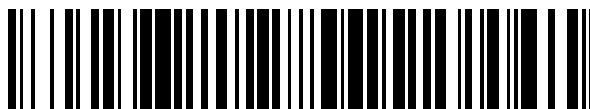


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 627 820**

51 Int. Cl.:

A61K 31/343 (2006.01)

A61K 31/166 (2006.01)

A61K 31/16 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **13.09.2011** **PCT/US2011/051470**

87 Fecha y número de publicación internacional: **21.03.2013** **WO13039488**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.09.2011** **E 11872389 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.03.2017** **EP 2755648**

54 Título: **Formulaciones de inhibidor de histona desacetilasa en combinación con bendamustina y usos de las mismas**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
31.07.2017

73 Titular/es:

PHARMACYCLICS, INC. (100.0%)
995 East Arques Avenue
Sunnyvale, CA 94085, US

72 Inventor/es:

LOURY, DAVID, J.;
BUGGY, JOSEPH, J.;
MODY, TARAK, D.;
VERNER, ERIK, J.;
PURRO, NORBERT;
BALASUBRAMANIAN, SRIRAM;
KLOOS, IOANA y
DEPIL, STÉPHANE

74 Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

ES 2 627 820 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 de inhibidor de histona desacetilasa en combinación con bendamustina y usos de las mismas

Campo de la invención

- 5 Se describen composiciones farmacéuticas que incluyen combinaciones de un compuesto inhibidor de la histona desacetilasa (HDAC) y bendamustina para el tratamiento del cáncer. También se describen métodos de tratamiento que utilizan las composiciones farmacéuticas y regímenes de dosificación.

Antecedentes de la invención

- 10 El estado de acetilación de las histonas nucleosómicas juega un papel importante en la regulación de la expresión génica. La desacetilación de las histonas nucleosómicas es catalizada por un grupo de enzimas conocidas como histonas desacetilasas (HDAC), de las cuales existen once isoformas conocidas. La desacetilación de la histona conduce a la condensación de la cromatina que resulta en la represión transcripcional, mientras que la acetilación induce la relajación localizada dentro de regiones cromosómicas específicas para permitir un mejor acceso a la maquinaria transcripcional para facilitar la transcripción.

- 15 En las células tumorales, los inhibidores selectivos de las enzimas HDAC conducen a la hiperacetilación de las histonas. Esto altera la regulación transcripcional de un subconjunto de genes, incluyendo muchos supresores de tumores, genes implicados en el control del ciclo celular, la división celular y la apoptosis. Además, se ha informado que los inhibidores de HDAC inhiben el crecimiento tumoral *in vivo*. La inhibición del crecimiento del tumor se acompaña de hiperacetilación de histonas y tubulinas y puede implicar múltiples mecanismos.

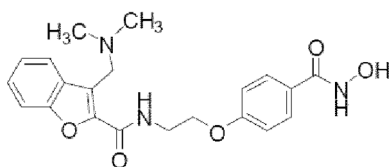
- 20 Los inhibidores de HDAC bloquean la proliferación de células cancerosas tanto *in vitro* como *in vivo*. La N-hidroxi-4-{2-[3-(N,N-dimetilaminometil)benzofuran-2-ilcarbonilamino]etoxi}-benzamida (Compuesto 1) es un inhibidor de HDAC basado en hidroxamato para uso en el tratamiento de cáncer en un humano.

El documento US2011/0039840 describe ciertos inhibidores de histona desacetilasas (HDAC), un procedimiento para su preparación, composiciones farmacéuticas que los comprenden, y su uso como agentes terapéuticos, en particular para el tratamiento de cáncer.

- 25 El documento US2011/0065734 describe un compuesto bifuncional de la fórmula A-L-B o sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde A es un resto inhibidor de histona desacetilasa (HDAC), L es un enlace sencillo o un grupo enlazador y B es una unidad estructural inhibidora de proteína quinasa.

Resumen de la invención

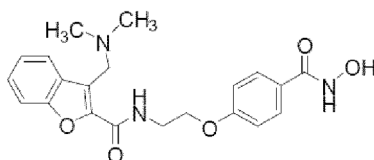
En un primer aspecto, se proporciona una combinación de bendamustina, o su sal de clorhidrato, y el Compuesto 1:



- 30
 Compuesto 1

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otro aspecto, se proporciona una combinación de bendamustina, o su sal de clorhidrato, y el Compuesto 1:

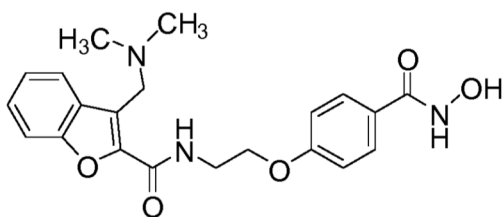


- 35
 Compuesto 1

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento de un cáncer en un paciente que lo necesita.

En un tercer aspecto, se proporciona una composición farmacéutica en una forma de dosificación sólida adecuada para administración oral, comprendiendo la composición:

- 40 un ingrediente activo que es el Compuesto 1:



Compuesto 1

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

un segundo ingrediente activo que es bendamustina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y

5 al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

Se describen composiciones farmacéuticas, métodos de tratamiento de cáncer, regímenes de dosificación y terapias de combinación. También se describe en el presente documento un método para tratar o prevenir un cáncer en un paciente, que comprende la etapa de administrar al paciente bendamustina y un inhibidor de la histona desacetilasa (HDAC). La referencia a un "inhibidor de la histona desacetilasa (HDAC)" o "inhibidor de HDAC" de aquí en adelante es, a menos que se indique lo contrario, una referencia al Compuesto 1 o una de sus sales farmacéuticamente activas.

En algunas realizaciones, el cáncer es un carcinoma, un tumor, una neoplasia, un linfoma, un melanoma, un glioma, un sarcoma y un blastoma. En ciertas realizaciones, el carcinoma se selecciona del grupo que consiste en: carcinoma, adenocarcinoma, carcinoma adenoide quístico, carcinoma adenoescamoso, carcinoma adrenocortical, carcinoma bien diferenciado, carcinoma de células escamosas, carcinoma seroso, carcinoma de células pequeñas, carcinoma de células escamosas invasivo, células grandes carcinoma de células de islote, carcinoma de células pequeñas, carcinoma escamoso, carcinoma indiferenciado, carcinoma verrucoso, carcinoma de células renales, adenocarcinoma seroso papilar, carcinoma de células merkel, carcinoma hepatocelular, carcinomas de partes blandas, carcinomas de glándulas bronquiales, carcinoma capilar, carcinoma de glándula bartolina, carcinoma de células basales, carcinosarcoma, papiloma/carcinoma, carcinoma de células claras, adenocarcinoma endometrioide, carcinoma mesotelial, carcinoma metastásico, carcinoma mucoepidermoide, colangiocarcinoma, queratosis actínica, cistoadenoma y adenomatosis hepática.

En algunas otras realizaciones, el tumor se selecciona del grupo constituido por: tumores astrocíticos, tumores mesoteliales malignos, tumor de células germinales ováricas, tumores neuroectodérmicos primitivos supratentoriales, tumor de Wilm, tumores hipofisarios, tumor extragonadal de células germinales, gastrinoma, tumores de células germinales, tumores gestacionales, tumor trofoblástico, tumores cerebrales, tumores neuroectodérmicos primitivos de pineal y supratentorial, tumor pituitario, tumor que secreta somatostatina, tumor de seno endodérmico, carcinoides, astrocitoma cerebral central, glucagonoma, adenoma hepático, insulino, meduloeptelioma, plasmacitoma, vipoma y feocromocitoma. En ciertas realizaciones, la neoplasia se selecciona del grupo que consiste en: neoplasia intaepitelial, mieloma múltiple/neoplasia de células plasmáticas, neoplasia de células plasmáticas, neoplasia de células escamosas interepiteliales, hiperplasia endometrial, hiperplasia focal nodular, hemangioendotelioma y timoma maligno.

En algunas otras realizaciones, el linfoma se selecciona del grupo que consiste en: linfoma del sistema nervioso, linfoma relacionado con el SIDA, linfoma cutáneo de células T, linfoma no Hodgkin, linfoma y macroglobulinemia de Waldenstrom. En ciertas realizaciones, el linfoma es un linfoma indolente. En realizaciones específicas, el linfoma indolente es uno o más de linfoma folicular, CLL/SLL, MALT, zona marginal de MZL y macroglobulinemia de Waldenstrom. En ciertas realizaciones preferidas, el melanoma se selecciona del grupo que consiste en: melanoma acral lentiginoso, melanoma de extensión superficial, melanoma uveal, melanomas lentigo maligna, melanoma, melanoma intraocular, melanoma nodular adenocarcinoma y hemangioma. En ciertas realizaciones, el sarcoma se selecciona del grupo que consiste en: adenomas, adenosarcoma, condosarcoma, sarcoma estromal endometrial, sarcoma de Ewing, sarcoma de Kaposi, leiomiomasarcoma, rabiomiosarcoma, sarcoma, sarcoma uterino, osteosarcoma, neurofibrosarcoma, tumores malignos de vaina nerviosa periférica (MPNST) y pseudosarcoma. En algunas realizaciones, el glioma se selecciona del grupo que consiste en glioma, glioma de tronco encefálico y glioma de vía hipotalámica y visual. En algunas realizaciones, el blastoma se selecciona del grupo que consiste en: blastoma pulmonar, blastoma pleuropulmonar, retinoblastoma, neuroblastoma, meduloblastoma, glioblastoma y hemangiblastomas.

También se describe un método para tratar o prevenir un cáncer en un paciente, que comprende la etapa de administrar al paciente bendamustina y un inhibidor de histona desacetilasa (HDAC), en el que el cáncer es un linfoma de células del manto, un linfoma difuso de células B grandes, linfoma indolente, mieloma múltiple o cáncer de colon.

En ciertas realizaciones, la administración de bendamustina y el inhibidor de la histona desacetilasa (HDAC) es

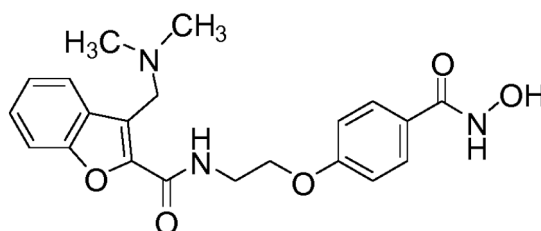
simultánea. En ciertas realizaciones, la administración de bendamustina y el inhibidor de la histona desacetilasa (HDAC) es secuencial, en donde se administra primero la bendamustina. En ciertas realizaciones, la administración de amustina en curva y el inhibidor de histona desacetilasa (HDAC) es secuencial, en el que se administra primero el inhibidor de HDAC. En algunas otras realizaciones, la administración de bendamustina y el inhibidor de HDAC está escalonada.

También se describe un método para tratar o prevenir un cáncer en un paciente, que comprende la etapa de administrar al paciente bendamustina y un inhibidor de histona desacetilasa (HDAC), N-hidroxi-4-{2-[3-(N,N-dimetilaminometil)benzofuran-2-ilcarbonilamino]etoxi}-benzamida. En algunas realizaciones, el inhibidor de HDAC es la sal de HCl de N-hidroxi-4-{2-[3-(N,N-dimetilaminometil)benzofuran-2-ilcarbonilamino]etoxi}-benzamida.

En ciertas realizaciones se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden bendamustina y un inhibidor de HDAC en el que la combinación de bendamustina y el inhibidor de HDAC es adecuada para la administración separada, secuencial y/o simultánea. En ciertas realizaciones, el individuo es pretratado con inhibidor de HDAC antes de la administración de bendamustina. En algunas realizaciones, se administra una dosis eficaz del inhibidor de HDAC durante un período de hasta una semana antes del tratamiento con bendamustina. En algunas realizaciones, se administra una dosis eficaz del inhibidor de HDAC durante un periodo de hasta cinco días antes de la administración de una cantidad eficaz de bendamustina. En algunas realizaciones, se administra una dosis eficaz del inhibidor de HDAC durante un período de uno a tres días antes de la administración de una cantidad eficaz de bendamustina. En algunas realizaciones, se administra una dosis eficaz del inhibidor de HDAC durante un período de una a dos semanas antes de la administración de una cantidad eficaz de bendamustina. En una realización, se administra una dosis eficaz del inhibidor de HDAC veinticuatro horas antes de la administración de una cantidad eficaz de bendamustina.

También se describe un método para inhibir el crecimiento tumoral, que comprende poner en contacto el tumor con una cantidad de bendamustina y un inhibidor de la histona desacetilasa (HDAC), eficaz para inhibir el crecimiento del tumor.

En otra realización es una composición farmacéutica en una forma de dosificación sólida adecuada para administración oral, comprendiendo la composición: un ingrediente activo que es el Compuesto 1:



Compuesto 1

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y un segundo ingrediente activo que es bendamustina o una sal farmacéuticamente aceptable; y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable. En ciertas realizaciones, la sal es una sal de tosilato. En ciertas realizaciones, esta composición es una composición farmacéutica sólida oral de liberación controlada. En ciertas realizaciones de esta composición farmacéutica de dosificación sólida, uno o más ingredientes activos están presentes como una sal y la composición farmacéutica libera completamente dicho ingrediente o ingredientes activos: (i) a una velocidad constante durante un período de aproximadamente 6 horas a aproximadamente 10 horas después de la administración oral a un humano; (ii) a una velocidad decreciente durante un período de aproximadamente 6 horas a aproximadamente 10 horas después de la administración oral a un humano; o (iii) en impulsos durante un período de aproximadamente 6 horas a aproximadamente 10 horas después de la administración oral a un humano. En ciertas realizaciones, la sal es una sal de tosilato. En algunas otras realizaciones, la composición farmacéutica de dosis sólida oral de liberación controlada es una que libera menos de aproximadamente el 10% de los ingredientes activos en el estómago después de la administración oral al humano.

En ciertas realizaciones, la composición farmacéutica de dosis sólida oral de liberación controlada comprende los ingredientes activos en una matriz de liberación controlada. En ciertas otras realizaciones, la composición farmacéutica está en forma de una tableta con un recubrimiento entérico. En otras realizaciones, la composición farmacéutica comprende partículas de los ingredientes activos.

En otras realizaciones, la composición farmacéutica comprende de aproximadamente 10 a aproximadamente 1000 mg, aproximadamente 25 a aproximadamente 600 mg, aproximadamente 50 a aproximadamente 200 mg y aproximadamente 100 mg de cada ingrediente activo. En otras realizaciones, la composición farmacéutica es adecuada para la administración separada, secuencial y/o simultánea de bendamustina y el inhibidor de HDAC.

También se describe un método para tratar el cáncer en un humano que comprende: administrar al ser humano una composición farmacéutica que comprende un inhibidor de la histona desacetilasa (HDAC) en ciclos que consisten en

- 5 a 9 días consecutivos de administración diaria de la composición farmacéutica que comprende el inhibidor de HDAC seguido por 2 a 7 días consecutivos sin administración de la composición farmacéutica que comprende el inhibidor de HDAC. El método para tratar el cáncer en un humano comprende: administrar al ser humano una composición farmacéutica que comprende un inhibidor de la histona desacetilasa (HDAC) en ciclos que consisten en
- 5 5 a 9 días consecutivos de administración diaria de la composición farmacéutica que comprende el inhibidor de HDAC seguido por 5 a 7 días consecutivos sin administración de la composición farmacéutica que comprende el inhibidor de HDAC.
- En algunas realizaciones, los 5 a 9 días consecutivos de administración diaria de la composición farmacéutica que comprende el inhibidor de HDAC comprenden: administración diaria de dos composiciones farmacéuticas de liberación inmediata que comprenden el inhibidor de HDAC, en las que las dos composiciones farmacéuticas de liberación inmediata se administran consecutivamente administrándose la segunda composición farmacéutica de liberación inmediata de aproximadamente 4 a aproximadamente 6 horas de las primeras composiciones farmacéuticas de liberación inmediata; o la administración diaria de una composición farmacéutica de dosificación sólida oral de liberación controlada que comprende el inhibidor de HDAC.
- 10 En algunas realizaciones, los 5 a 9 días consecutivos de administración diaria de la composición farmacéutica que comprende el inhibidor de HDAC comprenden la administración diaria del inhibidor de HDAC en cantidad suficiente para mantener concentraciones plasmáticas efectivas del inhibidor de HDAC en el humano durante al menos aproximadamente 6 horas consecutivas en los días de la dosificación. En algunas realizaciones, los 5 a 9 días consecutivos de administración diaria de la composición farmacéutica que comprende el inhibidor de HDAC
- 15 comprenden la administración diaria del inhibidor de HDAC en cantidad suficiente para mantener las concentraciones plasmáticas efectivas del inhibidor de HDAC en el humano durante al menos aproximadamente 6 horas consecutivas en los días de la dosificación pero no excediendo 14 horas consecutivas.
- En algunas realizaciones, los 5 a 9 días consecutivos de administración diaria de la composición farmacéutica que comprende el inhibidor de HDAC comprenden la administración diaria del inhibidor de HDAC en cantidad suficiente
- 20 para mantener las concentraciones plasmáticas efectivas del inhibidor de HDAC en el humano durante aproximadamente 6 horas consecutivas hasta aproximadamente 8 horas consecutivas en los días de la dosificación.
- En algunas realizaciones, los 5 a 9 días consecutivos de administración diaria de la composición farmacéutica que comprende el inhibidor de HDAC comprenden: administración diaria de dos composiciones farmacéuticas de liberación inmediata que comprenden el inhibidor de HDAC, en las que las dos composiciones farmacéuticas de liberación inmediata se administran consecutivamente de 4 a 6 horas aparte; o la administración diaria de una composición farmacéutica de dosificación sólida oral de liberación controlada que comprende el inhibidor de HDAC.
- 25 En algunas realizaciones, la composición farmacéutica de dosificación sólida oral de liberación controlada que comprende el inhibidor de HDAC proporciona sustancialmente la misma liberación *in vivo* en el humano que dos composiciones farmacéuticas de liberación inmediata que comprenden el inhibidor de HDAC administrado consecutivamente de 4 a 6 horas de separación.
- En algunas realizaciones, el inhibidor de HDAC es la sal de HCl de N-hidroxi-4-{2-[3-(N,N-dimetilaminometil)benzofuran-2-ilcarbonilamino]etoxi}-benzamida
- En algunas realizaciones, el inhibidor de HDAC es la sal tosilato de N-hidroxi-4-{2-[3-(N,N-dimetilaminometil)benzofuran-2-ilcarbonilamino]etoxi}-benzamida.
- 30 En algunas realizaciones, los 5 a 9 días consecutivos de administración diaria de la composición farmacéutica que comprende la sal de HCl de N-hidroxi-4-{2-[3-(N,N-dimetilaminometil)benzofuran-2-ilcarbonilamino]etoxi}-benzamida comprende: administración diaria de dos composiciones farmacéuticas de liberación inmediata que comprenden la sal de HCl del Compuesto 1, en la que las dos composiciones farmacéuticas de liberación inmediata se administran de 4 a 6 horas de separación; o la administración diaria de una composición farmacéutica de dosis sólida oral de liberación controlada única.
- 35 En algunas realizaciones, los 5 a 9 días consecutivos de administración diaria de la composición farmacéutica que comprende la sal de HCl de N-hidroxi-4-{2-[3-(N,N-dimetilaminometil)benzofuran-2-ilcarbonilamino]etoxi}-benzamida comprende la administración diaria de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 300 mg de la sal de HCl de N-hidroxi-4-{2-[3-(N,N-dimetilaminometil)benzofuran-2-ilcarbonilamino]etoxi}-benzamida.
- 40 En algunas realizaciones, el cáncer es un cáncer hematológico, un tumor sólido o un sarcoma. En algunas realizaciones, el cáncer es cáncer de mama, cáncer de colon, carcinoma colorrectal, cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer de hígado, cáncer de ovario, cáncer de próstata, cáncer de cuello uterino, cáncer de vejiga urinaria, carcinoma gástrico, tumor de estroma gastrointestinal, cáncer de páncreas, tumores de células germinales, tumores de mastocitos, neuroblastoma, mastocitosis, cáncer testicular, glioblastomas, astrocitomas, linfoma de células B, linfoma de células T, linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin,
- 45 linfoma indolente, melanoma, mieloma, leucemia mielocítica aguda (LMA), leucemia linfocítica aguda (LLA), síndrome mielodisplásico y leucemia mieloide crónica.

