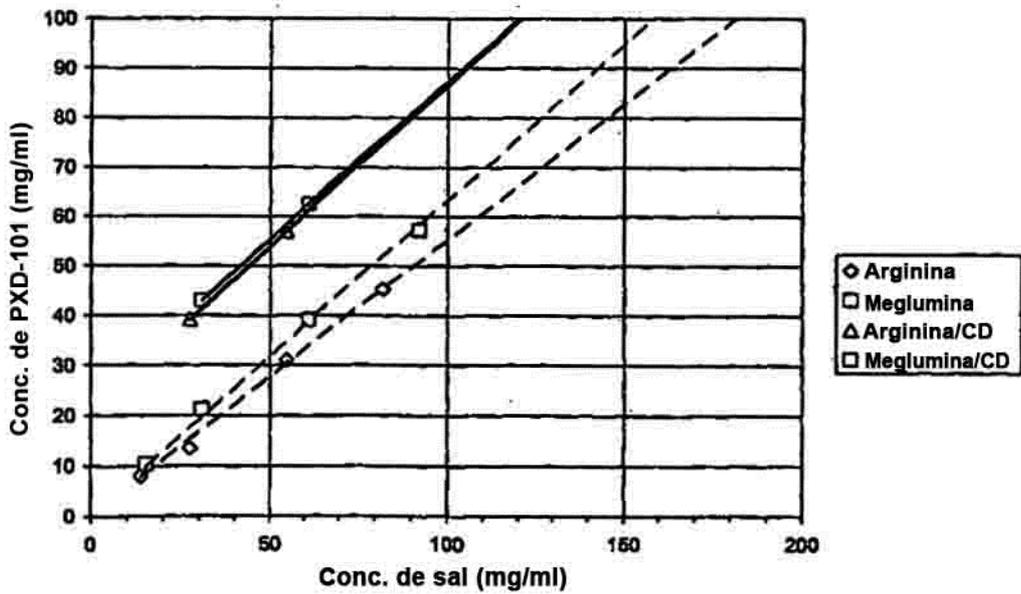


FIGURA 5

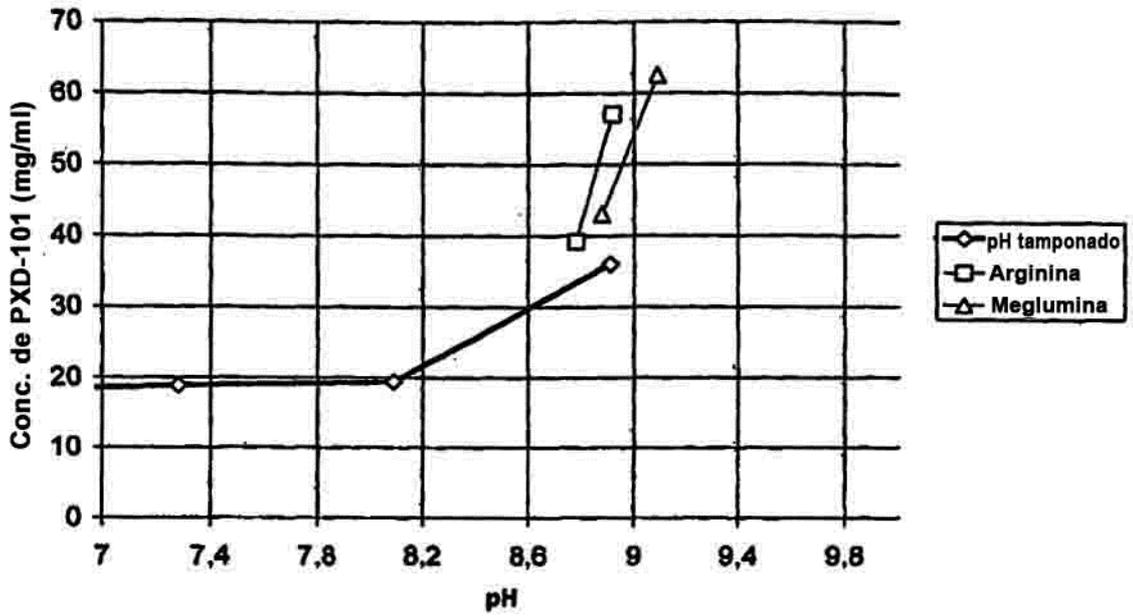


FIGURA 6

C_{max} de PXD-101 IV/dosis

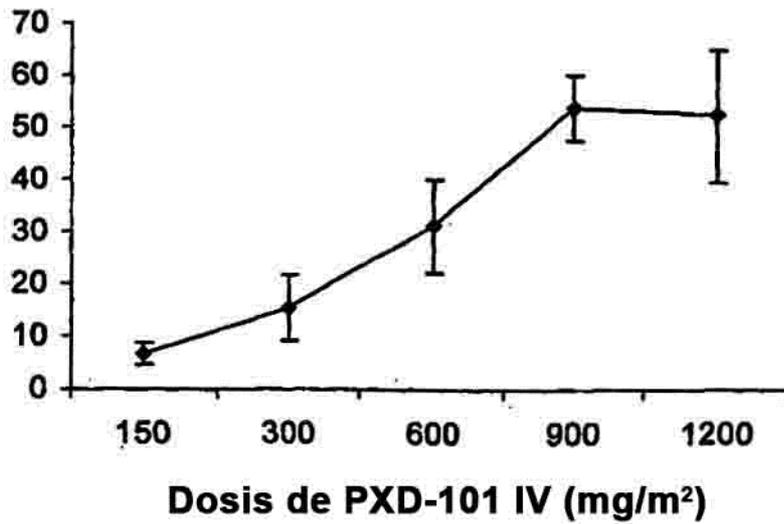


FIGURA 7