En la descripción, el método comprende además administrar al ser humano al menos un agente terapéutico adicional seleccionado de agentes que dañan el ADN; Inhibidores de la topoisomerasa I o II; agentes alquilantes; Inhibidores de PARP; Inhibidores de proteasoma; antimetabolitos ARN/ADN; antimitóticos; agentes inmunomoduladores; antiangiogénicos; inhibidores de la aromatasa; agentes moduladores de hormonas; agentes inductores de apoptosis; inhibidores de quinasa; anticuerpos monoclonales; abarelix; ABT-888; aldesleucina; aldesleucina; alemtuzumab; alitretinoína; alopurinol; altretamina; amifostina anastrozol; trióxido de arsénico; asparaginasa; azacitidina; AZD-2281; bendamustina; perifosina; lenalinomida; cloroquina; bevacizumab; bexaroteno; bleomicina; bortezomib; BSI-201; busulfán; busulfán; calusterona; capecitabina; carboplatino; carfilozib; carmustina; carmustina; celecoxib; cetuximab; clorambucil; cisplatino; cladribina; clofarabina; ciclofosfamida; citarabina; citarabina liposomal; dacarbazina; dactinomicina; darbepoetina alfa; dasatinib; daunorrubicina liposomal; daunorrubicina; decitabina; denileucina; dexrazoxano; docetaxel; doxorubicina; doxorubicina liposomal; propionato de dromostanolona; epirubicina; epoetina alfa; erlotinib; estramustina; fosfato de etopósido; etopósido; exemestano; filgrastim; floxuridina; fludarabina; fluorouracilo; fulvestrant; gefitinib; gemcitabina; gemtuzumab ozogamicina; acetato de goserelina; acetato de histrelin; hidroxiaurea; ibritumomab tiuxetano; idarrubicina; ifosfamida; mesilato de imatinib; interferón alfa-2a; interferón alfa-2b; irinotecan; lenalidomida; letrozol; leucovorina; acetato de leuprolida; levamisol; lomustina; mecloretamina; acetato de megestrol; melfalán; mercaptopurina; metotrexato; metoxsalen; mitomicina C; mitomicina C; mitotano; mitoxantrona; fenpropionato de nandrolona; nelarabina; NPI-0052; nifedipina; oprelvekin; oxaliplatino; paclitaxel; partículas unidas a proteína de paclitaxel; palifermina; pamidronato; panitumumab; pegademase; pegaspargase; pegfilgrastim; pemetrexed disódico; pentostatina; pipobroman; plicamicina; mitramicina; porfímero sódico; procarbazona; quinacrina; RAD001; rasburicasa; rituximab; sargramostim; sargramostim; sorafenib; estreptozocina; malato de sunitinib; tamoxifeno; temozolomida; tenipósido; testolactona; talidomida; tioguanina; tiotepa; topotecan; toremifeno; tositumomab; tositumomab/l-131 tositumomab; Trastuzumab; tretinoína; mostaza de uracilo; valrubicina; vinblastina; vincristina; vinorelbina; vorinostat; zoledronato; y ácido zoledrónico. En ciertas realizaciones, se administra un inhibidor de HDAC (Compuesto 1) a un humano en combinación con bendamustina y rituximab.

En la descripción, el método comprende además terapia de radiación.

En la descripción, el método comprende administrar al ser humano un agente alquilante en combinación con un inhibidor de HDAC descrito en el presente documento. En una realización, el agente alquilante es bendamustina. En la descripción, el método comprende administrar a la bendamustina humana, también conocida como ribomustina o Treanda, en combinación con un inhibidor de HDAC.

También se describe aquí un método para tratar el cáncer en un humano que comprende administrar al ser humano una composición farmacéutica que comprende la sal de HCl de N-hidroxi-4-{2-[3-(N,N-dimetilaminometil)benzofurano-2-ilcarbonilamino]etoxi}-benzamida (Compuesto 1) y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable en ciclos que consisten en 5 a 9 días consecutivos de administración diaria de la composición farmacéutica que comprende la sal de HCl del Compuesto 1 seguida de 5 a 7 días consecutivos sin administración de la composición farmacéutica que comprende la sal de HCl del Compuesto 1. En algunas realizaciones, los 5 a 9 días consecutivos de administración diaria de la composición farmacéutica que comprende la sal de HCl del Compuesto 1 comprende la administración diaria de dos dosis de liberación inmediata de una composición farmacéutica que comprende la sal de HCl del Compuesto 1, en la que las dos dosis de liberación inmediata se administran de 4 a 6 horas de separación.

En la descripción, los 5 a 9 días consecutivos de administración diaria de la composición farmacéutica que comprende la sal de HCl del Compuesto 1 comprende administrar una composición farmacéutica de dosificación sólida oral de liberación controlada única como se describe en el presente documento.

En la descripción, los 5 a 9 días consecutivos de administración diaria de la composición farmacéutica que comprende la sal de HCl del Compuesto 1 comprende desde aproximadamente 10 mg a aproximadamente 300 mg de la sal de HCl del Compuesto 1.

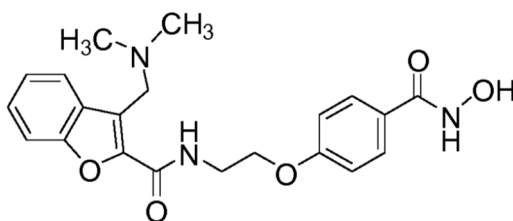
En la presente descripción, el método de tratamiento el cáncer con un inhibidor de HDAC tal como se describe en el presente documento disminuye la incidencia de trombocitopenia grado 4 en humanos con cáncer.

La descripción proporciona el uso de la sal de HCl del Compuesto 1 en la fabricación de una composición farmacéutica de liberación controlada para administración oral a un humano con cáncer.

La descripción proporciona el uso de una composición farmacéutica de liberación controlada de la sal de HCl del Compuesto 1 para tratar el cáncer en un humano.

La descripción proporciona un régimen de dosificación de una composición farmacéutica para uso en el tratamiento de cáncer en un humano, donde la composición farmacéutica incluye el Compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y el régimen de dosificación reduce la incidencia de trombocitopenia de grado 4 en el humano con cáncer.

En un aspecto, se da a conocer aquí una composición farmacéutica de dosificación sólida oral de liberación controlada que comprende el Compuesto 1:



Compuesto 1

- o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable, en el que la composición farmacéutica libera completamente el Compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, durante un período de aproximadamente 6 horas a aproximadamente 10 horas después de la administración oral a un humano.
- En un aspecto, el Compuesto 1 está presente en las composiciones farmacéuticas como la sal de HCl (Compuesto 1, HCl). En algunas realizaciones, el Compuesto 1 está presente en las composiciones farmacéuticas como la sal de tosilato.
- En algunas realizaciones, la composición farmacéutica libera completamente el Compuesto 1, HCl: (i) a una velocidad constante durante un período de aproximadamente 6 horas a aproximadamente 10 horas después de la administración oral a un humano; (ii) a una velocidad decreciente durante un período de aproximadamente 6 horas a aproximadamente 10 horas después de la administración oral a un humano; o (iii) en impulsos durante un período de aproximadamente 6 horas a aproximadamente 10 horas después de la administración oral a un humano.
- En algunas realizaciones, la composición farmacéutica libera completamente el Compuesto 1, HCl, dentro de las 10 horas después de la administración oral a un humano.
- En algunas realizaciones, la composición farmacéutica libera menos del 10% aproximadamente del Compuesto 1, HCl, en el estómago después de la administración oral al humano.
- En algunas realizaciones, la composición farmacéutica no libera el Compuesto 1, HCl, en el estómago después de la administración oral al humano.
- En algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende el Compuesto 1, HCl, en una matriz de liberación controlada.
- En algunas realizaciones, la composición farmacéutica está en forma de una tableta con un recubrimiento entérico.
- En algunas realizaciones, el recubrimiento entérico comprende: hidroxipropilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, metilcelulosa, etilcelulosa, acetato de celulosa, acetatoftalato de celulosa, trimelitato de acetato de celulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, ftalato de éter y éter de celulosa, hidroxipropilcelulosa ftalato, sales alcalinas de acetato ftalato de celulosa, sales alcalinotérricas de acetato ftalato de celulosa, ftalato de hidroxipropilmetil celulosa, acetato ftalato de celulosa, carboximetilcelulosa sódica, polímeros y copolímeros de ácido acrílico, terpolímero de metacrilato de etilo/metacrilato de etilmetilmetilmonio, copolímero de acrilato, copolímero de ácido metacrílico/metacrilato de metilo, polivinilpirrolidona, acetato de polivinilo, ftalato de acetato de vinilo, copolímero de acetato de vinilo y ácido crotonico; shellac, shellac amoniacada, alcohol de shellac-acetil, o estearato de n-butyl shellac.
- En algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende partículas del Compuesto 1, HCl.
- En algunas realizaciones, la composición farmacéutica libera completamente el Compuesto 1, HCl, en pulsos durante un período de aproximadamente 6 horas a aproximadamente 10 horas.
- En algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende al menos dos grupos diferentes de partículas del Compuesto 1, HCl.
- En algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende un primer grupo de partículas de liberación retardada del Compuesto 1, HCl, y un segundo grupo de partículas de liberación retardada del Compuesto 1, HCl.
- En algunas realizaciones, las partículas retardadas del Compuesto 1, HCl, están en forma de perlas, pellas, gránulos, o minitabletas.
- En algunas realizaciones, el primer grupo de partículas de liberación retardada del Compuesto 1, HCl, retrasa la liberación del Compuesto 1, HCl, por al menos 1-2 horas después de la administración oral a un humano.
- En algunas realizaciones, el segundo grupo de partículas de liberación retardada del Compuesto 1, HCl, retarda la liberación del Compuesto 1, HCl, al menos 3-6 horas después de la administración oral a un humano.

En algunas realizaciones, la liberación del compuesto 1, HCl, del segundo grupo de partículas de liberación retardada ocurre 2-6 horas después de la liberación de al menos la mitad de la cantidad de compuesto 1, HCl, del primer grupo de partículas de liberación retardada después de la administración a un humano.

5 En algunas realizaciones, la composición farmacéutica libera el Compuesto 1, HCl, en dos impulsos, donde el segundo pulso del Compuesto 1, HCl, se produce 2 a 6 horas después del primer pulso del Compuesto 1, HCl, después de la administración oral al humano.

En algunas realizaciones, la cantidad de Compuesto 1, HCl, es la misma en los dos grupos de partículas.

10 En algunas realizaciones, el recubrimiento de liberación retardada en el primer grupo de partículas de liberación retardada es diferente del recubrimiento de liberación retardada en el segundo grupo de partículas de liberación retardada.

En algunas realizaciones, los recubrimientos de liberación retardada comprenden un recubrimiento sensible al pH o un recubrimiento insensible al pH.

En algunas realizaciones, la composición farmacéutica está en forma de pellas, perlas, gránulos, o minitables en una cápsula.

15 En algunas realizaciones, la composición farmacéutica está en forma de pellas, perlas o gránulos que se comprimen en una sola tableta.

En algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 300 mg de Compuesto 1, HCl.

20 En algunas realizaciones, la composición farmacéutica proporciona una AUC_{0-8h} media normalizada de dosis de aproximadamente 0.0035 a aproximadamente 0.0124 ($\mu M \cdot h$)/(mg/m²) cuando se administra oralmente a humanos.

25 En un aspecto, la composición farmacéutica es para uso en el tratamiento de cáncer en un humano. En algunas realizaciones, el cáncer es un cáncer hematológico, un tumor sólido o un sarcoma. En algunas realizaciones, el cáncer es cáncer de mama, cáncer de colon, carcinomas colorrectales, cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer de hígado, cáncer de ovario, cáncer de próstata, cáncer de cuello uterino, cáncer de vejiga urinaria, carcinoma gástrico, tumor del estroma gastrointestinal, cáncer pancreático, tumores de células germinales, tumores de mastocitos, neuroblastoma, mastocitosis, cánceres testiculares, glioblastomas, astrocitomas, linfoma, melanoma, mieloma, leucemia mielocítica aguda (LMA), leucemia linfocítica aguda (LLA), síndrome mielodisplásico y leucemia mielógena crónica. En un aspecto, el cáncer es un linfoma o una leucemia. En un aspecto, el cáncer es un linfoma de células B, linfoma de células T, linfoma indolente, linfoma de Hodgkin o linfoma no Hodgkin. En un aspecto, el cáncer es un linfoma no Hodgkin.

30 En algunas realizaciones, la composición farmacéutica se usa en combinación con terapia de radiación.

35 En algunas realizaciones, la composición farmacéutica se usa en combinación con al menos un agente terapéutico adicional seleccionado de entre los agentes dañinos del ADN; inhibidores de la topoisomerasa I o II; agentes alquilantes; inhibidores de PARP; inhibidores de proteasoma; antimetabolitos ARN/ADN; antimitóticos; agentes inmunomoduladores; antiangiogénicos; inhibidores de la aromatasa; agentes moduladores de hormonas; agentes inductores de apoptosis; inhibidores de quinasa; anticuerpos monoclonales; abarelix; ABT-888; aldesleucina; aldesleucina; alemtuzumab; alitretinoína; alopurinol; altretamina; amifostina; anastrozol; trióxido de arsénico; asparaginasa; azacitidina; AZD-2281; bendamustina; perifosina; lenalinomida; cloroquina; bevacizumab; bexaroteno; bleomicina; bortezomib; BSI-201; busulfán; busulfán; calusterona; capecitabina; carboplatino; carfilozib; carmustina; carmustina; celecoxib; cetuximab; clorambucil; cisplatino; cladribina; clofarabina; ciclofosfamida; citarabina; citarabina liposomal; dacarbazina; dactinomicina; darbepoetina alfa; dasatinib; daunorrubicina liposomal; daunorrubicina; decitabina; denileucina; dexrazoxano; docetaxel; doxorubicina; doxorubicina liposomal; propionato de dromostanolona; epirubicina; epoetina alfa; erlotinib; estramustina; fosfato de etopósido; etopósido; exemestano; filgrastim; floxuridina; fludarabina; fluorouracilo; fulvestrant; gefitinib; gemcitabina; gemtuzumab; ozogamicina; acetato de goserelina; acetato de histrelin; hidroxurea; ibritumomab tiuxetano; idarrubicina; ifosfamida; mesilato de imatinib; interferón alfa 2a; interferón alfa-2b; irinotecan; lenalidomida; letrozol; leucovorina; acetato de leuprolida; levamisol; lomustina; mecloretamina; acetato de megestrol; melfalán; mercaptopurina; metotrexato; metoxsalen; mitomicina C; mitomicina C; mitotano; mitoxantrona; nandrolona fennopropionato; nelarabina; NPI-0052; nifedipina; oprelvekin; oxaliplatino; paclitaxel; partículas unidas a proteína de paclitaxel; palifermina; pamidronato; panitumumab; pegademase; pegaspargase; pegfilgrastim; pemetrexed disódico; pentostatina; pipobroman; plicamicina; mitramicina; porfímero sódico; procarbazona; quinacrina; RAD001; rasburicase; rituximab; sargramostima; sargramostima; sorafenib; estreptozocina; malato de sunitinib; tamoxifeno; temozolomida; tenipósido; testolactona; talidomida; tioguanina; tiotepa; topotecan; toremifeno; tositumomab; tositumomab/I-131 tositumomab; trastuzumab; tretinoína; mostaza de uracilo; valrubicina; vinblastina; vincristina; vinorelbina; vorinostat; zoledronato; y ácido zoledrónico.

Los artículos de fabricación, que incluyen material de envasado, un compuesto inhibidor de HDAC descrito en el

presente documento, que es eficaz para inhibir selectivamente la actividad de histona desacetilasa, dentro del material de envasado, y un marcador que indica que el compuesto o composición, o sal farmacéuticamente aceptable, N-óxido, un metabolito farmacéuticamente activo, un profármaco farmacéuticamente aceptable o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, para inhibir la actividad de la histona desacetilasa, o para el tratamiento, la prevención o la mejora de uno o más síntomas de una enfermedad o afección que se beneficiaría de la inhibición de la actividad de la histona desacetilasa.

En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento que incluyen un inhibidor de HDAC se formulan de una manera que es adecuada para la administración oral a un humano.

En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento que incluyen un inhibidor de HDAC se formulan de una manera que es adecuada para la administración intravenosa a un humano.

Otros objetos, características y ventajas de los métodos, compuestos y composiciones descritos en el presente documento resultarán evidentes a partir de la siguiente descripción detallada. Debe entenderse, sin embargo, que la descripción detallada y los ejemplos específicos, aunque indican realizaciones específicas, se dan a título de ilustración solamente, puesto que resultarán evidentes para los expertos en el arte diversos cambios y modificaciones dentro del espíritu y alcance de la descripción de esta descripción detallada.

Breve descripción de las figuras

La FIGURA 1 presenta los resultados de los estudios de programación de dosis *in vitro*. Se presenta el efecto del programa de dosis del inhibidor de HDAC (Compuesto 1) sobre la muerte de las células tumorales.

La FIGURA 2 presenta los resultados de los esquemas de dosis de modelado del Compuesto 1 y los efectos sobre las líneas celulares Jurkat y HCT116.

La FIGURA 3 presenta los resultados del tratamiento con bendamustina e inhibidor de HDAC (Compuesto 1) de tumores sólidos, específicamente tumores de cáncer de colon HCT-116. Se presentan los efectos de diferentes niveles de dosificación de cada agente activo, y la combinación de bendamustina y el inhibidor de HDAC (Compuesto 1).

La FIGURA 4 presenta los resultados del tratamiento con bendamustina e inhibidor de HDAC (Compuesto 1) de células de mieloma múltiple U266 como se ha estudiado mediante monitorización de apoptosis usando citometría de flujo. Se presentan los efectos de diferentes niveles de dosificación de cada agente activo, y la combinación de bendamustina y el inhibidor de HDAC (Compuesto 1).

Las FIGURAS 5A-5B muestran resultados del tratamiento con bendamustina e inhibidor de HDAC (Compuesto 1) de células de linfoma DLCL2 tal como se estudió monitorizando la apoptosis usando citometría de flujo. La figura 5A representa los efectos de diferentes niveles de dosificación de cada agente activo, y la combinación de bendamustina y el inhibidor de HDAC (Compuesto 1). La figura 5B representa los efectos de diferentes niveles de dosificación de cada agente activo y la combinación de bendamustina y el inhibidor de HDAC (Compuesto 1) en el que las células de linfoma son pretratadas con inhibidor de HDAC (Compuesto 1) durante un día antes de un tratamiento de un día con la combinación de bendamustina y el inhibidor de HDAC (Compuesto 1).

Las FIGURAS 6A, 6B y 6C muestran el papel de RAD51 en la actividad sinérgica anticancerígena de bendamustina y el inhibidor de HDAC (Compuesto 1). La figura 6A muestra una transferencia western que revela la supresión de la expresión de RAD51 en dos líneas celulares de mieloma múltiple tratadas con inhibidor de HDAC (Compuesto 1) y la combinación de inhibidor de HDAC (Compuesto 1) y bendamustina. Las figura 6B-figura 6C muestran el efecto de la combinación de bendamustina y el inhibidor de HDAC (Compuesto 1) en dos líneas celulares de mieloma múltiple como se ha estudiado mediante monitorización por citometría de flujo de la apoptosis.

La FIGURA 7 muestra el cambio en los volúmenes de tumores en ratones SCID hembras tras tratamiento individual con un inhibidor de HDAC (Compuesto 1), bendamustina y una combinación de bendamustina y el inhibidor de HDAC (Compuesto 1).

La FIGURA 8 muestra células de mieloma múltiple H929 tratadas con el inhibidor de HDAC (Compuesto 1) descrito en el presente documento (200 nM) y/o bendamustina (50 μ M) durante 1 o 3 días. La secuencia de adición se probó añadiendo primero bendamustina o inhibidor de HDAC (Compuesto 1), después añadiendo la segunda después de 24 h. El inhibidor de HDAC (Compuesto 1) seguido de bendamustina 24 horas más tarde condujo a la mayoría de la muerte celular en esta serie.

La FIGURA 9 muestra el pretratamiento con un inhibidor de HDAC (Compuesto 1) descrito en este documento suprimió la regulación positiva de RAD51 inducida por bendamustina, inhibiendo así la reparación del daño del ADN y potenciando la acción de la bendamustina.

La FIGURA 10 muestra la acción sinérgica eficaz de un inhibidor de HDAC (es decir, el Compuesto 1) descrito aquí, con bortezomib en neuroblastoma

La FIGURA 11 muestra la acción sinérgica de un inhibidor de HDAC (Compuesto 1) descrito aquí con cloroquina que es un inhibidor de autofagia.

La FIGURA 12 muestra que la perifosina es sinérgica con el inhibidor de HDAC (Compuesto 1) en células tumorales de colon.

- 5 La FIGURA 13 muestra que un inhibidor de HDAC (Compuesto 1) descrito en el presente documento es sinérgico con cisplatino en todas las concentraciones en la línea celular de tumor de ovario resistente al platino.

Descripción detallada

- 10 El cáncer se considera una enfermedad de defectos genéticos tales como mutaciones y eliminaciones de un gen, así como anomalías cromosómicas que dan lugar a la pérdida de función de genes supresores de tumores y/o ganancia de función o hiperactivación de oncógenos.

El cáncer se caracteriza por cambios en todo el genoma en la expresión génica dentro del tumor. Estos cambios favorecen la capacidad del tumor para progresar a través del ciclo celular, para evitar la apoptosis, o para hacerse resistente a la quimioterapia. Los inhibidores de HDAC son capaces de revertir varios de estos cambios, y restaurar un patrón más parecido al de una célula normal.

- 15 El genoma humano consiste en una red compleja de genes que se activan o desactivan dependiendo de las necesidades de la célula. Una de las formas en que los genes se activan o desactivan es mediante la modificación química de las proteínas histonas. Las proteínas histonas son componentes estructurales de los cromosomas, y forman un andamio sobre el cual se dispone el ADN, el material genético. Una modificación de histona bien estudiada es la acetilación y la desacetilación, modificaciones que son catalizadas por una familia de enzimas conocidas como histonas acetil transferasas e histonas desacetilasas.

- 20 La inhibición de las enzimas HDAC por el Compuesto 1 inclina el equilibrio a favor del estado acetilado, un estado que permite que se produzca la transcripción, lo que se puede considerar como activar "un" gen. Cuando una célula se trata con el Compuesto 1, las ondas de genes previamente silenciados se activan inicialmente. Algunos de estos genes son reguladores ellos mismos, y activan o reprimen la expresión de incluso otros genes. El resultado es una orquesta de cambios en la expresión génica: algunos genes se activan, mientras que otros se mantienen en el estado inactivado.

- 25 Después del tratamiento con quimioterapia y/o radiación, algunos tumores de pacientes pueden activar ciertos genes como una estrategia del tumor para adaptarse a la terapia y hacerse resistentes a la muerte celular. Un ejemplo de un cambio genético que ocurre en muchos cánceres es la activación del gen de reparación del ADN RAD51. En respuesta al tratamiento con quimioterapia o radiación dañadora del ADN, los tumores a menudo se vuelcan en los genes de reparación del ADN (incluyendo RAD51) como una estrategia adaptativa para ayudar al tumor a reparar el daño del ADN causado por estos agentes. En los modelos preclínicos, el Compuesto 1 pudo desactivar el RAD51 (y otros genes de reparación del ADN), bloqueando eficazmente la capacidad del tumor para reparar su ADN dañado, sensibilizando al tumor a la quimioterapia y la radiación.

- 35 Actividades preclínicas del inhibidor de HDAC

En estudios preclínicos se ha descubierto que los inhibidores de HDAC tales como el Compuesto 1 tienen actividades anticancerígenas con especificidad tumoral. Estos estudios proporcionaron información importante sobre las actividades *in vitro* e *in vivo* de inhibidores de HDAC tales como el Compuesto 1 y determinaron el mecanismo molecular subyacente a los efectos anticancerígenos.

- 40 *In vitro*: El Compuesto 1 es activo contra muchas líneas de células tumorales y es eficaz en modelos de ratón de tumores de pulmón, colon, próstata, pancreático y cerebral.

Ex vivo: El Compuesto 1 es activo en tumores primarios humanos de pacientes con colon, ovario, pulmón y muchos cánceres hematológicos.

- 45 Se han completado estudios de seguridad y toxicología en múltiples especies animales. El mecanismo de acción del Compuesto 1 ha sido estudiado, e implica un ataque multifacético sobre células tumorales: regulación positiva de p21 y otros supresores de tumores y genes del ciclo celular; inducción de especies reactivas de oxígeno y atenuación de vías antioxidantes; alteraciones en la homeostasis del calcio y aumento del estrés de ER; regulación negativa de las vías de reparación del ADN y aumento del daño en el ADN; inducción directa de apoptosis a través de receptores de muerte y activación de caspasas.

- 50 El Compuesto 1 es un inhibidor de HDAC basado en hidroxamato. En el presente documento se describen composiciones farmacéuticas que incluyen el Compuesto 1, así como estrategias farmacocinéticas y farmacodinámicas, regímenes de dosificación, así como métodos de tratamiento de cánceres en un humano, ya sea como monoterapia o terapia de combinación.

Efecto terapéutico y farmacodinámico del Compuesto 1

En ensayos clínicos que implican humanos con cáncer, se administró el Compuesto 1 en forma de solución a 2 mg/kg como una dosis oral única y como dosis múltiples de infusión intravenosa de 2 horas. La exposición sistémica medida como $AUC_{0-\infty}$ para IV y dosificación oral fue de 5.9 $\mu M \cdot hr$ y 1.45 $\mu M \cdot hr$, respectivamente, lo que indica una biodisponibilidad oral de aproximadamente el 27% en humanos.

Se logra un efecto terapéutico de un inhibidor de HDAC (Compuesto 1) en humanos con cáncer administrando el inhibidor de HDAC oralmente dos veces al día (con las dos dosis administradas consecutivamente de aproximadamente 4 a aproximadamente 6 horas de separación), oralmente tres veces al día (con las dosis administradas consecutivamente de 4 a 6 horas de intervalo), intravenosa o continuamente. Los regímenes de dosificación anteriormente mencionados facilitan la capacidad de mantener en el humano al menos 6 horas consecutivas de concentraciones plasmáticas efectivas del inhibidor de HDAC.

Se logra un efecto terapéutico del Compuesto 1 en humanos con cáncer administrando el Compuesto 1 (cápsulas orales de liberación inmediata) dos veces al día, administrándose las dos dosis aproximadamente de 4 a 6 horas de separación. En algunas realizaciones, dos veces al día de dosificación reduce la incidencia de trombocitopenia en comparación con tres veces al día de dosificación.

Para el efecto terapéutico, las concentraciones plasmáticas efectivas del Compuesto 1 en humanos deben mantenerse durante al menos 6 horas consecutivas, al menos 7 horas consecutivas, o al menos 8 horas consecutivas cada día en los días de dosificación. Para el efecto terapéutico, las concentraciones plasmáticas efectivas del Compuesto 1 en humanos deben mantenerse durante al menos 6 horas consecutivas cada día en los días de la dosificación. Para el efecto terapéutico, las concentraciones plasmáticas efectivas del Compuesto 1 en humanos deben mantenerse durante al menos 7 horas consecutivas cada día en los días de dosificación. En algunas realizaciones, para efectos terapéuticos, las concentraciones plasmáticas efectivas del Compuesto 1 en humanos deben mantenerse durante aproximadamente 6 horas consecutivas hasta aproximadamente 8 horas consecutivas cada día en los días de dosificación. En algunas realizaciones, las concentraciones plasmáticas efectivas del Compuesto 1 en humanos se mantienen durante al menos 6 horas consecutivas pero no superiores a 12, 13 o 14 horas consecutivas en los días de dosificación. En algunas realizaciones, el mantenimiento de las concentraciones plasmáticas efectivas durante al menos 6 horas consecutivas pero no más de 14 horas consecutivas del Compuesto 1 en los días de dosificación aumenta la eficacia de la inhibición del crecimiento de células tumorales y minimiza las incidencias de trombocitopenia. En algunas realizaciones, el mantenimiento de las concentraciones plasmáticas efectivas durante aproximadamente 6 horas consecutivas a aproximadamente 8 horas consecutivas del Compuesto 1 en los días de dosificación aumenta la eficacia de la inhibición del crecimiento de células tumorales y minimiza las incidencias de trombocitopenia.

Se determinó que la biodisponibilidad oral del Compuesto 1 en humanos, administrada como cápsulas de liberación inmediata o una solución oral, era de aproximadamente 27%. Se observó una diferencia en la farmacocinética en animales de laboratorio entre el estado de ayuno y el estado alimentado. El compuesto 1 parece ser absorbido preferentemente en los intestinos.

También se describen en el presente documento métodos para proporcionar un efecto farmacológico y farmacodinámico confiable para un inhibidor de HDAC tal como el Compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que incluyen la administración del inhibidor de HDAC, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en forma de una formulación de liberación controlada. Las formulaciones de liberación controlada permiten una dosificación de una vez al día. Las formulaciones de liberación controlada también permiten la liberación del agente activo (es decir, inhibidor de HDAC tal como el Compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) en los intestinos en lugar de en el estómago.

En un aspecto, la formulación de liberación controlada es un sistema de administración de fármacos multipartículas. Los sistemas de administración de fármacos de múltiples partículas son formas de dosificación oral que consisten en una multiplicidad de pequeñas unidades discretas, cada una de las cuales exhibe algunas características deseadas. En estos sistemas, la dosificación de las sustancias fármaco se divide en una pluralidad de subunidades, típicamente constituidas por miles de partículas esféricas con un diámetro de 0.05-2.00 mm. Las formas de dosificación en multipartículas son formulaciones farmacéuticas en las que la sustancia activa está presente como un número de pequeñas subunidades independientes. Para administrar la dosis total recomendada, estas subunidades se introducen en una cápsula o se comprimen en una tableta. Las multipartículas son menos dependientes del vaciado gástrico, resultando en menos variabilidad inter e intrasujeto en el tiempo de tránsito gastrointestinal. También están mejor distribuidas y son menos propensas a causar irritación local o estar influenciados por la presencia de alimentos.

Las formas de dosificación en multipartículas ofrecen beneficios tales como un aumento de la biodisponibilidad, un menor riesgo de irritación local y un vaciado gástrico predecible. En algunas realizaciones, los sistemas en multipartículas muestran un comportamiento farmacocinético mejor reproducible que las formulaciones convencionales.

Después de la desintegración de una formulación de liberación controlada (por ejemplo tableta o cápsula) que se produce en unos pocos minutos, las partículas individuales de la subunidad pasan rápidamente a través del tracto

GI. Si estas subunidades tienen diámetros inferiores a 2 mm, pueden dejar el estómago continuamente, incluso si el píloro está cerrado. Esto da lugar a una menor variabilidad intra e interindividual de los niveles plasmáticos y de la biodisponibilidad.

- 5 Otras formas de dosificación farmacéuticas orales de liberación controlada son capaces de proporcionar los mismos beneficios que se observan con un sistema de suministro de fármacos en multipartículas.

Vacaciones de fármaco

- 10 La trombocitopenia es un efecto secundario observado en humanos que reciben tratamiento con un compuesto inhibidor de HDAC. La trombocitopenia es una afección en la que hay un número de plaquetas inferior a lo normal en la sangre. Puede resultar en moretones y sangrado excesivo de heridas o sangrado en las membranas mucosas y otros tejidos. La trombocitopenia ha sido típicamente conciliada mediante la reducción de la dosis diaria del compuesto inhibidor de HDAC que se administra al ser humano. Sin embargo, una disminución de la dosis diaria del compuesto inhibidor de HDAC puede no permitir efectos terapéuticos y farmacodinámicos al compuesto inhibidor de HDAC.

- 15 Se presentan aquí regímenes de dosificación para conseguir un efecto terapéutico y farmacodinámico para un inhibidor de HDAC con una incidencia limitada de trombocitopenia de Grado 4 que incluye 5-9 días consecutivos de dosificación diaria de un inhibidor de HDAC en una cantidad suficiente para mantener concentraciones plasmáticas efectivas del inhibidor de HDAC durante al menos 6 horas consecutivas cada día de dosificación, seguido de 5-9 días consecutivos sin dosificar el inhibidor de HDAC. En algunas realizaciones, en los días de dosificación, las concentraciones plasmáticas efectivas del inhibidor de HDAC se mantienen durante al menos 6, al menos 7, o al menos 8 horas consecutivas, pero no más de 12, 13 o 14 horas consecutivas. En algunas realizaciones, en los días de dosificación, el inhibidor de HDAC se administra en una cantidad suficiente para mantener las concentraciones plasmáticas efectivas del inhibidor de HDAC durante aproximadamente 6 horas consecutivas hasta aproximadamente 8 horas consecutivas. En algunas realizaciones, el inhibidor de HDAC se administra oralmente. En algunas realizaciones, en los días de dosificación las concentraciones plasmáticas efectivas del inhibidor de HDAC se mantienen durante no más de 12, 13 o 14 horas consecutivas. En otras realizaciones, el inhibidor de HDAC se administra parenteralmente.

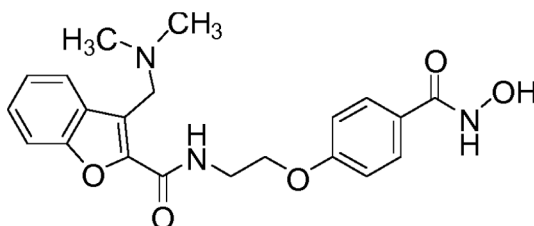
- 30 Se presentan en el presente documento los regímenes de dosificación para conseguir un efecto terapéutico y farmacodinámico en un inhibidor de HDAC con una incidencia limitada de trombocitopenia de Grado 4 que incluyen: (a) dosificación oral dos veces al día de un inhibidor de HDAC (composición farmacéutica oral de liberación inmediata) durante 7 días consecutivos seguido de 7 días consecutivos sin dosificar el inhibidor de HDAC; o (b) una dosis diaria de un inhibidor de HDAC (composición farmacéutica oral de liberación controlada) durante 7 días consecutivos seguidos por 7 días consecutivos sin dosificar el inhibidor de HDAC. El régimen de dosificación anterior también incluye 5-9 días consecutivos de dosificación con un inhibidor de HDAC, seguido de 2-9 días consecutivos de no dosificación con un inhibidor de HDAC.

- 35 Se presentan en el presente documento los regímenes de dosificación para conseguir un efecto terapéutico y farmacodinámico en el Compuesto 1 con una incidencia limitada de trombocitopenia de Grado 4 que incluyen: (a) dosificación oral dos veces al día del Compuesto 1 (composición farmacéutica oral de liberación inmediata) durante 7 días seguidos por 7 días consecutivos sin dosificación del Compuesto 1; (b) una vez al día de dosificación del Compuesto 1 (composición farmacéutica oral de liberación controlada) durante 7 días consecutivos seguidos por 7 días consecutivos sin dosificación del Compuesto 1. El régimen de dosificación anterior también incluye 5-9 días consecutivos de dosificación con el Compuesto 1, seguido por 2-9 días consecutivos de no dosificación con el Compuesto 1.

- 40 El régimen de dosificación anterior también incluye 5-9 días consecutivos de dosificación con el Compuesto 1, seguido de 2-9 días consecutivos de no dosificación con el Compuesto 1.

- 45 Compuestos inhibidores de HDAC

La N-hidroxi-4-{2-[3-(N,N-dimetilaminometil)benzofuran-2-ilcarbonilamino]etoxi}-benzamida (Compuesto 1) tiene la siguiente estructura:



Compuesto 1

En un aspecto, el Compuesto 1 se usa en las composiciones farmacéuticas y métodos descritos en el presente documento como una sal farmacéuticamente aceptable. En un aspecto, el Compuesto 1 se usa como la sal de clorhidrato. En un aspecto, el Compuesto 1 se usa como la sal de tosilato.

Las sales farmacéuticamente aceptables adicionales del Compuesto 1 incluyen: (a) sales formadas cuando el protón ácido del Compuesto 1 se reemplaza por un ion metálico, tal como por ejemplo un ion de metal alcalino (por ejemplo, litio, sodio, potasio), un ion alcalinotérreo (por ejemplo magnesio o calcio), o un ion aluminio, o se sustituye por un catión amonio (NH_4^+); (b) sales formadas haciendo reaccionar el Compuesto 1 con una base orgánica farmacéuticamente aceptable, que incluye alquilaminas, tales como etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, trometamina, N-metilglucamina, dicitlohexilamina, tris(hidroximetil)metilamina y sales con aminoácidos tales como arginina, lisina y similares; (c) sales formadas haciendo reaccionar el Compuesto 1 con un ácido farmacéuticamente aceptable, que proporciona sales de adición de ácido. Los ácidos farmacéuticamente aceptables incluyen ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido metafosfórico y similares; o con un ácido orgánico, tal como, por ejemplo, ácido acético, ácido propiónico, ácido hexanoico, ácido ciclopentanopropiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido láctico, ácido malónico, ácido succínico, ácido málico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido trifluoroacético, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido 3-(4-hidroxibenzoil) benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido 1,2-etanodisulfónico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido toluenosulfónico, ácido 2-naftalenosulfónico, ácido 4-metilbicyclo-[2.2.2]oct-2-eno-1-carboxílico, ácido glucoheptónico, ácido 4,4'-metilenobis(3-hidroxi-2-eno-1-carboxílico), ácido 3-fenilpropiónico, ácido trimetilacético, ácido butilacético terciario, ácido laurilsulfúrico, ácido glucónico, ácido glutámico, ácido hidroxinaftoico, ácido salicílico, ácido esteárico, ácido mucónico y similares.

Las sales farmacéuticamente aceptables adicionales incluyen las descritas en Berge et al., J. Pharm. Sci. 1977, 66, 1-19; y "Handbook of Pharmaceutical Salts, Properties, and Use", Stah y Wermuth, Ed.; Wiley-VCH y VHCA, Zurich, 2002.

Los sitios en la porción de anillo aromático de compuestos descritos aquí que son susceptibles a diversas reacciones metabólicas pueden ser modificados de manera que las diversas reacciones metabólicas sean reducidas, minimizadas o eliminadas. Tales modificaciones incluyen la incorporación de sustituyentes apropiados sobre las estructuras de anillo aromático, tales como, a modo de ejemplo solamente, halógenos, deuterio y similares. También se describen compuestos inhibidores de HDAC descritos en el presente documento que son deuterados en sitios susceptibles a reacciones metabólicas.

Los compuestos descritos aquí incluyen compuestos marcados isotópicamente, que son idénticos a los citados en las diversas fórmulas y estructuras presentadas en este documento, pero por el hecho de que uno o más átomos están reemplazados por un átomo que tiene una masa atómica o número de masa diferente de la masa atómica o el número de masa usualmente encontrados en la naturaleza. Ejemplos de isótopos que se pueden incorporar en los presentes compuestos incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, flúor y cloro, tales como por ejemplo ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{35}S , ^{18}F , ^{36}Cl , respectivamente. Ciertos compuestos marcados isotópicamente descritos en el presente documento, por ejemplo aquellos en los que se incorporan isótopos radiactivos tales como ^3H y ^{14}C , son útiles en ensayos de distribución de tejido de fármaco y/o sustrato. Además, la sustitución con isótopos tales como el deuterio, es decir, ^2H , puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas que resultan de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, una vida media *in vivo* aumentada o requisitos de dosificación reducidos.

Formas y Fases

Los inhibidores de HDAC (Compuesto 1), incluyendo sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, están en diversas formas, incluyendo, pero sin limitarse a, fase amorfa, formas parcialmente cristalinas, formas cristalinas, formas molturadas y formas en nanopartículas. Las formas cristalinas se conocen como polimorfos. Los polimorfos incluyen las diferentes disposiciones de envasado de cristal de la misma composición elemental de un compuesto. Esta disposición puede afectar significativamente los parámetros fisicoquímicos, de formulación y procesamiento, así como la vida útil o la estabilidad de la sustancia y de los excipientes. Los polimorfos usualmente tienen diferentes patrones de difracción de rayos X, espectros infrarrojos, puntos de fusión, densidad, dureza, forma cristalina, propiedades ópticas y eléctricas, estabilidad y solubilidad. Diversos factores tales como el disolvente de recristalización, la velocidad de cristalización y la temperatura de almacenamiento hacen que una forma monocristalina domine. En un aspecto, se usa una forma cristalina de un inhibidor de HDAC (Compuesto 1) en las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento. En un aspecto, se usa una forma cristalina de la sal de HCl del Compuesto 1 en las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento. En un aspecto, el Compuesto 1 amorfo se usa en las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento. En un aspecto, la sal de HCl amorfa del Compuesto 1 se usa en la composición farmacéutica descrita en el presente documento.

Terminología

La "biodisponibilidad" se refiere al porcentaje del peso de un inhibidor de HDAC (Compuesto 1), o una sal farmacéuticamente aceptable, dosificada que se administra en la circulación general del animal o ser humano en

estudio. La exposición total ($AUC_{(0-\infty)}$) de un fármaco cuando se administra por vía intravenosa se define generalmente como 100% biodisponible (F%). La "biodisponibilidad oral" se refiere a la medida en que un inhibidor de HDAC (Compuesto 1), o una sal farmacéuticamente aceptable, se absorbe en la circulación general cuando la composición farmacéutica se toma por vía oral en comparación con la inyección intravenosa.

- 5 "Concentración en plasma en sangre" se refiere a la concentración de un inhibidor de HDAC (Compuesto 1), o una sal farmacéuticamente aceptable, en el componente de plasma de la sangre de un sujeto. Se entiende que la concentración en plasma de un inhibidor de HDAC (Compuesto 1), o una sal farmacéuticamente aceptable, puede variar significativamente entre sujetos, debido a la variabilidad con respecto al metabolismo y/o interacciones con otros agentes terapéuticos. En un aspecto, la concentración en plasma sanguíneo de un inhibidor de HDAC (Compuesto 1), o una sal farmacéuticamente aceptable, varía de sujeto a sujeto. Del mismo modo, los valores como la concentración plasmática máxima (C_{max}) o el tiempo para alcanzar la concentración plasmática máxima (T_{max}) o el área total bajo la curva de tiempo de concentración plasmática ($AUC_{(0-\infty)}$) varían de un sujeto a otro. Debido a esta variabilidad, en una realización, la cantidad necesaria para constituir una "cantidad terapéuticamente eficaz" de un inhibidor de HDAC (Compuesto 1), o una sal farmacéuticamente aceptable, varía de sujeto a sujeto.
- 10
- 15 Las "concentraciones plasmáticas efectivas" de un inhibidor de HDAC se refieren a cantidades del inhibidor de HDAC en el plasma que dan lugar a niveles de exposición que son eficaces para tratar un cáncer.

La "absorción de fármaco" o "absorción" se refiere típicamente al proceso de movimiento del fármaco desde el sitio de administración de un fármaco a través de una barrera a un vaso sanguíneo o al sitio de acción, por ejemplo, un fármaco que se mueve desde el tracto gastrointestinal a la vena porta o el sistema linfático.

- 20 Una "concentración sérica medible" o "concentración plasmática medible" describe la concentración en suero sanguíneo o plasma sanguíneo, típicamente medido en mg, μ g o ng de agente terapéutico por ml, dl, o l de suero sanguíneo, absorbida en la corriente sanguínea después de la administración. Como se usan en este documento, las concentraciones medibles de plasma se miden típicamente en ng/ml o μ g/ml.

- 25 "Farmacodinámica" se refiere a los factores que determinan la respuesta biológica observada en relación con la concentración de fármaco en un sitio de acción.

"Farmacocinética" se refiere a los factores que determinan el logro y el mantenimiento de la concentración apropiada de fármaco en un sitio de acción.

Composiciones Farmacéuticas

- 30 En una realización, las composiciones farmacéuticas orales se formulan de una manera convencional usando uno o más vehículos fisiológicamente aceptables (es decir, ingredientes inactivos) que comprenden excipientes y auxiliares que facilitan el procesamiento de los compuestos activos en preparaciones que se usan farmacéuticamente. Las técnicas, vehículos y excipientes adecuados incluyen los que se encuentran en, por ejemplo, Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Nineteenth Ed (Easton, Pa: Mack Publishing Company, 1995); Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pensilvania 1975; Liberman, H.A. and Lachman, L., Eds., Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Decker, Nueva York, N.Y., 1980; y Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Seventh Ed. (Lippincott Williams y Wilkins, 1999).
- 35

- 40 El término "composición farmacéutica" se refiere a una mezcla de un agente activo (o ingrediente) con otros componentes químicos inactivos, tales como vehículos, estabilizadores, diluyentes, agentes dispersantes, agentes de suspensión, agentes espesantes, recubrimientos y/o excipientes. La composición farmacéutica facilita la administración del compuesto a un humano. En un aspecto, el agente activo es un inhibidor de HDAC (Compuesto 1). En un aspecto, el agente activo es la sal de HCl del Compuesto 1.