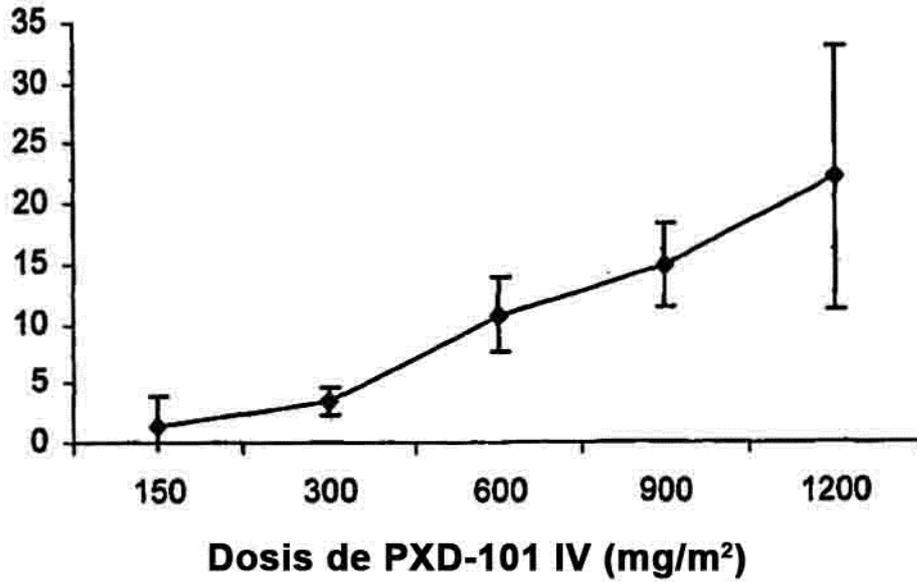


FIGURA 8

Aclaramiento de PDX-101 IV/dosis

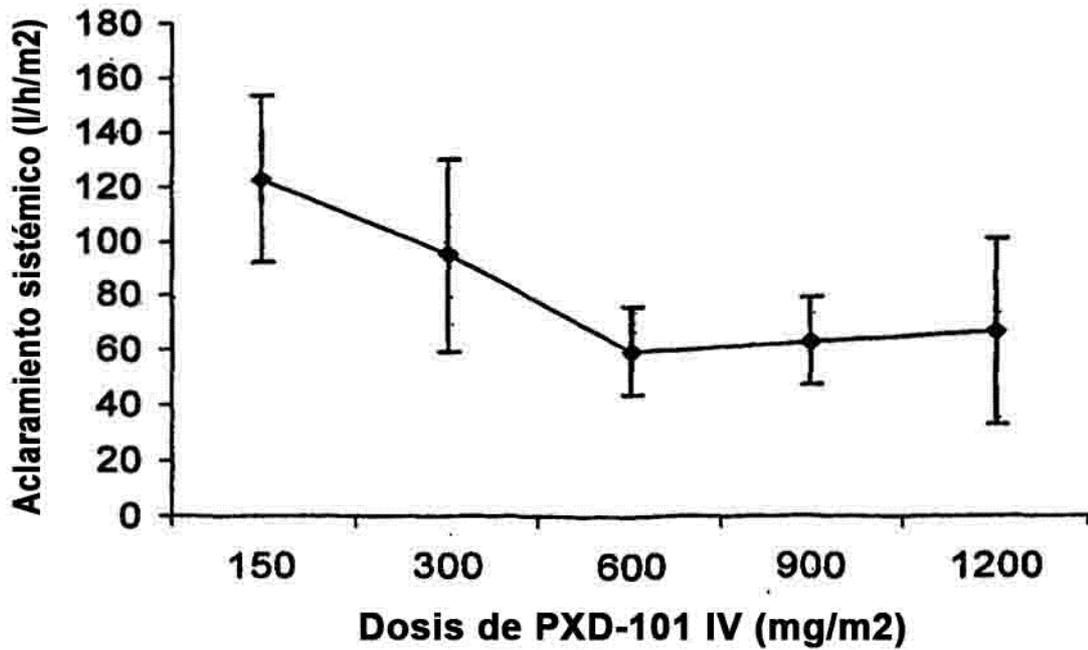


FIGURA 9

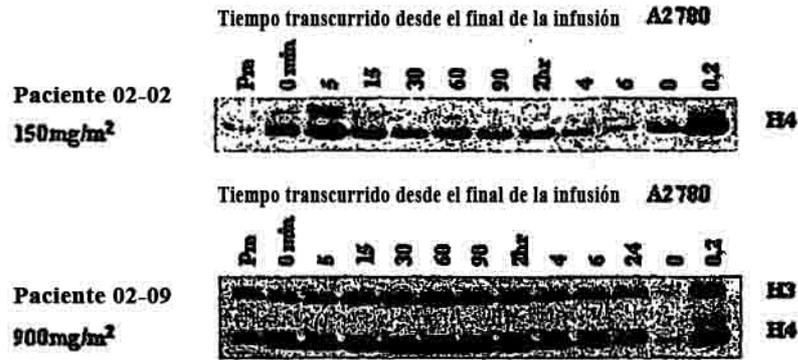