"Liberación controlada" tal como se utiliza en el presente documento se refiere a cualquier perfil de liberación que no sea liberación totalmente inmediata.

- 45 Para la administración oral, se formula un inhibidor de HDAC (Compuesto 1), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tal como la sal de HCl, combinando el compuesto activo con vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables. Tales portadores permiten que un inhibidor de HDAC (Compuesto 1), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se formule como tabletas, polvos, píldoras, cápsulas y similares, para la ingestión oral por un paciente que va a ser tratado.

- 50 Las composiciones farmacéuticas incluirán al menos un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable y el inhibidor de HDAC (Compuesto 1), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como ingrediente activo.

En otras realizaciones, las composiciones farmacéuticas incluyen al menos un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable y el inhibidor de HDAC, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con bendamustina.

Las formulaciones de dosificación sólidas orales descritas aquí incluyen partículas del inhibidor de HDAC (Compuesto 1), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que existe en forma cristalina, fase amorfa, forma semicristalina, fase semiamorfa, o mezclas de las mismas.

- 5 Las composiciones farmacéuticas descritas en la presente invención están en forma de una forma de dosificación sólida oral. Las formas de dosificación sólidas orales incluyen: tabletas, píldoras, cápsulas, polvos, minitabledas, partículas, perlas, gránulos y similares.

- 10 Las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento incluyen el inhibidor de HDAC (Compuesto 1), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y uno o más de los siguientes: (a) aglutinantes; (b) recubrimientos; (c) desintegrantes; (d) cargas (diluyentes); (e) lubricantes; (f) deslizantes (potenciadores de flujo); (g) auxiliares de compresión; (h) colores; (i) edulcorantes; (j) conservantes; (k) agentes suspensores/dispersantes; (l) formadores de película/recubrimientos; (m) sabores; (n) tintas de impresión; (o) agentes gelificantes; (p) un segundo agente terapéuticamente activo.

- 15 Las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento incluyen uno o más de los siguientes, además del inhibidor de HDAC (Compuesto 1), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos: (a) estearato de magnesio; (b) lactosa; (c) celulosa microcristalina; (d) celulosa microcristalina silicificada; (e) manitol; (f) almidón (maíz); (g) dióxido de silicio; (h) dióxido de titanio; (i) ácido esteárico; (j) glicolato de almidón; (k) gelatina; (l) talco; (m) sacarosa; (n) aspartamo; (o) estearato de calcio; (p) povidona; (q) almidón pregelatinizado; (r) hidroxipropilmetilcelulosa; (s) productos OPA (recubrimientos y tintas); (t) croscarmelosa; (u) hidroxipropilcelulosa; (v) etilcelulosa; (w) fosfato de calcio (dibásico); (x) crospovidona; (y) shellac (y glaseado); (z) carbonato de sodio.

- 20 También se proporcionan en la presente invención composiciones farmacéuticas que comprenden un ingrediente activo, o una sal, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, en un vehículo, transportador, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable, o una mezcla de los mismos; y uno o más excipientes controladores de liberación como se describe en el presente documento. Los vehículos de dosificación de liberación modificada adecuados incluyen, pero no se limitan a, dispositivos de matriz hidrófilos o hidrófobos, recubrimientos de
25 capa de separación hidrosolubles, recubrimientos entéricos, dispositivos osmóticos, dispositivos de partículas múltiples y combinaciones de los mismos. Las composiciones farmacéuticas también pueden comprender excipientes que no controlan la liberación.

- 30 En la presente invención se proporcionan composiciones farmacéuticas en formas de dosificación recubiertas con película, que comprenden una combinación de un ingrediente activo, o una sal, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo; y uno o más excipientes de formación de tabletas para formar un núcleo de tableta usando procesos de formación de tabletas convencionales y posteriormente recubriendo el núcleo. Los núcleos de las tabletas se pueden producir utilizando métodos de granulación convencionales, por ejemplo granulación en húmedo o en seco, con trituración opcional de los gránulos y con subsiguiente compresión y recubrimiento. Los métodos de granulación se describen, por ejemplo, en Voigt, páginas 156-69.

- 35 Los excipientes adecuados para la producción de gránulos son, por ejemplo, cargas pulverulentas que tienen opcionalmente propiedades de acondicionamiento de flujo, por ejemplo talco, dióxido de silicio, por ejemplo ácido silícico anhídrido amorfo sintético del tipo Syloid® (Grace), por ejemplo SYLOID 244 FP, celulosa microcristalina, por ejemplo del tipo Avicel® (FMC Corp.), por ejemplo de los tipos AVICEL PH101, 102, 105, RC581 o RC 591, del tipo Emccel® (Mendell Corp.) o Elcema® (Degussa); carbohidratos tales como azúcares, alcoholes de azúcar, almidones o derivados de almidón, por ejemplo lactosa, dextrosa, sacarosa, glucosa, sorbitol, manitol, xilitol, almidón de patata, almidón de maíz, almidón de arroz, almidón de trigo o amilopectina, fosfato tricálcico, fosfato de hidrógeno cálcico o trisilicato de magnesio; aglutinantes, tales como gelatina, tragacanto, agar, ácido algínico, éteres de celulosa, por ejemplo metilcelulosa, carboximetilcelulosa o hidroxipropilmetilcelulosa, polietilenglicoles u homopolímeros de óxido de etileno, especialmente con un grado de polimerización de aproximadamente 2.0×10^3 a 1.0×10^5 y un peso molecular aproximado de aproximadamente 1.0×10^5 a 5.0×10^6 , por ejemplo excipientes conocidos con el nombre Polyox® (Union Carbide), polivinilpirrolidona o povidonas, teniendo especialmente un peso molecular medio de aproximadamente 1000 y un grado de polimerización aproximadamente desde alrededor de 500 a aproximadamente 2500, y también agar o gelatina; sustancias tensioactivas, por ejemplo tensioactivos aniónicos del tipo alquilsulfato, por ejemplo n-dodecilsulfato de sodio, potasio o magnesio, sulfato de n-tetradecilo, sulfato de n-hexadecilo o sulfato de n-octadecilo del tipo alquilsulfato, por ejemplo sulfato de n-dodeciloxietilo de sodio, potasio o magnesio, sulfato de n-tetradeciloxietilo, sulfato de n-hexadeciloxietilo o sulfato de n-octadeciloxietilo, o de tipo alcanosulfonato, por ejemplo n-dodecanosulfonato de sodio, potasio o magnesio, n-tetradecanosulfonato, n-hexadecanosulfonato o n-octadecanosulfonato, o tensioactivos no iónicos del tipo éster polihidroxílico de ácidos grasos, tales como monolaurato, monooleato, monoestearato o monopalmitato de sorbitano, triestearato o trioleato de sorbitano, aductos de polioxietileno de ésteres de polihidroxialquilo de ácidos grasos, tales como monolaurato de polioxietilensorbitano, monooleato, monoestearato, monopalmitato, triestearato o trioleato, ésteres de ácidos grasos de polietilenglicol, tales como estearato de polioxietilo, estearato de polietilenglicol 400, estearato de polietilenglicol 2000, especialmente copolímeros de bloque de óxido de etileno/óxido de propileno del tipo Pluronic® (BWC) o Synperonic® (ICI).

- 60 También se proporcionan aquí composiciones farmacéuticas en formas de dosificación recubiertas entéricas, que

comprenden una combinación de un ingrediente activo, o una sal, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo; y uno o más excipientes controladores de liberación para uso en una forma de dosificación recubierta entérica. Las composiciones farmacéuticas también pueden comprender excipientes que no controlan la liberación.

Además, se proporcionan composiciones farmacéuticas en una forma de dosificación que tiene un componente de liberación instantánea y al menos un componente de liberación retardada y es capaz de proporcionar una liberación discontinua del compuesto en la forma de al menos dos pulsos consecutivos separados en el tiempo desde 0.5 horas hasta 8 horas. Las composiciones farmacéuticas comprenden una combinación de un ingrediente activo y uno o más excipientes que controlan y no controlan la liberación, tales como los excipientes adecuados para una membrana semipermeable interrumpible y como sustancias hinchables.

Se proporcionan aquí también composiciones farmacéuticas en una forma de dosificación para administración oral a un sujeto, que comprende una combinación de un ingrediente activo, o una sal, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo; y uno o más excipientes o vehículos farmacéuticamente aceptables, encerrados en una capa reactiva intermedia que comprende un material estratificado polimérico resistente al jugo gástrico parcialmente neutralizado con álcali y que tiene capacidad de intercambio catiónico y una capa externa resistente al jugo gástrico.

En la presente invención se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden un ingrediente activo, en forma de gránulos con cubierta entérica, como cápsulas de liberación retardada para administración oral.

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente invención pueden proporcionarse en formas de dosificación unitaria o formas de dosificación múltiple. Las formas de dosificación unitaria, tal como se usan en el presente documento, se refieren a unidades físicamente discretas adecuadas para administración a sujetos humanos y animales y se envasan individualmente como se conoce en la técnica. Cada dosis unitaria contiene una cantidad predeterminada de ingredientes activos suficiente para producir el efecto terapéutico deseado, en asociación con los vehículos o excipientes farmacéuticos requeridos. Ejemplos de formas de dosificación unitaria incluyen tabletas y cápsulas envasados individualmente. Las formas de dosificación unitarias se pueden administrar en fracciones o múltiplos de las mismas. Una forma de dosificación múltiple es una pluralidad de formas de dosificación unitarias idénticas envasadas en un solo recipiente para administrarse en forma de dosificación unitaria segregada. Ejemplos de formas de dosificación múltiple incluyen botellas de tabletas o cápsulas.

Las formas de dosificación farmacéuticas se pueden formular en una variedad de métodos y pueden proporcionar una variedad de perfiles de liberación de fármacos, incluyendo liberación inmediata, liberación sostenida y liberación retardada. En algunos casos, puede ser deseable evitar la liberación del fármaco después de la administración del fármaco hasta que transcurra cierto tiempo (es decir, liberación temporizada), para proporcionar una liberación sustancialmente continua durante un período de tiempo predeterminado (es decir, liberación sostenida) o para proporcionar liberación inmediatamente después de la administración del fármaco (es decir, liberación inmediata).

Las formulaciones orales que incluyen un inhibidor de HDAC (Compuesto 1), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se presentan en forma de: tabletas, cápsulas, píldoras, pellas, gránulos, granulados, polvos a granel. Las cápsulas incluyen mezclas de los compuestos activos con cargas inertes y/o diluyentes tales como almidones farmacéuticamente aceptables (por ejemplo, almidón de maíz, patata o tapioca), azúcares, agentes edulcorantes artificiales, celulosas en polvo tales como celulosas cristalinas y microcristalinas, harinas, gelatinas, gomas, etc. Las formulaciones de tabletas se preparan mediante métodos convencionales de compresión, granulación en húmedo o granulación en seco y utilizan diluyentes, agentes aglutinantes, lubricantes, desintegrantes, agentes modificadores de superficie (incluyendo agentes tensioactivos), agentes de suspensión o estabilización, farmacéuticamente aceptables, incluyendo, pero sin limitarse a, estearato de magnesio, ácido esteárico, talco, laurilsulfato sódico, celulosa microcristalina, carboximetilcelulosa cálcica, polivinilpirrolidona, gelatina, ácido alginico, goma de acacia, goma de xantano, citrato sódico, silicatos complejos, carbonato de calcio, glicina, dextrina, sacarosa, sorbitol, fosfato dicálcico, sulfato de calcio, lactosa, caolín, manitol, cloruro de sodio, talco, almidones y azúcar en polvo. En algunas realizaciones son agentes modificadores de superficie que incluyen agentes modificadores de la superficie no iónicos y aniónicos. Por ejemplo, los agentes modificadores de superficie incluyen, pero no se limitan a, poloxámero 188, cloruro de benzalconio, estearato de calcio, alcohol cetosteárilico, cera emulsionante de cetomacrogol, ésteres de sorbitán, dióxido de silicio coloidal, fosfatos, dodecilsulfato de sodio, silicato de magnesio y aluminio y trietanolamina.

En un aspecto, las formulaciones orales descritas en el presente documento utilizan formulaciones estándar de retardo o liberación en el tiempo para alterar la absorción de los compuestos activos.

Los aglutinantes o granuladores imparten cohesión a una tableta para asegurar que la tableta permanezca intacta después de la compresión. Los aglutinantes o granuladores adecuados incluyen, pero no se limitan a, almidones, tales como almidón de maíz, almidón de patata, y almidón pregelatinizado (por ejemplo, almidón 1500); gelatina; azúcares, tales como sacarosa, glucosa, dextrosa, melaza y lactosa; gomas naturales y sintéticas, tales como acacia, ácido alginico, alginatos, extracto de musgo irlandés, goma de Panwar, goma de ghatti, mucílago de cáscaras de isabgol, carboximetilcelulosa, metilcelulosa, polivinilpirrolidona (PVP), Veegum, arabogalactano de

- alerce, tragacanto en polvo, y goma guar; celulosas, tales como etilcelulosa, acetato de celulosa, carboximetilcelulosa de calcio, carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, hidroxietilcelulosa (HEC), hidroxipropilcelulosa (HPC), hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC); celulosas microcristalinas, tales como AVICEL®-PH-101, AVICEL®-PH-103, AVICEL® RC-581, AVICEL®-PH-105 (FMC Corp., Marcus Hook, PA); y sus mezclas. Cargas adecuadas incluyen, pero no se limitan a, talco, carbonato de calcio, celulosa microcristalina, celulosa en polvo, dextratos, caolín, manitol, ácido silícico, sorbitol, almidón, almidón pregelatinizado y mezclas de los mismos. Los niveles de aglutinante son de aproximadamente 50% a aproximadamente 99% en peso en las composiciones farmacéuticas proporcionadas en el presente documento.
- Los diluyentes adecuados incluyen, pero no se limitan a, fosfato dicálcico, sulfato de calcio, lactosa, sorbitol, sacarosa, inositol, celulosa, caolín, manitol, cloruro de sodio, almidón seco y azúcar en polvo.
- Disgregantes adecuados incluyen, pero no se limitan a, agar; bentonita; celulosas, tales como metilcelulosa y carboximetilcelulosa; productos de madera; esponja natural; resinas de intercambio catiónico; ácido algínico; gomas, tales como goma guar y Veegum HV; pulpa cítrica; celulosas reticuladas, tales como croscarmelosa; polímeros reticulados, tales como crospovidona; almidones reticulados; carbonato de calcio; celulosa microcristalina, tal como glicolato de almidón sódico; polacrilina potasio; almidones, tales como almidón de maíz, almidón de patata, almidón de tapioca y almidón pregelatinizado; arcillas; ligninas; y sus mezclas. La cantidad de desintegrante en las composiciones farmacéuticas proporcionadas aquí varía según el tipo de formulación, y es fácilmente discernible para los expertos en la técnica. En un aspecto, las composiciones farmacéuticas proporcionadas en el presente documento incluyen de aproximadamente 0.5 a aproximadamente 15% o de aproximadamente 1 a aproximadamente 5% en peso de un desintegrante.
- Los lubricantes adecuados incluyen, pero no se limitan a, estearato de calcio; estearato de magnesio; aceite mineral; aceite mineral ligero; glicerina; sorbitol; manitol; glicoles, tales como behenato de glicerol y polietilenglicol (PEG); ácido esteárico; lauril sulfato de sodio; talco; aceite vegetal hidrogenado, incluyendo aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón, aceite de girasol, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de soja; estearato de zinc; oleato de etilo; laurato de etilo; agar; almidón; licopodio; sílice o geles de sílice, tales como AEROSIL® 200 (W.R. Grace Co., Baltimore, MD) y CAB-O-SIL® (Cabot Co. de Boston, MA); y sus mezclas. En un aspecto, las composiciones farmacéuticas proporcionadas aquí incluyen de aproximadamente 0.1 a aproximadamente 5% en peso de un lubricante.
- Los deslizantes adecuados incluyen dióxido de silicio coloidal, CAB-O-SIL® (Cabot Co. de Boston, MA) y talco sin amianto. Los agentes colorantes incluyen cualquiera de los colorantes FD&C aprobados, certificados y solubles en agua, y tintes FD&C insolubles en agua suspendidos sobre hidrato de alúmina, y lacas colorantes y mezclas de los mismos. Una laca de color es la combinación por adsorción de un colorante soluble en agua a un óxido hidratado de un metal pesado, dando como resultado una forma insoluble del colorante.
- Debe entenderse que muchos vehículos y excipientes pueden desempeñar varias funciones, incluso dentro de la misma formulación.
- En otras realizaciones, las composiciones farmacéuticas proporcionadas en el presente documento pueden proporcionarse como tabletas comprimidas, triturados de tabletas, tabletas de disolución rápida, tabletas comprimidas múltiples, tabletas de recubrimiento entérico, recubiertas con azúcar o tabletas recubiertas con película.
- Los recubrimientos entéricos son recubrimientos que resisten la acción del ácido estomacal pero se disuelven o se desintegran en el intestino.
- En un aspecto, la forma de dosificación sólida oral descrita en el presente documento incluye un recubrimiento entérico. Los recubrimientos entéricos incluyen uno o más de los siguientes: acetato ftalato de celulosa; copolímeros de acrilato de metilo y ácido metacrílico; succinato de acetato de celulosa; ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa; hidroxipropil metil celulosa acetato succinato (hipromelosa acetato succinato); acetato ftalato de polivinilo (PVAP); copolímeros de metacrilato de metilo y ácido metacrílico; copolímeros de ácido metacrílico, acetato de celulosa (y su versión de succinato y ftalato); copolímeros de ácido maleico de estireno; copolímero de ácido polimetacrílico/ácido acrílico; ftalato de hidroxietil etil celulosa; succinato de acetato de hidroxipropilmetilcelulosa; acetato de celulosa tetrahidroftalato; resina acrílica; shellac.
- Un recubrimiento entérico es un recubrimiento puesto en una tableta, píldora, cápsula, pella, perla, gránulo, partícula, etc. de modo que no se disuelva hasta que llegue al intestino delgado.
- Las tabletas recubiertas de azúcar son tabletas comprimidas rodeadas por un recubrimiento de azúcar, que puede ser beneficioso para cubrir los sabores y olores desagradables y para proteger las tabletas de la oxidación.
- Las tabletas recubiertas con película son tabletas comprimidas que están cubiertas con una capa delgada o una película de un material soluble en agua. Los recubrimientos de película incluyen, pero no se limitan a, hidroxietilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, polietilenglicol 4000 y acetato ftalato de celulosa. El recubrimiento de película imparte las mismas características generales que el recubrimiento de azúcar. Múltiples tabletas comprimidas son tabletas comprimidas hechas por más de un ciclo de compresión, incluyendo tabletas

estratificadas, y tabletas recubiertas por presión o secos.

Las formas de dosificación de tabletas pueden prepararse a partir del ingrediente activo en forma pulverulenta, cristalina o granular, solas o en combinación con uno o más vehículos o excipientes descritos en la presente, incluyendo aglutinantes, desintegrantes, polímeros de liberación controlada, lubricantes, diluyentes, y/o colorantes. Los agentes aromatizantes y edulcorantes son especialmente útiles en la formación de tabletas masticables y tabletas bucales.

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente invención pueden proporcionarse como cápsulas blandas o duras, que pueden fabricarse a partir de gelatina, metilcelulosa, almidón o alginato cálcico. La cápsula de gelatina dura, también conocida como cápsula rellena de polvo seco (DFC), consta de dos secciones, una deslizándose sobre la otra, encerrando así completamente el ingrediente activo. La cápsula elástica blanda (SEC) es una cáscara globular blanda, tal como una cáscara de gelatina, que es plastificada por la adición de glicerina, sorbitol o un poliol similar. Las cápsulas también pueden recubrirse como es conocido por los expertos en la técnica con el fin de modificar o mantener la disolución del ingrediente activo.

El colorante y los agentes aromatizantes se pueden usar en todas las formas de dosificación anteriores.

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente invención pueden formularse como formas de dosificación de liberación inmediata o modificada, incluyendo formas de liberación retardada, sostenida, pulsada, controlada, dirigida y programada.

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en el presente documento están a manera de formas de dosificación de liberación inmediata o modificada, incluyendo formas de liberación retardada, sostenida, pulsada, controlada, dirigida y programada.

Liberación controlada

En un aspecto, las composiciones farmacéuticas proporcionadas en el presente documento están en forma de una forma de dosificación de liberación controlada. Tal como se utiliza en el presente documento, el término "liberación controlada" se refiere a una forma de dosificación en la que la velocidad o lugar de liberación del ingrediente o ingredientes activos es diferente de la de una forma de dosificación inmediata cuando se administra oralmente. Las formas de dosificación de liberación controlada incluyen liberación retardada, extendida, prolongada, sostenida, pulsátil, modificada, dirigida y programada. Las composiciones farmacéuticas en formas de dosificación de liberación controlada se preparan usando una variedad de dispositivos de liberación modificada y métodos conocidos por los expertos en la técnica, incluyendo, pero no limitados a, dispositivos de liberación controlada de matriz, dispositivos de liberación controlada osmótica, dispositivos de liberación controlada en multipartículas, resinas de intercambio, recubrimientos entéricos, recubrimientos multicapa y combinaciones de los mismos. La velocidad de liberación de los ingredientes activos también se puede modificar variando los tamaños de partícula.

Las formulaciones de dosificación oral sólidas farmacéuticas que incluyen las formulaciones descritas en el presente documento, que incluyen un inhibidor de HDAC (Compuesto 1), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se formulan para proporcionar una liberación controlada del inhibidor de HDAC (Compuesto 1) de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En contraste con las composiciones de liberación inmediata, las composiciones de liberación controlada permiten el suministro de un agente a un humano durante un período de tiempo prolongado de acuerdo con un perfil predeterminado. Dichas velocidades de liberación pueden proporcionar niveles terapéuticamente eficaces de agente durante un período de tiempo prolongado y, de este modo, proporcionar un período más largo de respuesta farmacológica. Dichos períodos de respuesta más largos proporcionan muchos beneficios inherentes que no se consiguen con las correspondientes preparaciones de liberación inmediata de acción corta. En un aspecto, las composiciones de liberación controlada de un inhibidor de HDAC (Compuesto 1), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, proporcionan niveles terapéuticamente eficaces del inhibidor de HDAC (Compuesto 1) durante un período de tiempo prolongado y, de este modo, proporcionan un período más largo de respuesta farmacológica.

En algunas realizaciones, las formas de dosificación sólidas descritas en el presente documento pueden formularse como formas de dosificación oral de liberación retardada con recubrimiento entérico, es decir, como una forma de dosificación oral de una composición farmacéutica como se describe aquí que utiliza un recubrimiento entérico para afectar la liberación en el intestino delgado del tracto gastrointestinal. La forma de dosificación con recubrimiento entérico es una tableta/molde comprimido o moldeado o extruido (recubierto o no recubierto) que contiene gránulos, polvo, gránulos, perlas o partículas del ingrediente activo y/u otros componentes de la composición, los cuales están recubiertos o no. En un aspecto, la forma de dosificación oral de recubrimiento entérico puede ser una cápsula (recubierta o sin recubrir) que contenga pellas, perlas o gránulos del portador sólido o de la composición, los cuales están recubiertos o no.

El término "liberación retardada", tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a la liberación de manera que la liberación puede llevarse a cabo en algún lugar generalmente predecible en el tracto intestinal más distal de lo que se hubiera logrado si no hubiera habido alteraciones de liberación retardada. En algunas realizaciones, el

método para el retardo de la liberación es el recubrimiento. Cualquier recubrimiento debe aplicarse a un espesor suficiente de modo que el recubrimiento entero no se disuelva en los fluidos gastrointestinales a pH por debajo de aproximadamente 5, pero se disuelve a un pH de aproximadamente 5 y superior. Se espera que cualquier polímero aniónico que presente un perfil de solubilidad dependiente del pH pueda utilizarse como recubrimiento entérico en la práctica de la presente invención para lograr la administración al tracto gastrointestinal inferior. En algunas realizaciones, los polímeros para uso en la presente invención son polímeros carboxílicos aniónicos. En otras realizaciones, los polímeros y mezclas compatibles de los mismos, y algunas de sus propiedades, incluyen, pero no se limitan a:

Shellac, también llamada laca purificada. Este recubrimiento se disuelve en medios de pH > 7;

Polímeros acrílicos. El rendimiento de los polímeros acrílicos (principalmente su solubilidad en fluidos biológicos) puede variar en función del grado y tipo de sustitución. Ejemplos de polímeros acrílicos adecuados incluyen copolímeros de ácido metacrílico y copolímeros de metacrilato de amonio. Las series Eudragit E, L, R, S, RL, RS y NE (Rohm Pharma) están disponibles como solubilizadas en disolvente orgánico, dispersión acuosa o polvos secos. Las series Eudragit RL, NE y RS son insolubles en el tracto gastrointestinal, pero son permeables y se usan principalmente para la focalización del colon. La Eudragit serie E se disuelve en el estómago. Las series Eudragit L, L-30D y S son insolubles en el estómago y se disuelven en el intestino;

Derivados de celulosa. Ejemplos de derivados de celulosa adecuados son: etil celulosa; mezclas de reacción de ésteres de acetato parcial de celulosa con anhídrido ftálico. El rendimiento puede variar en función del grado y el tipo de sustitución. El acetato ftalato de celulosa (CAP) se disuelve en pH >6. Aquateric (FMC) es un sistema de base acuosa y es un CAP secado por pulverización pseudolátex con partículas <1 µm. Otros componentes en Aquateric pueden incluir pluronics, Tweens y monoglicéridos acetilados. Otros derivados de celulosa adecuados incluyen: acetato trimelitato de celulosa (Eastman); metilcelulosa (Pharmacoat, Methocel); ftalato de hidroxipropilmetil celulosa (HPMCP); succinato de hidroxipropilmetil celulosa (HPMCS); y succinato de acetato de hidroxipropilmetilcelulosa (por ejemplo, AQOAT (Shin Etsu)). El rendimiento puede variar en función del grado y el tipo de sustitución. Por ejemplo, HPMCP tales como grados HP-50, HP-55, HP-55S, HP-55F son adecuados. El rendimiento puede variar en función del grado y el tipo de sustitución. Por ejemplo, los grados adecuados de succinato de acetato de hidroxipropilmetilcelulosa incluyen, pero no se limitan a, AS-LG (LF), que se disuelve a pH 5, AS-MG (MF), que se disuelve a pH 5.5 y AS-HG (HF), que se disuelve a pH más alto. Estos polímeros se ofrecen en forma de gránulos, o como polvos finos para dispersiones acuosas;

El ftalato acetato de polivinilo (PVAP). PVAP se disuelve en pH >5, y es mucho menos permeable al vapor de agua y fluidos gástricos.

En algunas realizaciones, el recubrimiento puede, y normalmente contiene, un plastificante y posiblemente otros excipientes de recubrimiento tales como colorantes, talco y/o estearato de magnesio, que son bien conocidos en la técnica. Los plastificantes adecuados incluyen citrato de trietilo (Citroflex 2), triacetina (triacetato de glicerilo), citrato de acetiltriethyl (Citroflex A2), Carbowax 400 (polietilenglicol 400), ftalato de dietilo, citrato de tributilo, monoglicéridos acetilados, glicerol, ésteres de ácidos grasos, propilenglicol, y ftalato de dibutilo. En particular, los polímeros acrílicos carboxílicos aniónicos normalmente contienen 10-25% en peso de un plastificante, especialmente ftalato de dibutilo, polietilenglicol, citrato de trietilo y triacetina. Se emplean técnicas de recubrimiento convencionales tales como recubrimiento por pulverización o por cacerola para aplicar recubrimientos. El grosor del recubrimiento debe ser suficiente para asegurar que la forma de dosificación oral permanece intacta hasta que se alcance el sitio deseado de administración tópica en el tracto intestinal.

A los recubrimientos pueden añadirse colorantes, desengrasantes, surfactantes, agentes antiespumantes, lubricantes (por ejemplo, cera de carnuba o PEG) además de plastificantes para solubilizar o dispersar el material de recubrimiento y para mejorar el rendimiento del recubrimiento y el producto recubierto.

Un copolímero metacrílico particularmente adecuado es Eudragit L®, particularmente L-30D® y Eudragit 100-55®, fabricado por Rohm Pharma, Alemania. En Eudragit L-30D®, la relación de grupos carboxilo libres a grupos éster es aproximadamente 1:1. Además, se sabe que el copolímero es insoluble en fluidos gastrointestinales que tienen un pH por debajo de 5.5, generalmente 1.5-5.5, es decir, el pH generalmente presente en el fluido del tracto gastrointestinal superior, pero fácilmente soluble o parcialmente soluble a un pH por encima de 5.5, esto es los valores de pH presentes en el intestino delgado.

En algunas realizaciones, los materiales incluyen shellac, polímeros acrílicos, derivados celulósicos, acetato ftalato de polivinilo y mezclas de los mismos. En otras realizaciones, los materiales incluyen Eudragit® serie E, L, RL, RS, NE, L, L300, S, 100-55, acetato ftalato de celulosa, Aquateric, acetato trimelitato de celulosa, etilcelulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, acetato succinato de hidroxipropil metilcelulosa, acetato ftalato de polivinilo y Cotteric.

Para algunos tipos de fármacos, se prefiere liberar el fármaco en "pulsos", en el que una única forma de dosificación proporciona una dosis inicial de fármaco seguida por un intervalo libre de liberación, después de lo cual se libera una segunda dosis de fármaco, seguida de uno o más intervalos libres de liberación adicionales y "pulsos" de liberación del fármaco. Alternativamente, no se libera ningún fármaco durante un período de tiempo después de la

administración de la forma de dosificación, después de lo cual se libera una dosis de fármaco, seguido por uno o más intervalos libres de liberación adicionales y "pulsos" de liberación del fármaco.

El suministro de fármaco pulsátil es útil, por ejemplo, con agentes activos que tienen vida medias cortas se administran dos o tres veces al día, con agentes activos que se metabolizan extensivamente de forma presistémica y con agentes activos que deben mantener ciertos niveles de plasma con el fin de tener optimizados los efectos farmacodinámicos.

Una forma de dosificación pulsátil es capaz de proporcionar uno o más pulsos de liberación inmediata en puntos de tiempo predeterminados después de un tiempo de retardo controlado o en sitios específicos. Las formas de dosificación pulsátil que incluyen las formulaciones descritas aquí, que incluyen un inhibidor de HDAC (Compuesto 1), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra usando una variedad de formulaciones pulsátiles que se han descrito. Por ejemplo, tales formulaciones incluyen, pero no se limitan a las descritas en las Patentes de los Estados Unidos Nos. 5,011,692, 5,017,381, 5,229,135, 5,840,329, 4,871,549, 5,260,068, 5,260,069, 5,508,040, 5,567,441 y 5,837,284. En una realización, la forma de dosificación de liberación controlada es una forma de dosificación oral sólida de liberación pulsátil que incluye al menos dos grupos de partículas (es decir, multipartículas) que contienen cada una la formulación descrita en el presente documento. El primer grupo de partículas proporciona una dosis sustancialmente inmediata de un inhibidor de HDAC (Compuesto 1), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, después de la ingestión por un mamífero. El primer grupo de partículas puede estar sin recubrimiento o incluir un recubrimiento y/o sellante. El segundo grupo de partículas incluye partículas recubiertas, que incluye de aproximadamente 2% a aproximadamente 75%, preferiblemente de aproximadamente 2.5% a aproximadamente 70%, y más preferiblemente de aproximadamente 40% a aproximadamente 70%, en peso de la dosis total de un HDAC (Compuesto 1), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en dicha formulación, en mezcla con uno o más aglutinantes. El recubrimiento incluye un ingrediente farmacéuticamente aceptable en una cantidad suficiente para proporcionar un retraso de aproximadamente 2 horas a aproximadamente 7 horas después de la ingestión antes de la liberación de la segunda dosis. Los recubrimientos adecuados incluyen uno o más recubrimientos degradables diferencialmente, tales como, a modo de ejemplo solamente, recubrimientos sensibles al pH (recubrimientos entéricos) tales como resinas acrílicas (por ejemplo, Eudragit® EPO, Eudragit® L30D-55, Eudragit® FS 30D Eudragit® L100- 55, Eudragit® L100, Eudragit® S100, Eudragit® RD100, Eudragit® E100, Eudragit® L12.5, Eudragit® S12.5 y Eudragit® NE30D, Eudragit® NE 40D) ya sea solos o mezclados con derivados de celulosa, por ejemplo, etilcelulosa o recubrimientos no entéricos que tienen espesor variable para proporcionar una liberación diferencial de la formulación que incluye un inhibidor de HDAC (Compuesto 1), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Dispositivos de liberación controlada en multipartículas

En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento son dispositivos de liberación controlada en multipartículas, que incluyen una multiplicidad de partículas, gránulos o gránulos, que varían de aproximadamente 10 µm a aproximadamente 3 mm, aproximadamente 50 µm a aproximadamente 2.5 mm, o de aproximadamente 100 µm hasta aproximadamente 1 mm de diámetro. Tales multipartículas se preparan por granulación en húmedo, granulación en seco, extrusión/esferonización, compactación por rodillos, congelación por fusión, por pulverización de núcleos de semillas y combinaciones de los mismos. Véase, por ejemplo, Multiparticulate Oral Drug Delivery; Marcel Dekker: 1994; y Pharmaceutical Pelletization Technology; Marcel Dekker: 1989.

Otros excipientes o vehículos como se describen aquí se mezclan con las composiciones farmacéuticas para ayudar en el procesamiento y formación de las multipartículas. Las partículas resultantes pueden constituir por sí mismas el dispositivo en multipartículas o pueden recubrirse por diversos materiales formadores de película, tales como polímeros entéricos, polímeros hinchables en agua y solubles en agua. Las multipartículas pueden procesarse adicionalmente como una cápsula o una tableta.

El sistema de absorción de fármacos protectores intestinales (IPDAS) es una tecnología de tabletas en multipartículas que consiste en perlas de liberación controlada de alta densidad que se comprimen en una forma de tableta. Las perlas pueden fabricarse mediante técnicas tales como esferonización por extrusión y la liberación controlada puede conseguirse con el uso de diferentes sistemas poliméricos para recubrir las perlas resultantes. Alternativamente, el fármaco también puede recubrirse sobre un vehículo inerte tal como semillas no semejantes para producir multipartículas de liberación instantánea. La liberación controlada puede conseguirse mediante la formación de una membrana polimérica sobre estas multipartículas de liberación instantánea. Una vez ingerida una tableta IPDAS, en el estómago se desintegran y dispersan rápidamente las perlas que contienen el fármaco, que posteriormente pasan al duodeno y a lo largo del tracto gastrointestinal de una manera controlada y gradual, independientemente del estado de alimentación. La liberación del ingrediente activo a partir de las multipartículas se produce a través de un proceso de difusión ya sea a través de la membrana polimérica y/o de la micromatriz del polímero/ingrediente activo formado en las multipartículas extrudidas/esferonizadas. La protección intestinal de IPDAS es en virtud del carácter multipartícula de la formulación que asegura una dispersión amplia del fármaco en todo el tracto gastrointestinal.

El sistema de absorción oral de fármacos esférico (SODAS) es una tecnología de multipartículas que permite la

producción de formas de dosificación personalizadas y responde directamente a las necesidades individuales de fármacos candidatos. Puede proporcionar una serie de perfiles de liberación de fármacos adaptados que incluyen liberación inmediata de fármaco seguida por liberación sostenida para dar lugar a un comienzo rápido de acción que se mantiene durante al menos 12 horas. Alternativamente, se puede lograr el escenario opuesto cuando la liberación de fármaco se retrasa durante varias horas.

El sistema de absorción oral de fármacos programable (PRODAS) se presenta como una serie de minitablesas contenidas en cápsulas de gelatina dura. De este modo, combina los beneficios de la tecnología de tabletas dentro de una cápsula. Es posible incorporar muchos diferentes minitablesas, cada uno formulado individualmente y programado para liberar fármaco en diferentes sitios dentro del tracto gastrointestinal. Estas combinaciones pueden incluir liberación inmediata, liberación retardada, y/o minitablesas de liberación controlada. También es posible incorporar minitablesas de diferentes tamaños para que sea posible una alta carga de fármaco. Su tamaño varía generalmente de 1.5-4 mm de diámetro.

Muchos otros tipos de sistemas de liberación controlada conocidos por los expertos en la técnica y son adecuados para su uso con las formulaciones descritas en el presente documento. Ejemplos de tales sistemas de suministro incluyen, por ejemplo, sistemas basados en polímeros, tales como ácido poliláctico y poliglicólico, polianhídridos y policaprolactona; matrices porosas, sistemas basados en no polímeros que son lípidos, incluyendo esteroides, tales como colesterol, ésteres de colesterol y ácidos grasos, o grasas neutras, tales como mono-, di- y triglicéridos; sistemas de liberación de hidrogel; sistemas silásticos; sistemas basados en péptidos; recubrimientos de cera, formas de dosificación bioerosionables, tabletas comprimidas usando aglutinantes convencionales y similares. Véase, por ejemplo, Liberman y col., *Pharmaceutical Dosage Forms*, 2 Ed., Vol. 1, pp. 209-214 (1990); Singh et al., *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*, 2ª edición, páginas 751-753 (2002); Patentes de los Estados Unidos Nos. 4,327,725, 4,624,848, 4,968,509, 5,461,140, 5,456,923, 5,516,527, 5,622,721, 5,686,105, 5,700,410, 5,977,175, 6,465,014 y 6,932,983.

Dispositivos de liberación controlada por matriz

En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente invención están en una forma de dosificación de liberación modificada que se fabrica utilizando un dispositivo de liberación controlada de la matriz conocido por los expertos en la técnica (véase Takada et al en "Encyclopedia of Controlled Drug Delivery" Vol. 2, Mathiowitz ed., Wiley, 1999).

En una realización, las composiciones farmacéuticas proporcionadas en el presente documento en una forma de dosificación de liberación modificada se formulan utilizando un dispositivo de matriz erosionable, que es polímero soluble en agua, erosionable o soluble, incluyendo polímeros sintéticos y polímeros y derivados naturales, tales como polisacáridos y proteínas.

Los materiales útiles para formar una matriz erosionable incluyen, pero no se limitan a, quitina, quitosano, dextrano y pululano; goma de agar, goma arábica, goma karaya, goma de algarrobo, goma tragacanto, carragenanos, goma ghatti, goma guar, goma xantano y escleroglucano; almidones, tales como dextrina y maltodextrina; coloides hidrófilos, tales como pectina; fosfátidos, tales como lecitina; alginatos; propilenglicol alginato; gelatina; colágeno; y celulósicos; tales como etilcelulosa (EC), metiletilcelulosa (MEC), carboximetil celulosa (CMC), CMEC, hidroxietil celulosa (HEC), hidroxipropilcelulosa (HPC), acetato de celulosa (CA), propionato de celulosa (CP), butirato de celulosa (CB), butirato acetato de celulosa (CAB), CAP, CAT, hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), HPMCP, HPMCAS, acetato trimelitato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMCAT) y etilhidroxietilcelulosa (EHEC); polivinil pirrolidona; alcohol polivinílico; acetato de polivinilo; ésteres de ácidos grasos de glicerol; poliacrilamida; ácido poliacrílico; copolímeros de ácido etacrílico o ácido metacrílico (EUDRAGIT®, Rohm America, Inc., Piscataway, NJ); poli(2-hidroxietil-metacrílico); poliláctidos; copolímeros de ácido L-glutámico y etil-L-glutamato; copolímeros de ácido láctico-ácido glicólico degradables; ácido poli-D-(-)-3-hidroxibutírico; y otros derivados de ácido acrílico, tales como homopolímeros y copolímeros de metacrilato de butilo, metacrilato de metilo, metacrilato de etilo, acrilato de etilo, metacrilato de (2-dimetilaminoetilo) y cloruro de (metacrilato de trimetilaminoetilo).

En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas se formulan con un dispositivo de matriz no erosionable. Los ingredientes activos se disuelven o dispersan en una matriz inerte y se liberan principalmente por difusión a través de la matriz inerte una vez administrados. Los materiales adecuados para uso como un dispositivo de matriz no erosionable incluyen, pero no se limitan a, plásticos insolubles, tales como polietileno, polipropileno, polisisopreno, poliisobutileno, polibutadieno, polimetilmetacrilato, polibutylmetacrilato, polietileno clorado, cloruro de polivinilo, copolímeros de acrilato de metilo y metacrilato de metilo, copolímeros de etileno/acetato de vinilo, copolímeros de etileno/propileno, copolímeros de etileno/acrilato de etilo, copolímeros de cloruro de vinilo con acetato de vinilo, cloruro de vinilideno, etileno y propileno, cloruro de vinilideno, etileno y propileno, ionómero tereftalato de polietileno, caucho de butilo, cauchos de epíclorhidrina, copolímero de etileno/alcohol vinílico, terpolímero de etileno/acetato de vinilo/alcohol vinílico, y copolímero de etileno/viniloxietanol, cloruro de polivinilo, nylon plastificado, poli(tereftalato de etileno) plastificado, caucho natural, cauchos de silicona, polidimetilsiloxanos, copolímeros de carbonato de silicona y; polímeros hidrófilos, tales como etilcelulosa, acetato de celulosa, crospovidona, y acetato de polivinilo parcialmente hidrolizado reticulado; y compuestos grasos, tales como cera de carnauba, cera microcristalina y triglicéridos.

En un sistema de liberación controlada de matriz, la cinética de liberación deseada se puede controlar, por ejemplo, a través del tipo de polímero empleado, la viscosidad del polímero, los tamaños de partícula del polímero y/o el ingrediente o ingredientes activos, la relación de los ingrediente activos frente al polímero, y otros excipientes o vehículos en las composiciones.

- 5 En un aspecto, las formas de dosificación de liberación modificada se preparan por métodos conocidos por los expertos en la técnica, incluyendo compresión directa, granulación en seco o húmeda seguida de compresión, granulación en estado fundido seguida de compresión.

En algunas realizaciones, un sistema de liberación controlada de matriz incluye un recubrimiento entérico de manera que no se libera fármaco en el estómago.

10 Dispositivos de liberación controlada osmótica

- En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas proporcionadas en el presente documento en una forma de dosificación de liberación modificada se fabrican usando un dispositivo de liberación controlada osmótica, que incluye un sistema de una cámara, sistema de dos cámaras, tecnología de membrana asimétrica (AMT) y sistema de núcleo de extrusión (ECS). En general, dichos dispositivos tienen al menos dos componentes: (a) el núcleo que
15 contiene los ingredientes activos; y (b) una membrana semipermeable con al menos un orificio de suministro, que encapsula el núcleo. La membrana semipermeable controla la entrada de agua al núcleo desde un entorno acuoso de uso de manera que provoque la liberación del fármaco por extrusión a través de los puertos de suministro.