FIGURA 10

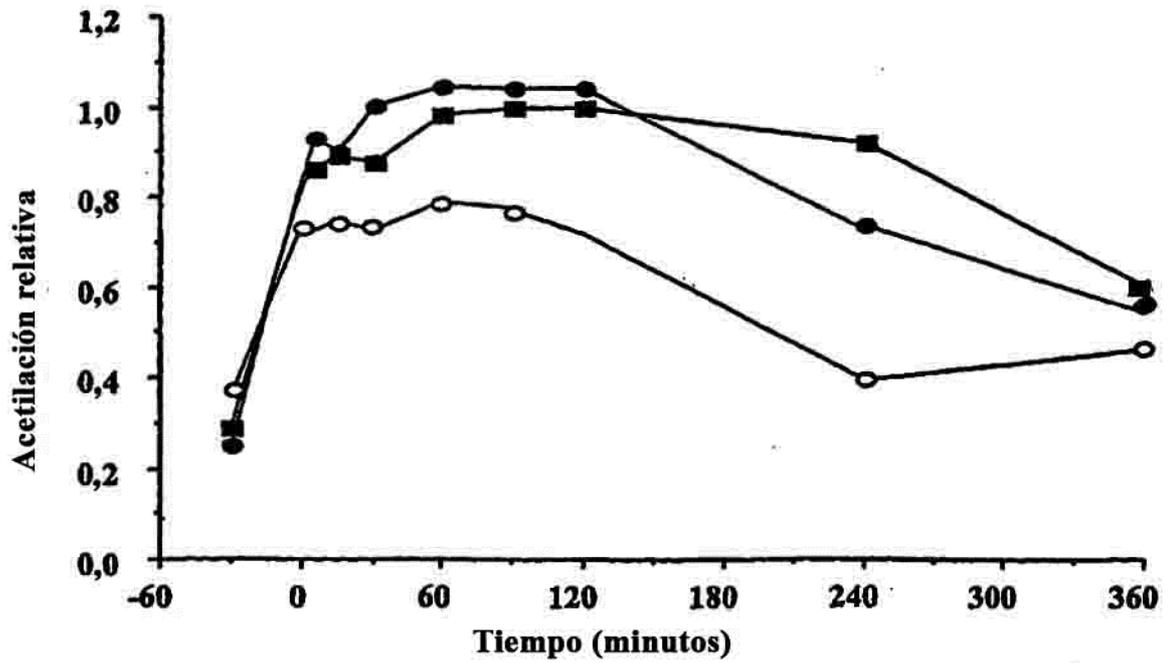


FIGURA 11

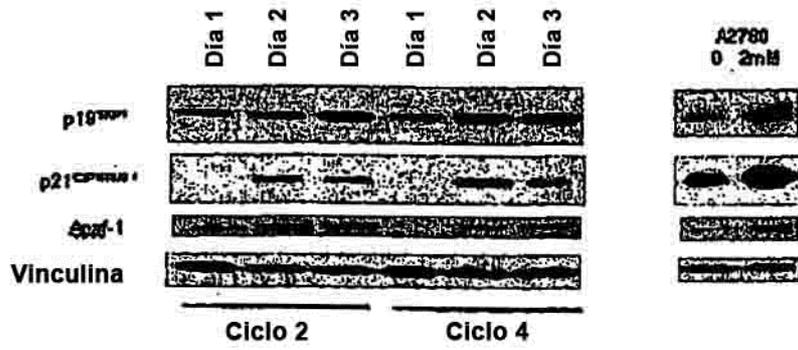


FIGURA 12

Niveles de PxD-101 en plasma: dosificación IV frente a oral