- Además de los ingredientes activos, el núcleo del dispositivo osmótico incluye opcionalmente un agente osmótico, que crea una fuerza motriz para el transporte del agua desde el entorno de uso en el núcleo del dispositivo. Una
20 clase de agentes osmóticos, polímeros hidrófilos hinchables en agua, que también se denominan "osmopolímeros" e "hidrogeles", incluyendo, pero no limitados a, polímeros acrílicos y vinílicos hidrófilos, polisacáridos tales como alginato de calcio, óxido de polietileno (PEO) polietilenglicol (PEG), polipropilenglicol (PPG), poli(metacrilato de 2-hidroxietilo), ácido poli(acrílico), ácido poli(metacrílico), polivinilpirrolidona (PVP), PVP reticulada, alcohol polivinílico (PVA), copolímeros PVA/PVP, copolímeros de PVA/PVP con monómeros hidrófobos tales como metacrilato de metilo y acetato de vinilo, poliuretanos hidrófilos que contienen grandes bloques PEO, croscarmelosa de sodio,
25 carragenano, hidroxietilcelulosa (HEC), hidroxipropilcelulosa (HPC), hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), carboximetilcelulosa CMC y carboxietilo, celulosa (CEC), alginato de sodio, policarbofil, gelatina, goma de xantano y glicolato de almidón de sodio.

- La otra clase de agentes osmóticos son los osmógenos, que son capaces de embeber agua para afectar un
30 gradiente de presión osmótica a través de la barrera del recubrimiento circundante. Los osmógenos adecuados incluyen, pero no se limitan a, sales inorgánicas, tales como sulfato de magnesio, cloruro de magnesio, cloruro de calcio, cloruro de sodio, cloruro de litio, sulfato de potasio, fosfatos de potasio, carbonato de sodio, sulfito de sodio, sulfato de litio, cloruro de potasio y sodio sulfato; azúcares, tales como dextrosa, fructosa, glucosa, inositol, lactosa, maltosa, manitol, rafinosa, sorbitol, sacarosa, trehalosa y xilitol; ácidos orgánicos, tales como ácido ascórbico, ácido benzoico, ácido fumárico, ácido cítrico, ácido maleico, ácido sebáico, ácido sórbico, ácido adípico, ácido etilénico,
35 ácido glutámico, ácido p-toluenosulfónico, ácido succínico y ácido tartárico; urea; y sus mezclas.

- Pueden emplearse agentes osmóticos de diferentes velocidades de disolución para influir en la rapidez con que los ingredientes activos se libera inicialmente de la forma de dosificación. Por ejemplo, pueden utilizarse azúcares amorfos, tales como Mannogeme EZ (SPI Pharma, Lewes, DE) para proporcionar un suministro más rápido durante
40 las primeras dos horas para producir rápidamente el efecto terapéutico deseado y liberar de forma gradual y continua la cantidad restante para mantener el nivel deseado de efecto terapéutico o profiláctico durante un período de tiempo prolongado. En este caso, los ingredientes activos se liberan a tal velocidad para reemplazar la cantidad del ingrediente activo metabolizado y excretado.

- El núcleo también puede incluir una amplia variedad de otros excipientes y vehículos como se describe en el presente documento para mejorar el rendimiento de la forma de dosificación o para promover la estabilidad o el procesamiento.

- Los materiales útiles para formar la membrana semipermeable incluyen diversos grados de acrílicos, vinilos, éteres, poliamidas, poliésteres y derivados celulósicos que son permeables al agua e insolubles en agua a pHs fisiológicamente relevantes o son susceptibles de ser transformados en insolubles en agua por alteración química,
50 tal como reticulación. Ejemplos de polímeros adecuados útiles para formar el recubrimiento incluyen acetato de celulosa plastificado, no plastificado y reforzado (AC), diacetato de celulosa, triacetato de celulosa, propionato de CA, nitrato de celulosa, butirato de acetato de celulosa (CAB), CA etilcarbamatato, CAP, CA metil carbamatato, succinato de CA, acetato trimelitato de celulosa (CAT), CA dimetilaminoacetato, CA etilcarbonato, CA cloroacetato, CA etil oxalato, CA metil sulfonato, CA butil sulfonato, CA p-toluenosulfonato, agar acetato, amilosa triacetato, beta glucano acetato, triacetato de beta glucano, acetaldehído acetato de dimetilo, triacetato de goma de algarrobo,
55 acetato de vinilo etileno hidroxilado, copolímeros de EC, PEG, PPG, PEG/PPG, PVP, HEC, HPC, CMC, CMEC, HPMC, HPMCP, HPMCAS, ácidos acrílicos y ésteres y ácidos poli(metacrílicos) y ésteres y copolímeros de los mismos, almidón, dextrano, dextrina, quitosano, colágeno, gelatina, polialquenos, poliéteres, polisulfonas,

polietersulfonas, poliestirenos, haluros de polivinilo, ésteres y éteres de polivinilo, ceras naturales y ceras sintéticas.

La membrana semipermeable puede ser también una membrana microporosa hidrófoba, en la que los poros se llenan sustancialmente con un gas y no se humedecen por el medio acuoso, sino que son permeables al vapor de agua, como se describe en la Patente de los Estados Unidos 5,798,119. Tal membrana hidrófoba pero permeable al vapor de agua está compuesta típicamente de polímeros hidrófobos tales como polialquenos, polietileno, polipropileno, politetrafluoroetileno, derivados de ácido poliacrílico, poliéteres, polisulfonas, polietersulfonas, poliestirenos, haluros de polivinilo, fluoruro de polivinilideno, ésteres y éteres de polivinilo, y ceras sintéticas.

Los puertos de suministro en la membrana semipermeable pueden formarse después del recubrimiento por perforación mecánica o por láser. Los orificios de suministro también pueden formarse *in situ* por erosión de un tapón de material soluble en agua o por rotura de una parte más delgada de la membrana sobre una indentación en el núcleo. Además, se pueden formar puertos de suministro durante el proceso de recubrimiento, como en el caso de recubrimientos de membrana asimétrica del tipo descrito en la Patente de los Estados Unidos Nos. 5,612,059 y 5,698,220.

La cantidad total de ingredientes activos liberado(s) y la velocidad de liberación pueden modularse sustancialmente a través del espesor y la porosidad de la membrana semipermeable, la composición del núcleo y el número, tamaño y posición de los puertos de entrega.

Las composiciones farmacéuticas en una forma de dosificación osmótica de liberación controlada pueden comprender adicionalmente excipientes o portadores convencionales adicionales como se describe aquí para promover el rendimiento o el procesamiento de la formulación.

Las formas de dosificación osmóticas de liberación controlada se pueden preparar de acuerdo con métodos y técnicas convencionales conocidas por los expertos en la técnica (véase Remington: The Science and Practice of Pharmacy, supra, Santus and Baker, J. Controlled Release 1995, 35, 1-21, Verma et al., Drug Development and Industrial Pharmacy 2000, 26, 695-708, Verma y col., J. Controlled Release 2002, 79, 7-27).

En otras realizaciones, las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente invención se formulan como forma de dosificación de liberación controlada de AMT, que comprende una membrana osmótica asimétrica que recubre un núcleo que comprende los ingredientes activos y otros excipientes o vehículos farmacéuticamente aceptables. Véase la Patente de los Estados Unidos N.º. 5,612,059 y el documento WO 2002/17918. Las formas de dosificación AMT de liberación controlada se pueden preparar de acuerdo con métodos y técnicas convencionales conocidos por los expertos en la técnica, incluyendo compresión directa, granulación en seco, granulación en húmedo y un método de recubrimiento por inmersión.

En ciertas realizaciones, las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente invención se formulan como forma de dosificación de liberación controlada de ESC, que comprende una membrana osmótica que recubre un núcleo que comprende el ingrediente o ingredientes activos, una hidroxietilcelulosa y otros excipientes o vehículos farmacéuticamente aceptables.

Tabletas multicapa

En un aspecto, la formulación de liberación controlada está en forma de una tableta multicapa. Las tabletas multicapa incluyen un núcleo inerte, sobre el cual se aplica una capa de fármaco (más los excipientes opcionales), seguido por un recubrimiento entérico. Se aplica una segunda capa de fármaco sobre el primer recubrimiento entérico seguido de un segundo recubrimiento entérico sobre la segunda capa de fármaco. Los recubrimientos entéricos deben asegurar que la liberación de fármaco de cada capa se separa en el tiempo en al menos 3-6 horas.

Liberación inmediata

En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas proporcionadas en el presente documento en una forma de dosificación de liberación inmediata son capaces de liberar no menos del 75% del ingrediente o combinación terapéuticamente activo y/o cumplir con los requisitos de desintegración o disolución para tabletas de liberación inmediata de los agentes terapéuticos o combinación particulares incluidos en el núcleo de la tableta, según se establece en USP XXII, 1990 (The United States Pharmacopeia.). Las composiciones farmacéuticas de liberación inmediata incluyen cápsulas, tabletas, soluciones orales, polvos, perlas, pellas, partículas y similares.

Administración parenteral

En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas proporcionadas en el presente documento pueden administrarse parenteralmente mediante inyección, infusión o implantación, para administración local o sistémica. La administración parenteral, tal como se usa en el presente documento, incluye administración intravenosa, intraarterial, intraperitoneal, intratecal, intraventricular, intrauretral, intraesternal, intracraneal, intramuscular, intrasnovial y subcutánea.

En otras realizaciones, las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente invención pueden

formularse en cualquier forma de dosificación que sea adecuada para administración parenteral, incluyendo soluciones, suspensiones, emulsiones, micelas, liposomas, microesferas, nanosistemas y formas sólidas adecuadas para soluciones o suspensiones en líquido antes de la inyección. Dichas formas de dosificación pueden prepararse de acuerdo con métodos convencionales conocidos por los expertos en la técnica de la ciencia farmacéutica (véase Remington: The Science and Practice of Pharmacy, supra).

Las composiciones farmacéuticas destinadas a administración parenteral pueden incluir uno o más vehículos y excipientes farmacéuticamente aceptables, incluyendo, pero sin limitación, vehículos acuosos, vehículos miscibles con agua, vehículos no acuosos, agentes antimicrobianos o conservantes contra el crecimiento de microorganismos, estabilizantes, potenciadores de la solubilidad, agentes isotónicos, agentes reguladores, antioxidantes, anestésicos locales, agentes de suspensión y dispersión, agentes humectantes o emulsionantes, agentes complejantes, agentes secuestrantes o quelantes, crioprotectores, lioprotectores, agentes espesantes, agentes de ajuste del pH y gases inertes.

Vehículos acuosos adecuados incluyen, pero sin limitación, agua, solución salina, solución salina fisiológica o solución salina tamponada con fosfato (PBS), inyección de cloruro de sodio, inyección de Ringer, inyección de dextrosa isotónica, inyección de agua estéril, dextrosa e inyección de Ringer lactato. Los vehículos no acuosos incluyen, pero no se limitan a, aceites fijos de origen vegetal, aceite de ricino, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, aceite de oliva, aceite de cacahuete, aceite de menta, aceite de cártamo, aceite de sésamo, aceite de soja, aceites vegetales hidrogenados, aceite de soja hidrogenado y triglicéridos de cadena media de aceite de coco y aceite de semilla de palma. Los vehículos miscibles con agua incluyen, pero no se limitan a, etanol, 1,3-butanodiol, polietilenglicol líquido (por ejemplo polietilenglicol 300 y polietilenglicol 400), propilenglicol, glicerina, N-metil-2-pirrolidona, dimetilacetamida, y dimetilsulfóxido.

Agentes antimicrobianos o conservantes adecuados incluyen, pero no se limitan a, fenoles, cresoles, mercuriales, alcohol bencílico, clorobutanol, p-hidroxibenzatos de metilo y propilo, timerosal, cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio, metil- y propilparabenos y ácido sórbico. Agentes isotónicos adecuados incluyen, pero no se limitan a, cloruro de sodio, glicerina y dextrosa. Agentes reguladores adecuados incluyen, pero no se limitan a, fosfato y citrato. Los antioxidantes adecuados son los que se describen aquí, incluyendo bisulfito y metabisulfito de sodio. Los anestésicos locales adecuados incluyen, pero no se limitan a, clorhidrato de procaína. Los agentes de suspensión y dispersión adecuados son los que se describen en el presente documento, incluyendo carboximetilcelulosa de sodio, hidroxipropilmetilcelulosa y polivinilpirrolidona. Los agentes emulsionantes adecuados incluyen los descritos en el presente documento, incluyendo monolaurato de polioxietilensorbitán, monooleato de polioxietilensorbitano 80 y oleato de trietanolamina. Los agentes secuestrantes o quelantes adecuados incluyen, pero no se limitan a, EDTA. Los agentes de ajuste del pH adecuados incluyen, pero no se limitan a, hidróxido de sodio, ácido clorhídrico, ácido cítrico y ácido láctico. Agentes complejantes adecuados incluyen, pero no se limitan a, ciclodextrinas, incluyendo α -ciclodextrina, β -ciclodextrina, hidroxipropil- β -ciclodextrina, sulfobutiloéter- β -ciclodextrina y sulfobutiloéter- γ -ciclodextrina (CAPTISOL®, CyDex, Lenexa, KS).

En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente invención pueden formularse para una administración de dosis única o múltiple. Las formulaciones de dosificación única se envasan en una ampolla, un vial o una jeringuilla. Las formulaciones parenterales de dosis múltiples deben contener un agente antimicrobiano a concentraciones bacteriostáticas o fungistáticas. Todas las formulaciones parenterales deben ser estériles, como se conoce y se practica en la técnica.

En una realización, las composiciones farmacéuticas se proporcionan como soluciones estériles listas para usar. En otra realización, las composiciones farmacéuticas se proporcionan como productos solubles secos estériles, incluyendo polvos liofilizados y tabletas hipodérmicas, para ser reconstituidos con un vehículo antes de su uso. En otra realización más, las composiciones farmacéuticas se proporcionan como suspensiones estériles listas para usar. En otra realización más, las composiciones farmacéuticas se proporcionan como productos insolubles en seco estériles para reconstituir con un vehículo antes de su uso. En otra realización más, las composiciones farmacéuticas se proporcionan como emulsiones estériles listas para usar.

Análisis farmacocinético

En una realización, se usa cualquier protocolo farmacocinético estándar para determinar el perfil de concentración en plasma sanguíneo en humanos después de la administración de una formulación descrita aquí que incluye un inhibidor de HDAC (Compuesto 1) y, de este modo, establecer si dicha formulación cumple los criterios farmacocinéticos y farmacodinámicos aquí expuestos. Por ejemplo, se realizó un estudio cruzado de una sola dosis aleatorizado utilizando un grupo de sujetos humanos adultos sanos. El número de sujetos debe ser suficiente para proporcionar un control adecuado de la variación en un análisis estadístico, y es típicamente de aproximadamente 10 o mayor, aunque para ciertos propósitos basta un grupo más pequeño. Cada sujeto recibe administración al tiempo cero de una dosis única (por ejemplo, una dosis que contiene aproximadamente 10 mg a aproximadamente 300 mg de Compuesto 1). Se recogen muestras de sangre de cada sujeto antes de la administración (por ejemplo, 15 minutos antes) y en varios intervalos después de la administración. En algunos casos, se toman varias muestras dentro de la primera hora y se toman luego con menos frecuencia. Ilustrativamente, las muestras de sangre se recogen a 0 (predosis), 0.25, 0.5, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12 y 16 horas después de la administración. Si se van a utilizar los

mismos sujetos para el estudio de una segunda formulación de ensayo, debe transcurrir un período de al menos 10 días antes de la administración de la segunda formulación. Se separa el plasma de las muestras de sangre por centrifugación y se analiza el plasma separado para el inhibidor de HDAC (Compuesto 1) mediante un procedimiento de cromatografía líquida de alto rendimiento validada/espectrometría de peso en tándem (por ejemplo, LC-MS/MS, LC/APCI-MS/MS) tal como, por ejemplo, Ramu et al., Journal of Chromatography B, 751 (2001) 49-59).

Cualquier formulación que proporcione el perfil farmacocinético deseado y los efectos farmacodinámicos es adecuada para la administración de acuerdo con los métodos de la presente invención.

Métodos de los regímenes de dosificación y tratamiento

En la descripción, las composiciones que incluyen un inhibidor de HDAC (Compuesto 1) descrito en el presente documento se administran a humanos con cáncer en una cantidad suficiente para detener parcialmente al menos uno de los síntomas del cáncer. Las cantidades efectivas para este uso dependen de la gravedad y el curso del cáncer, la terapia previa, el estado de salud del paciente, el peso y la respuesta a los fármacos, y/o el juicio del médico tratante.

En algunas realizaciones, la administración del compuesto, composiciones o terapias como se describe en el presente documento incluye la administración crónica. En realizaciones específicas, la administración crónica se utiliza en ciertos casos en los que la condición del paciente no mejora y/o según la discreción del médico. En ciertas realizaciones, la administración crónica incluye la administración durante un período de tiempo prolongado, incluyendo, por ejemplo, durante toda la duración de la vida del paciente con el fin de mejorar o de otra manera controlar o limitar los síntomas del cáncer.

En algunas realizaciones, la administración de los compuestos, composiciones o terapias descritos en el presente documento se administra de forma continua.

En algunas realizaciones, la dosis de fármaco que se administra se suspende temporalmente durante un cierto período de tiempo (es decir, unas "vacaciones de fármacos"). La duración de las vacaciones de fármacos varía entre 4 días y 9 días.

En un aspecto, las composiciones farmacéuticas que incluyen un inhibidor de HDAC (Compuesto 1) se administran a humanos con cáncer en ciclos que incluyen días consecutivos de administración diaria de un inhibidor de HDAC (Compuesto 1) seguido por días consecutivos sin administración de un inhibidor de HDAC (Compuesto 1). Tal programa de dosificación de un inhibidor de HDAC (Compuesto 1) permite que se consiga una respuesta farmacodinámica a un inhibidor de HDAC (Compuesto 1) mientras se limita la incidencia de trombocitopenia de Grado 4. La trombocitopenia de grado 4 incluye típicamente casos en los que el humano tiene un recuento de plaquetas inferior a 25.000 por mm². En un aspecto, las composiciones farmacéuticas que incluyen un inhibidor de HDAC (Compuesto 1) se administran a humanos con cáncer en ciclos que incluyen 5, 6, 7, 8 o 9 días consecutivos de administración diaria de un inhibidor de HDAC (Compuesto 1) seguido de 5, 6, 7, 8 o 9 días consecutivos de ausencia de administración de un inhibidor de HDAC (Compuesto 1).

Si el humano está recibiendo tratamiento simultáneo con un segundo fármaco distinto de un inhibidor de HDAC (Compuesto 1), entonces el tratamiento con el segundo fármaco no se detiene en los días en que no se administra un inhibidor de HDAC (Compuesto 1). En un aspecto, si el humano está recibiendo tratamiento concurrente con un segundo fármaco distinto de un inhibidor de HDAC (Compuesto 1), el tratamiento con el segundo fármaco se detiene en los días en que no se administra el inhibidor de HDAC (Compuesto 1).

En un aspecto, las formulaciones de liberación inmediata de un inhibidor de HDAC (Compuesto 1) se administran a humanos dos veces al día. En un aspecto, las formulaciones de liberación inmediata de un inhibidor de HDAC (Compuesto 1) se administran a humanos dos veces al día, administrándose las dos dosis de liberación inmediata aproximadamente de 3 horas a aproximadamente 6 horas de separación.

En un aspecto, las formulaciones de liberación controlada de un inhibidor de HDAC (Compuesto 1) se administran a humanos una vez al día. En un aspecto, las formulaciones de liberación controlada de un inhibidor de HDAC (Compuesto 1) que se administran a humanos una vez al día proporcionan la misma cantidad de un inhibidor de HDAC (Compuesto 1) que se obtendría de la dosificación diaria con dos formulaciones de liberación inmediata del HDAC Inhibidor (Compuesto 1). En un aspecto, las formulaciones de liberación controlada de un inhibidor de HDAC (Compuesto 1) que se administran a humanos una vez al día proporcionan la misma cantidad de un inhibidor de HDAC (Compuesto 1) que se obtendría de la dosificación diaria con dos formulaciones de liberación inmediata de un HDAC (Compuesto 1), en el que las dos dosis de liberación inmediata se administran aproximadamente de 3 horas a aproximadamente 6 horas de separación.

Dosis diarias

En ciertas realizaciones, la cantidad de un inhibidor de HDAC (Compuesto 1), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con bendamustina, que se administra varía dependiendo de factores que incluyen, a modo de ejemplo no limitativo, el tipo de formulación utilizada, el tipo de cáncer y su gravedad, la

identidad (por ejemplo, peso, edad) del humano y/o la vía de administración. En diversas realizaciones, la dosis deseada se presenta convenientemente en una dosis única o en dosis divididas administradas simultáneamente (o durante un período de tiempo corto) o a intervalos apropiados, por ejemplo como dos, tres, cuatro o más subdosis por día.

5 En una realización, el inhibidor de HDAC se administra como se indica en el presente documento en combinación con bendamustina que se administra, en algunas realizaciones, mediante inyección intravenosa. En una realización, el inhibidor de HDAC se administra como se indica aquí en combinación con bendamustina que se administra el Día 1 y el Día 2 de un ciclo de tratamiento de 21 días.

10 En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento están en formas de dosificación unitaria adecuadas para la administración de cantidades de dosificación precisas. En forma de dosificación unitaria, la formulación se divide en dosis unitarias que contienen cantidades apropiadas de un inhibidor de HDAC (Compuesto 1), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En una realización, la dosificación unitaria está en forma de un envase que contiene cantidades discretas de la formulación. Ejemplos no limitativos son tabletas o cápsulas empacadas y polvos en viales o ampollas. En una realización, las composiciones acuosas de suspensión se envasan en recipientes de una sola dosis que no pueden volver a cerrarse. Alternativamente, se utilizan recipientes que se pueden volver a cerrar en múltiples dosis, en cuyo caso es típico incluir un conservante en la composición.

15 Las cantidades diarias de Compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que se administran a humanos oscilan entre aproximadamente 10 mg/mm² y aproximadamente 200 mg/mm². En un aspecto, las cantidades diarias de Compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que se administran a humanos oscilan entre aproximadamente 30 mg/mm² y aproximadamente 90 mg/mm². En un aspecto, las cantidades diarias de Compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que se administran a humanos comprenden aproximadamente 20 mg/mm², aproximadamente 30 mg/mm², aproximadamente 40 mg/mm², aproximadamente 50 mg/mm², aproximadamente 60 mg/mm², aproximadamente 70 mg/mm², aproximadamente 80 mg/mm², o aproximadamente 90 mg/mm².

20 En un aspecto, el Compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra como una formulación de liberación inmediata que incluye aproximadamente 20 mg/mm², aproximadamente 30 mg/mm², aproximadamente 40 mg/mm², aproximadamente 50 mg/mm², aproximadamente 60 mg/mm², aproximadamente 70 mg/mm², aproximadamente 80 mg/mm², o aproximadamente 90 mg/mm² del Compuesto 1. En un aspecto, el Compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra como una formulación de liberación inmediata que incluye aproximadamente 30 mg/mm² de Compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

25 En un aspecto, un inhibidor de HDAC (Compuesto 1) se administra como dos formulaciones de liberación inmediata, en las que la segunda formulación de liberación inmediata se administra aproximadamente de 4 horas a aproximadamente 6 horas después de que se administre la primera dosis. Cada formulación de liberación inmediata incluye la misma cantidad del inhibidor de HDAC (Compuesto 1), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se describe en el presente documento. Las dos formulaciones de liberación inmediata proporcionan niveles plasmáticos efectivos sostenidos de un inhibidor de HDAC (Compuesto 1) que se necesitan para efectos terapéuticos y farmacodinámicos al tiempo que se minimizan los efectos secundarios. En un aspecto, los niveles plasmáticos efectivos sostenidos de un inhibidor de HDAC (Compuesto 1) se mantienen durante aproximadamente 6 horas a aproximadamente 8 horas.

30 En un aspecto, el Compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra como una formulación de liberación controlada que incluye aproximadamente 30 mg/mm², aproximadamente 40 mg/mm², aproximadamente 50 mg/mm², aproximadamente 60 mg/mm², aproximadamente 70 mg/mm², aproximadamente 80 mg/mm², o aproximadamente 90 mg/mm² del Compuesto 1. En un aspecto, el Compuesto 1 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables se administra como una formulación de liberación controlada que incluye aproximadamente 60 mg/mm² del Compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

35 En un aspecto, las formulaciones de liberación inmediata incluyen de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 300 mg del Compuesto 1. En un aspecto, las formulaciones de liberación inmediata incluyen de aproximadamente 20 mg a aproximadamente 200 mg del Compuesto 1.

40 En un aspecto, las formulaciones de liberación controlada incluyen de aproximadamente 20 mg a aproximadamente 600 mg del Compuesto 1. En un aspecto, las formulaciones de liberación inmediata incluyen de aproximadamente 40 mg a aproximadamente 400 mg del Compuesto 1.

Cánceres

45 En un aspecto, se utiliza un inhibidor de HDAC (Compuesto 1), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el tratamiento del cáncer en un humano. En un aspecto, se usa un inhibidor de HDAC (Compuesto 1), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el tratamiento de un cáncer hematológico en un humano. En un aspecto, se utiliza un inhibidor de HDAC (Compuesto 1), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el

tratamiento de un tumor sólido en un humano.

Los cánceres hematológicos incluyen cánceres de la sangre o médula ósea, tales como leucemia o linfoma.

Un linfoma es un cáncer que comienza en las células del sistema inmune. Hay dos categorías básicas de linfomas. Una clase es el linfoma de Hodgkin, que está marcado por la presencia de un tipo de célula llamada la célula de Reed-Sternberg. La otra categoría son los linfomas no Hodgkin, que incluye un gran y diverso grupo de cánceres de las células del sistema inmunitario. Los linfomas no Hodgkin pueden dividirse en cánceres que tienen un curso indolente (de crecimiento lento) y aquellos que tienen un curso agresivo (de rápido crecimiento).

Una leucemia es un cáncer que comienza en el tejido formador de sangre tal como la médula ósea y hace que se produzca un gran número de células sanguíneas e ingresen al torrente sanguíneo.

En un aspecto, el cáncer es un tumor sólido o un linfoma o leucemia. En un aspecto, el cáncer es un carcinoma, un sarcoma, un linfoma, una leucemia, un tumor de células germinales, un tumor blástico o blastoma.

En un aspecto, se utiliza un inhibidor de HDAC (Compuesto 1), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el tratamiento de un cáncer seleccionado de: Cardio: sarcoma (angiosarcoma, fibrosarcoma, rhabdomyosarcoma, liposarcoma), mixoma, rhabdomyoma, fibroma, lipoma y teratoma; Pulmón: carcinoma broncogénico (células escamosas, células pequeñas indiferenciadas, células grandes indiferenciadas, adenocarcinoma), carcinoma alveolar (bronquiolar), adenoma bronquial, sarcoma, linfoma, hamartoma condromatoso, mesotelioma; Gastrointestinal: esófago (carcinoma de células escamosas, adenocarcinoma, leiomyosarcoma, linfoma), estómago (carcinoma, linfoma, leiomyosarcoma), páncreas (adenocarcinoma ductal, insulinooma, glucagonoma, gastrinoma, tumores carcinoides, vipoma), intestino delgado (adenocarcinoma, linfoma, tumores carcinoides, sarcoma de Kaposi, leiomyoma, hemangioma, lipoma, neurofibroma, fibroma), intestino grueso (adenocarcinoma, adenoma tubular, adenoma viloso, hamartoma, leiomyoma); Tracto genitourinario: riñón (adenocarcinoma, tumor de Wilm [nefroblastoma], linfoma, leucemia), vejiga y uretra (carcinoma de células escamosas, carcinoma de células transicionales, adenocarcinoma), próstata (adenocarcinoma, sarcoma), testículo (seminoma, teratoma, carcinoma embrionario, teratocarcinoma, coriocarcinoma, sarcoma, carcinoma de células intersticiales, fibroma, fibroadenoma, tumores adenomatoides, lipoma); Hígado: hepatoma (carcinoma hepatocelular), colangiocarcinoma, hepatoblastoma, angiosarcoma, adenoma hepatocelular, hemangioma; Hueso: sarcoma osteogénico (osteosarcoma), fibrosarcoma, histiocitoma fibroso maligno, condrosarcoma, sarcoma de Ewing, linfoma maligno (sarcoma de células reticulares), mieloma múltiple, tumor de células gigantes malignas, cordoma, osteochondroma (exostosis osteocartilaginosa), condroma benigno, condroblastoma, condromixofibroma, osteoma osteoide y tumores de células gigantes; Sistema nervioso: cráneo (osteoma, hemangioma, granuloma, xantoma, osteitis deformante), meninges (meningioma, meningiosarcoma, gliomatosis), cerebro (astrocitoma, meduloblastoma, glioma, ependimoma, germinoma [pinealoma], glioblastoma multiforme, oligodendroglioma, schwannoma, retinoblastoma, tumores congénitos), médula espinal (neurofibroma, meningioma, glioma, sarcoma); Ginecológico: útero (carcinoma endometrial), cérvix (carcinoma cervical, displasia cervical pretumoral), ovarios (carcinoma ovárico, [cisto]adenocarcinoma seroso, [cisto]adenocarcinoma mucoso, tumores endometrioides, celioblastoma, carcinoma de células claras, carcinoma no clasificado), tumores de células de granulosa, tumores de células de Sertoli-Leydig, disgerminoma, teratoma maligno), vulva (carcinoma de células escamosas, carcinoma intraepitelial, adenocarcinoma, fibrosarcoma, melanoma), vagina (carcinoma de células claras, carcinoma de células escamosas, sarcoma botrioides [rhabdomyosarcoma embrionario], trompas de falopio (carcinoma); Hematológico: sangre (leucemia mieloide [aguda y crónica], leucemia linfoblástica aguda, leucemia linfocítica crónica, enfermedades mieloproliferativas, mieloma múltiple, síndrome mielodisplásico), enfermedad de Hodgkin, linfoma no Hodgkin [linfoma maligno], Piel: melanoma maligno, carcinoma de células basales, carcinoma de células escamosas, sarcoma de Kaposi, lunares, nevos displásicos, lipomas, angiomas, dermatofibroma, queloides, psoriasis; Glándulas suprarrenales: neuroblastoma; carcinomas de la vesícula biliar.

En un aspecto, el cáncer es cáncer de mama, cáncer de colon, carcinomas colorrectales, cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer de hígado, cáncer de ovario, cáncer de próstata, cáncer de cuello uterino, cáncer de vejiga urinaria, carcinomas gástricos, tumores gastrointestinales del estroma, cáncer pancreático, tumores de células germinales, tumores de mastocitos, neuroblastoma, mastocitosis, cánceres testiculares, glioblastomas, astrocitomas, linfomas, melanoma, mielomas, leucemia mielocítica aguda (LMA), leucemia linfocítica aguda (LLA), síndrome mielodisplásico y leucemia mielógena crónica (LMC).

En un aspecto, el cáncer es un linfoma. En un aspecto, el linfoma es un linfoma de células B, linfoma de células T, linfoma de Hodgkin o linfoma no Hodgkin.

En un aspecto, el cáncer es un linfoma de células T o leucemia.

En un aspecto, el linfoma de células T es linfoma de células T periférico. En otro aspecto, el linfoma o leucemia de células T es leucemia/linfoma linfoblástico de células T. En otro aspecto más, el linfoma de células T es linfoma de células T cutáneas. En otro aspecto, el linfoma de células T es linfoma de células T adultas. En un aspecto, el linfoma de células T es linfoma de células T periférico, linfoma linfoblástico, linfoma cutáneo de células T, linfoma de células NK/T, o leucemia/linfoma de células T adultas.

- En una realización, el cáncer es un sarcoma. Un sarcoma es un cáncer que comienza en el músculo, grasa, tejido fibroso, vasos sanguíneos u otro tejido de apoyo del cuerpo. Los sarcomas incluyen cualquiera de los siguientes: sarcoma de partes blandas alveolares, angiosarcoma, dermatofibrosarcoma, tumor desmoide, tumor de células redondas pequeño desmoplásico, condrosarcoma extraesquelético, osteosarcoma extraesquelético, fibrosarcoma, hemangiopericitoma, sarcoma de hemangio, sarcoma de Kaposi, leiomiomasarcoma, liposarcoma, linfangio sarcoma, histiocitoma fibroso maligno, neurofibrosarcoma, tumores malignos de la vaina del nervio periférico (MPNST), rabdomiosarcoma, sarcoma sinovial, tumor de askin, tumor de Ewing, hemangioendotelioma maligno, schwannoma maligno, osteosarcoma y condrosarcoma.
- En un aspecto, se utiliza un inhibidor de HDAC (Compuesto 1), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y en algunas realizaciones, en combinación con bendamustina, en el tratamiento de un sarcoma de tejido blando en un humano.
- En un aspecto, se usa un inhibidor de HDAC (Compuesto 1), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y en algunas realizaciones, en combinación con bendamustina, en el tratamiento del síndrome mielodisplásico (MDS) en un humano.
- En un aspecto, se utiliza un inhibidor de HDAC (Compuesto 1), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y en algunas realizaciones, en combinación con bendamustina, en el tratamiento de la leucemia mielógena crónica (CML) en un humano.
- En un aspecto, se utiliza un inhibidor de HDAC (Compuesto 1), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y en algunas realizaciones, en combinación con bendamustina, en el tratamiento de linfoma no Hodgkin en un humano. En un aspecto, se usa un inhibidor de HDAC (Compuesto 1), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el tratamiento de la enfermedad de Hodgkin en un humano.
- En un aspecto, se usa un inhibidor de HDAC (Compuesto 1), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y en algunas realizaciones, en combinación con bendamustina, en el tratamiento de mieloma múltiple en un humano.
- En un aspecto, se usa un inhibidor de HDAC (Compuesto 1), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y en algunas realizaciones, en combinación con bendamustina, en el tratamiento de la leucemia linfocítica crónica. En un aspecto, se usa un inhibidor de HDAC (Compuesto 1), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el tratamiento de la leucemia linfocítica aguda.
- En un aspecto, se utiliza un inhibidor de HDAC (Compuesto 1), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y en algunas realizaciones, en combinación con bendamustina, en el tratamiento de un tumor sólido en un humano.
- En un aspecto, se utiliza un inhibidor de HDAC (Compuesto 1), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y en algunas realizaciones, en combinación con bendamustina, en el tratamiento de un sarcoma en un humano.
- Terapias de combinación adicionales
- En una realización, las composiciones y usos descritos en el presente documento también se usan conjuntamente con otros reactivos terapéuticos que se seleccionan por su utilidad particular contra el cáncer que se está tratando. En general, las composiciones descritas en este documento y, en las realizaciones en las que se emplea terapia combinatoria, no se deben administrar otros agentes en la misma composición farmacéutica, y son, por diferentes características físicas y químicas, administradas por diferentes vías. En una realización, la administración inicial se realiza de acuerdo con protocolos establecidos, y luego, basándose en los efectos observados, la dosificación, modos de administración y tiempos de administración, se modifican adicionalmente.
- En ciertas realizaciones, la elección particular de los compuestos utilizados depende del diagnóstico de los médicos participantes y de su evaluación de la condición del paciente y del protocolo de tratamiento apropiado. En diversas realizaciones, los compuestos se administran concurrentemente (por ejemplo, simultáneamente, esencialmente simultáneamente o dentro del mismo protocolo de tratamiento) o secuencialmente, dependiendo de la naturaleza del cáncer, del estado del paciente y de la elección real de los compuestos utilizados. En ciertas realizaciones, la determinación del orden de administración, y el número de repeticiones de administración de cada agente terapéutico durante un protocolo de tratamiento, se basa en la evaluación de la enfermedad que se está tratando y la condición del paciente.
- En una realización, se entiende que el régimen de dosificación para tratar el cáncer se modifica de acuerdo con una variedad de factores. Estos factores incluyen el tipo de cáncer del que el humano sufre, así como la edad, el peso, el sexo, la dieta y la condición médica del humano. Por lo tanto, en una realización, el régimen de dosificación realmente empleado varía ampliamente y por lo tanto se desvía de los regímenes de dosificación expuestos en el presente documento. En ciertas realizaciones, el tratamiento de un cáncer con una combinación de un inhibidor de HDAC (Compuesto 1) y otro agente permite disminuir la cantidad efectiva del inhibidor de HDAC (Compuesto 1) y/o el segundo agente.
- Las formulaciones descritas en el presente documento se administran y dosifican de acuerdo con una buena

práctica médica, teniendo en cuenta la condición clínica del paciente individual, el método de administración, la programación de la administración y otros factores conocidos por los médicos.

Las composiciones farmacéuticas contempladas proporcionan una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de HDAC (Compuesto 1) que permite, por ejemplo, una administración una vez al día, dos veces al día, tres veces al día, etc. En un aspecto, las composiciones farmacéuticas proporcionan una cantidad eficaz de un inhibidor de HDAC (Compuesto 1) que permite una dosificación de una vez al día.

En ciertos casos, es apropiado administrar un inhibidor de HDAC (Compuesto 1) en combinación con otro agente terapéutico.

En ciertas realizaciones, la eficacia terapéutica de un inhibidor de HDAC (Compuesto 1) se mejora mediante la administración de un adyuvante (es decir, por sí mismo, el adyuvante tiene un beneficio terapéutico mínimo, pero en combinación con otro agente terapéutico, el beneficio terapéutico global al paciente es mejorado). En algunas realizaciones, el beneficio experimentado por un paciente se incrementa administrando un inhibidor de HDAC (Compuesto 1) con otro agente terapéutico (que también incluye un régimen terapéutico) que también tiene un beneficio terapéutico. En realizaciones específicas, en un tratamiento para cáncer que implica la administración de un inhibidor de HDAC (Compuesto 1), se obtiene un beneficio terapéutico incrementado proporcionando también al paciente otros agentes terapéuticos o terapias para el cáncer. En diversas realizaciones, la administración a un individuo de un inhibidor de HDAC (Compuesto 1) en combinación con un segundo agente proporciona al individuo, por ejemplo, un beneficio aditivo o sinérgico.

Las dosificaciones terapéuticamente eficaces varían cuando se usan los fármacos en las combinaciones de tratamiento. La determinación de dosis terapéuticamente eficaces de fármacos y otros agentes cuando se usan en regímenes de tratamiento combinados se consigue de cualquier manera. Por ejemplo, se puede utilizar el uso de dosificación metronómica, es decir, proporcionar dosis más frecuentes y más bajas con el fin de minimizar los efectos secundarios tóxicos. En ciertos casos, la terapia de combinación permite que uno o ambos inhibidores de HDAC (Compuesto 1) y el segundo agente tengan una cantidad terapéuticamente eficaz que es menor que la que se obtendría al administrar cualquiera de los agentes solos.

Un régimen de tratamiento de combinación abarca, a modo de ejemplo no limitativo, regímenes de tratamiento en los que se inicia la administración de un inhibidor de HDAC (Compuesto 1) antes, durante o después del tratamiento con un segundo agente y continúa hasta cualquier momento durante el tratamiento con el segundo agente o después de la terminación del tratamiento con el segundo agente. También incluye tratamientos en los que un inhibidor de HDAC (Compuesto 1) y el segundo agente que se usa en combinación se administran simultáneamente o en momentos diferentes y/o en intervalos decrecientes o incrementados durante el período de tratamiento. El tratamiento combinado incluye además tratamientos periódicos que comienzan y se detienen en varias ocasiones para ayudar con el manejo clínico del paciente.

En cualquier caso, los múltiples agentes terapéuticos (uno de los cuales es un inhibidor de HDAC (Compuesto 1)) se administran en cualquier orden, incluyendo, por ejemplo, simultáneamente. Si la administración es simultánea, se proporcionan los múltiples agentes terapéuticos, en diversas formas de realización, en una única forma unificada o en múltiples formas (sólo a modo de ejemplo, ya sea como una pastilla individual o como dos pastillas separadas). En diversas realizaciones, uno de los agentes terapéuticos se administra en dosis múltiples, o ambos se administran como dosis múltiples. En ciertas realizaciones en las que la administración de los múltiples agentes no es simultánea, la temporización entre la administración de los múltiples agentes es de cualquier intervalo aceptable que incluye, por ejemplo, desde más de cero semanas hasta menos de cuatro semanas. En algunas realizaciones, los métodos, composiciones y formulaciones de combinación incluyen un inhibidor de HDAC (Compuesto 1), un segundo agente y un tercer agente. En otras realizaciones, también se utilizan agentes adicionales.

En ciertas realizaciones, la administración inicial es a través de administración oral, tal como, por ejemplo, una píldora, una cápsula, una tableta, una solución, una suspensión, y similares, o una combinación de los mismos. En ciertas realizaciones, se administra un inhibidor de HDAC (Compuesto 1) tan pronto como sea posible después de que se detecta o sospecha el inicio de un cáncer y durante un período de tiempo necesario para el tratamiento del cáncer. En ciertas realizaciones, la administración de los agentes, formulaciones o composiciones descritos en el presente documento es durante un período de tiempo necesario para el tratamiento del cáncer incluyendo, a modo de ejemplo no limitativo, durante al menos 2 semanas, al menos 1 mes o más de 1 mes.

En la descripción, se administra un inhibidor de HDAC (Compuesto 1) a un humano en combinación con al menos un agente terapéutico adicional seleccionado de entre los agentes dañinos del ADN; inhibidores de la topoisomerasa I o II; agentes alquilantes; inhibidores de PARP; inhibidores de proteasoma; antimetabolitos ARN/ADN; antimetabólicos; agentes inmunomoduladores; antiangiogénicos; inhibidores de la aromatasas; agentes moduladores de hormonas; agentes inductores de apoptosis; inhibidores de quinasa; anticuerpos monoclonales; abarelix; ABT-888; aldesleucina; aldesleucina; alemtuzumab; alitretinoína; alopurinol; altretamina; amifostina; anastrozol; trióxido de arsénico; asparaginasa; azacitidina; AZD-2281; bendamustina; perifosina; lenalinomida; cloroquina; bevacizumab; bexaroteno; bleomicina; bortezomib; BSI-201; busulfán; calusterona; capecitabina; carboplatino; carfilozib; carmustina; celecoxib; cetuximab; clorambucil; cisplatino; cladribina; clofarabina; ciclofosfamida; citarabina;

citarabina liposomal; dacarbazina; dactinomicina; darbepoetina alfa; dasatinib; daunorrubicina liposomal; daunorrubicina; decitabina; denileucina; dexrazoxano; docetaxel; doxorubicina; doxorubicina liposomal; propionato de dromostanolona; epirubicina; epoetina alfa; erlotinib; estramustina; fosfato de etopósido; etopósido; exemestano; filgrastim; floxuridina; fludarabina; fluorouracilo; fulvestrant; gefitinib; gemcitabina; gemtuzumab ozogamicina; acetato de goserelina; acetato de histrelin; hidroxiurea; ibritumomab tiuxetano; idarrubicina; ifosfamida; mesilato de imatinib; interferón alfa 2a; interferón alfa-2b; irinotecan; lenalidomida; letrozol; leucovorina; acetato de leuprolida; levamisol; lomustina; mecloretamina; acetato de megestrol; melfalán; mercaptopurina; metotrexato; metoxsalen; mitomicina C; mitotano; mitoxantrona; nandrolona fenpropionato; nelarabina; NPI-0052; nofetumomab; oprelvekin; oxaliplatino; paclitaxel; partículas unidas a proteína de paclitaxel; palifermina; pamidronato; panitumumab; pegademase; pegaspargase; pegfilgrastim; pemetrexed disódico; pentostatina; pipobroman; plicamicina, mitramicina; porfímero sódico; procarbazona; quinacrina; RAD001; rasburicasa; rituximab; sargramostima; sorafenib; estreptozocina; malato de sunitinib; tamoxifeno; temozolomida; tenipósido; testolactona; talidomida; tioguanina; tiotepa; topotecan; toremifeno; tositumomab; tositumomab/l-131 tositumomab; trastuzumab; tretinoína; mostaza de uracilo; valrubicina; vinblastina; vincristina; vinorelbina; vorinostat; zoledronato; y ácido zoledrónico. En ciertas realizaciones, se administra un inhibidor de HDAC (Compuesto 1) a un humano en combinación con bendamustina y rituximab. En ciertas realizaciones, se administra un inhibidor de HDAC (Compuesto 1) a un humano en combinación con bendamustina y rituximab.

En la descripción, se administra un inhibidor de HDAC (Compuesto 1) a un humano en combinación con un inhibidor de topoisomerasa, un interaccionador de tubulina, un agente interactivo de ADN, un agente de alquilación de ADN y/o un complejo de platino.

En la descripción, se administra un inhibidor de HDAC (Compuesto 1) a un humano en combinación con oxaliplatino, inhibidor de tirosina quinasa, irinotecán (CPT-11), azacitidina, fludarabina o bendamustina.

Los inhibidores de la tirosina quinasa incluyen, entre otros, erlotinib, gefitinib, lapatinib, vandetanib, neratinib, lapatinib, neratinib, axitinib, sunitinib, sorafenib, lestaurtinib, semaxanib, cediranib, imatinib, nilotinib, dasatinib, bosutinib, lestaurtinib, vatalanib y soratinib.

En la descripción, se administra un inhibidor de HDAC (Compuesto 1) a un humano en combinación con un agente anticáncer que daña el ADN y/o radioterapia.

Los agentes anticancerígenos que dañan el ADN y/o la radioterapia incluyen, pero sin limitación, radiación ionizante, fármacos radiomiméticos, alquiladores monofuncionales (por ejemplo, alquilsulfonatos, nitrosoureas, temozolomida), alquiladores bifuncionales (mostaza de nitrógeno, mitomicina C, cisplatino), antimetabolitos (por ejemplo, 5-fluorouracilo, tiopurinas, análogos de folato), inhibidores de la topoisomerasa (por ejemplo, camptotecinas, etopósido, doxorubicina), inhibidores de la replicación (por ejemplo afidicolina, hidroxiurea), agentes citotóxicos/citostáticos, agentes antiproliferativos, inhibidores de la prenilproteína transferasa, mostazas de nitrógeno, nitrosoureas, inhibidores de la angiogénesis, inhibidores de la proliferación celular y vía de señalización de supervivencia, agentes inductores de apoptosis, agentes que interfieren con los puntos de control del ciclo celular, bifosfonatos o cualquier combinación de los mismos.

En la descripción, se administra un inhibidor de HDAC (Compuesto 1) a un humano en combinación con un inhibidor de resistencia a múltiples fármacos (MDR) inherente, en particular MDR asociado con altos niveles de expresión de proteínas transportadoras. Tales inhibidores de MDR incluyen inhibidores de la p-glicoproteína (P-gp), tales como LY335979, XR9576, OC144-093, R101922, VX853 y PSC833 (valsopodar).

En la descripción, se administra un inhibidor de HDAC (Compuesto 1) a un humano en combinación con agentes antieméticos para tratar náuseas o emesis, incluyendo emesis aguda, retardada, tardía y anticipada, que puede resultar del uso de un HDAC (Compuesto 1), solo o con radioterapia. Los agentes antieméticos incluyen antagonistas del receptor de neuroquinina-1, antagonistas del receptor 5HT₃ (tales como ondansetrón, granisetron, tropisetron, palonosetrón y zatisetrón), agonistas del receptor GABA_B (tales como baclofeno), corticosteroides (tales como dexametasona, prednisona, prednisolona u otros tal como se divulga en las Patentes de los Estados Unidos 2,789,118, 2,990,401, 3,048,581, 3,126,375, 3,929,768, 3,996,359, 3,928,326 y 3,749,712), antagonistas de dopamina (tales como domperidona, droperidol, haloperidol, clorpromazina, prometazina, proclorperazina, metoclopramida), antihistamínicos (antagonistas de receptores de histamina H₁, tales como ciclizina, difenhidramina, dimenhidrinato, meclizina, prometazina, hidroxizina), cannabinoides (tales como cannabis, marinol, dronabinol) y otros (tales como trimetobenzamida, jengibre, emetrol, propofol).

En la descripción, se administra un inhibidor de HDAC (Compuesto 1) a un humano en combinación con un agente antiemesis seleccionado entre un antagonista del receptor de neuroquinina-1, un antagonista del receptor 5HT₃ y un corticosteroide.

En la descripción, se administra un inhibidor de HDAC (Compuesto 1) a un humano en combinación con un agente útil en el tratamiento de la anemia. Un agente de tratamiento de anemia de este tipo es, por ejemplo, un activador del receptor de eritropoyesis continuo (tal como epoetina-α).

En la divulgación, se administra un inhibidor de HDAC (Compuesto 1) a un humano en combinación con un agente

útil en el tratamiento de la neutropenia. Ejemplos de agentes útiles en el tratamiento de neutropenia incluyen, pero no se limitan a, un factor de crecimiento hematopoyético que regula la producción y la función de neutrófilos tales como un factor estimulante de colonias de granulocitos humanos (G-CSF). Los ejemplos de un G-CSF incluyen filgrastim.

- 5 En la divulgación, se administra un inhibidor de HDAC (Compuesto 1) a un humano en combinación con un inhibidor de al menos una enzima CYP. En situaciones en las que el inhibidor de HDAC es metabolizado por una o más enzimas CYP, la coadministración con un inhibidor de CYP reduce el metabolismo *in vivo* del inhibidor de HDAC y mejora las propiedades farmacocinéticas del inhibidor de HDAC.

Otras terapias de combinación se describen en los documentos WO 08/082856 y WO 07/109178.

10 Terapia de Radiación

- 15 En la divulgación, se administra un inhibidor de HDAC (Compuesto 1) en combinación con terapia de radiación. La terapia de radiación, también llamada radioterapia, es el tratamiento del cáncer y otras enfermedades con radiación ionizante. La radiación ionizante deposita energía que daña o destruye las células en un área tratada (un "tejido objetivo") dañando su material genético, haciendo imposible que estas células continúen creciendo. Aunque la radiación daña tanto a las células cancerosas como a las células normales, estas últimas son más capaces de repararse y funcionar correctamente. La radioterapia se puede utilizar para tratar tumores sólidos localizados, tales como cánceres de la piel, lengua, laringe, cerebro, mama, próstata, colon, útero y/o cuello uterino. También se puede utilizar para tratar la leucemia y el linfoma (cánceres de las células formadoras de sangre y del sistema linfático, respectivamente).

- 20 Una técnica para suministrar radiación a las células cancerosas es colocar los implantes radioactivos directamente en un tumor o una cavidad corporal. Esto se llama radioterapia interna (braquiterapia, irradiación intersticial e irradiación intracavitaria son tipos de radioterapia interna). Mediante radioterapia interna, la dosis de radiación se concentra en un área pequeña y el paciente permanece en el hospital durante unos días. La radioterapia interna se utiliza con frecuencia para los cánceres de la lengua, útero, próstata, colon y cuello uterino.

- 25 El término "radioterapia" o "radiación ionizante" incluye todas las formas de radiación, incluyendo, pero sin limitarse a, radiación α , β y γ y luz ultravioleta. La radioterapia con o sin quimioterapia simultánea o secuencial es una modalidad efectiva para los cánceres de cabeza y cuello, mama, piel, anogenital y ciertas enfermedades no malignas como queloide, tumor desmoide, hemangioma, malformación arteriovenosa e histiocitosis X.

- 30 La divulgación proporciona métodos para usar un inhibidor de HDAC (Compuesto 1) para reducir el efecto secundario causado por al menos otro tratamiento terapéutico, tal como fibrosis de tejido normal inducida por radiación o necrosis de tejido inducido por quimioterapia, y los métodos proporcionados aquí también inhiben sinérgicamente el crecimiento de células tumorales con radioterapia y otros agentes anticancerígenos.

RAD51.

- 35 El daño del ADN causa inestabilidad cromosómica, oncogénesis, muerte celular y disfunción severa de las células. El sistema de reparación del ADN es crucialmente importante para la supervivencia de las células vivas. Los dos principales mecanismos de reparación del ADN implicados en la reparación de las rupturas del ADN de doble cadena son la recombinación homóloga (HR) y la unión final no homóloga (NHEJ). El gen eucariótico RAD51 es un ortólogo de RecA de *Escherichia coli*, y la proteína RAD51 del producto génico juega un papel central en la recombinación homóloga.

- 40 Muchos tratamientos terapéuticos, tales como agentes anticancerígenos, ejercen sus efectos terapéuticos a través de su capacidad de producir daño al ADN en las células. Si las células, como las células cancerosas, tienen mecanismos activos de reparación del ADN, los efectos terapéuticos de tales tratamientos pueden verse comprometidos y pueden ser necesarias dosis elevadas para conseguir los efectos terapéuticos deseados.

- 45 En la descripción, se usa un inhibidor de HDAC (Compuesto 1) para disminuir la actividad de reparación del ADN celular en un humano con cáncer.

La descripción proporciona métodos para tratar el cáncer usando un inhibidor de HDAC (Compuesto 1) para disminuir la actividad de reparación de ADN celular en terapia de combinación. Se describen métodos de terapia de combinación en los que un inhibidor de HDAC (Compuesto 1) interfiere con un mecanismo reparador del ADN que implica RAD51 o BRCA1.

- 50 La descripción proporciona procedimientos para tratar cánceres asociados con un defecto en la unión final no homóloga de ADN, que comprende: (a) administrar a un humano que tiene un cáncer asociado con un defecto en la unión final no homóloga de ADN, una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de HDAC (Compuesto 1); y (b) administrar al ser humano un tratamiento capaz de dañar el ADN celular.

El defecto en la unión final no homóloga de ADN comprende un defecto en un gen seleccionado del grupo que

consiste en: Ku70, Ku80, Ku86, Ku, PRKDC, LIG4, XRCC4, DCLRE1C y XLF. En un aspecto, el cáncer se selecciona entre el linfoma de Burkitt, la leucemia mielógena crónica y el linfoma de células B. En un aspecto, el cáncer se describe en el presente documento.

5 En un aspecto, se utiliza un inhibidor de HDAC (Compuesto 1) en el tratamiento de un alargamiento alternativo de cáncer positivo de telómero (ATL) en un humano.

Se describen terapias de combinación adicionales, estrategias de tratamiento y similares que incluyen la inhibición de la actividad de RAD51 (por ejemplo, un inhibidor de HDAC (Compuesto 1)) en la Publicación de Patente Estadounidense número 20080153877 y WO 08/082856.

Kits/Artículos de Fabricación

10 Para uso en los métodos terapéuticos de uso descritos en el presente documento, también se describen aquí kits y artículos de fabricación. Dichos kits incluyen un portador, envase o recipiente que está compartimentado para recibir uno o más recipientes tales como viales, tubos y similares, comprendiendo cada uno de los contenedores uno de los elementos separados que se utilizarán en un método descrito en el presente documento. Los recipientes adecuados incluyen, por ejemplo, botellas, viales, jeringas y tubos de ensayo. En una realización, los recipientes están formados a partir de una variedad de materiales tales como vidrio o plástico.

15 Los artículos de fabricación aquí proporcionados contienen materiales de envasado. Los materiales de envasado para uso en el envasado de productos farmacéuticos incluyen, por ejemplo, las Patentes de Estados Unidos NOs. 5,323,907, 5,052,558 y 5,033,252. Ejemplos de materiales de envasado farmacéuticos incluyen, pero no se limitan a, envases blíster, botellas, tubos, bombas, bolsas, recipientes, botellas y cualquier material de envasado adecuado para una formulación seleccionada y modo de administración y tratamiento deseados. Se contempla una amplia gama de formulaciones de los compuestos y composiciones proporcionados en el presente documento.

Dichos kits comprenden opcionalmente una descripción de identificación o etiqueta o instrucciones relacionadas con su uso en los métodos descritos en el presente documento.

25 En una realización, una etiqueta está sobre o asociada con el recipiente. En una realización, una etiqueta está en un recipiente cuando las letras, números u otros caracteres que forman la etiqueta están unidos, moldeados o grabados en el propio recipiente; una etiqueta está asociada con un recipiente cuando está presente dentro de un receptáculo o portador que también contiene el recipiente, por ejemplo, como un inserto de paquete. En una realización, se utiliza una etiqueta para indicar que los contenidos han de utilizarse para una aplicación terapéutica específica. La etiqueta también indica direcciones para el uso del contenido, tal como en los métodos descritos en el presente documento.

30 En ciertas realizaciones, las composiciones farmacéuticas se presentan en un envase o dispositivo dispensador que contiene una o más formas de dosificación unitarias que contienen un compuesto proporcionado en el presente documento. El envase, por ejemplo, contiene papel metálico o plástico, tal como un envase blíster. En una realización, el paquete o dispositivo dispensador va acompañado de instrucciones para la administración. En una realización, el envase o dispensador está también acompañado de una notificación asociada con el envase en forma prescrita por una agencia gubernamental que regula la fabricación, uso o venta de productos farmacéuticos, notificación que refleja la aprobación por la agencia de la forma del fármaco para administración humana o veterinaria. Tal notificación, por ejemplo, es el etiquetado aprobado por la U.S. Food and Drug Administration para medicamentos recetados, o el prospecto de producto aprobado.

40 Ejemplos

Estos ejemplos se proporcionan con fines ilustrativos solamente y no para limitar el alcance de las reivindicaciones proporcionadas aquí.

Síntesis del Compuesto 1, HCl,

45 El compuesto 1, HCl, se preparó como se ha descrito en el Ejemplo 7 de la Patente de los Estados Unidos No. 7,276,612.

Ejemplo 1 Solución IV del Compuesto 1

50 El Compuesto 1 se formuló como una solución intravenosa (IV) para ensayos clínicos iniciales en humanos. La solución IV es una formulación en solución acuosa destinada a la administración de infusión después de la dilución con solución salina isotónica. Cada vial de uso único contiene 25 mL de una solución de 5 mg/mL (0.5%) de Compuesto 1 en solución salina isotónica y regulador de lactato 50 mM, pH 4.0-4.5. Todos los excipientes en las formulaciones clínicas son generales y se usan comúnmente en formulaciones parenterales. La composición cuantitativa de la formulación se da en la Tabla 1. La condición de almacenamiento recomendada es 2-8°C.

Tabla 1. Composición cuantitativa de la solución IV (5 mg/mL)

Ingrediente	Porcentaje (% p/p)	mg/g (p/p)	Lote típico (57.5 kg)
Ácido láctico	0.45	4.5	0.259 kg
Cloruro de sodio	0.665	6.65	0.382 kg
Agua para inyección	-	-	Q.S. para volumen
1N hidróxido de sodio* y/o ácido clorhídrico 1N* Q.S. para pH 4.0-4.5 ± 0.2			Q.S. para pH

Ejemplo 2 Cápsulas de liberación inmediata

- 5 Las cápsulas de liberación inmediata se formulan mezclando la sal de HCl del Compuesto 1, con celulosa microcristalina, lactosa y estearato de magnesio y después añadiendo la mezcla en cápsulas de gelatina (véase la Tabla 2). Las cápsulas se fabrican en dos potencias. Una dosificación de 20 mg incluye 20 mg de la sal de HCl del Compuesto 1 en una cápsula de gelatina dura Naranja Sueco de tamaño 4. Una dosificación de 100 mg incluye 100 mg de la sal de HCl del Compuesto 1 en una cápsula de gelatina dura Verde Oscuro de tamaño 2. Las cápsulas se envasan en botellas de HDPE de 30 cc y se sellan con un sello de inducción y se tapan con una tapa superior de rosca resistente a niños. La dosis de 20 mg se envasa a 50 cápsulas por botella. La dosis de 100 mg se envasa a 30 cápsulas por botella. Las botellas se almacenan a temperatura ambiente controlada de 20-25°C (68-77°F).

Tabla 2. Cápsulas de liberación inmediata

Componente	Calidad Estándar	mg/Cápsula		Función
Compuesto 1, HCl	Especificaciones del fabricante	20 mg(a)	100 mg(a)	Ingrediente farmacéutico activo
Avicel PH113 (celulosa microcristalina)	NF	68 mg	76 mg	Desintegrante
Lactosa anhidra	NF	15.7 mg	17.6 mg	Diluyente
Estearato de magnesio	NF	1.3 mg	1.5 mg	Lubricante
(a) La cantidad de Compuesto 1 por cápsula se ajusta en cuanto al contenido de agua y pureza.				

Ejemplo 3: Formulación pulsátil en multipartículas con liberación sincronizada

- 15 80 gramos de cloruro de sodio y 24 gramos de polivinilpirrolidona se disuelven en 1.2 kilogramos de agua y se suspenden 400 gramos de compuesto pulverizado 1, HCl.

En un recubridor de lecho fluidizado, se suspenden 400 gramos de semillas de almidón/azúcar (malla 30/50) en aire caliente y se recubren por pulverización con la suspensión de Compuesto 1, HCl, hasta que las semillas se recubren uniformemente con la potencia del fármaco deseada.

- 20 El estearato de magnesio en alcohol isopropílico se mezcla con Eudragit NE30D (Rohm Pharma de Weiterstadt, Alemania), en una proporción de dos a 1 de polímero seco a estearato de magnesio. Se pulveriza una cantidad suficiente de suspensión de polímero sobre los núcleos activos para proporcionar un espesor de recubrimiento de película particular para conseguir un tiempo de retardo y una velocidad de liberación particulares para una población de pellas. Las pellas recubiertos finales se secan a 50°C durante 2 horas para asegurar la eliminación completa de la humedad para estabilizar el contenido del núcleo.

- 25 Se repite el procedimiento con al menos otro lote utilizando un espesor de recubrimiento diferente para tener un tiempo de retardo y una velocidad de liberación diferentes. En este ejemplo, se preparan dos poblaciones, una con una ganancia de peso del 10% y otra con una ganancia de peso del 30% de recubrimiento. Las dosis unitarias se preparan mezclando las dos poblaciones juntas en proporciones predeterminadas y llenando cápsulas con la mezcla.

- 30 Después de la administración oral de una dosis unitaria a un humano, la primera población de pellas no comienza a liberar el Compuesto 1, HCl, hasta que haya transcurrido un tiempo de retardo inicial de aproximadamente 2-3 horas. La segunda población de pellas no comienza a liberar el Compuesto 1, HCl, hasta que haya transcurrido un tiempo de retardo inicial de aproximadamente 6-7 horas. El tiempo medio de liberación (el tiempo en que se ha liberado la mitad del fármaco) de cada población de pellas debe separarse entre sí por al menos 3-4 horas.

Los recubrimientos de lecho fluidizados son bien conocidos en la técnica, sin embargo, pueden utilizarse en su lugar otros aparatos de recubrimiento y métodos bien conocidos en el arte.

Ejemplo 4: Formulación pulsátil en multipartículas alternativa con liberación sincronizada

Los núcleos activos se preparan como en el Ejemplo 3. El estearato de magnesio y el plastificante de triacetina se mezclan con suspensión de Eudragit RS 30D en una relación en peso seco de 1:0.6:2. La suspensión de polímero se recubre sobre los núcleos como en el Ejemplo 3, preparando una pluralidad de poblaciones, teniendo cada una un espesor de recubrimiento particular para proporcionar un tiempo de retardo particular y una velocidad de liberación del fármaco en un ambiente acuoso de uso.

Se mezclan las diferentes poblaciones de pellas y la mezcla se usa para llenar cápsulas como se describe en el Ejemplo 3.

Ejemplo 5: Formulación pulsátil - Tabletas en cápsula

Se prepara una forma de dosificación de liberación pulsátil para la administración del Compuesto 1, sal de HCl, formulando (1) dos tabletas individuales comprimidas, teniendo cada una un perfil de liberación diferente, seguido por (2) encapsulación de los dos tabletas en una cápsula de gelatina y luego cerrando y sellando la cápsula. Los componentes de las dos tabletas son los siguientes.

Tabla 3. Tableta 1 (sin recubrimiento)

Componente	Función	Cantidad por tableta
Compuesto 1, HCl	Agente activo	20.0 mg
Fosfato dicálcico dihidratado	Diluyente	38.5 mg
Celulosa microcristalina	Diluyente	38.5 mg
Glicolato de almidón sódico	Desintegrante	2.4 mg
Estearato de magnesio	Lubricante	0.6 mg

Las tabletas se preparan por granulación en húmedo de las partículas de fármaco individuales y otros componentes de núcleo como se puede hacer usando un granulador de lecho fluido, o se preparan por compresión directa de la mezcla de componentes. La tableta 1 es una forma de dosificación de liberación inmediata, liberando el agente activo completamente dentro de 1-2 horas después de la administración.

La mitad de las tabletas de liberación inmediata se recubren con el recubrimiento retardado No 1 para proporcionar la tableta 2. La tableta 2 retrasa la liberación del Compuesto 1, HCl, por aproximadamente 3-5 horas después de la administración. La mitad de las tabletas de liberación inmediata se recubren con recubrimiento retardado No. 2 para proporcionar la tableta 3. La tableta 3 retrasa la liberación del Compuesto 1, HCl, por aproximadamente 4-9 horas después de la administración. El recubrimiento se lleva a cabo utilizando técnicas de recubrimiento convencionales tales como recubrimiento por pulverización o similares.

Tabla 4. Tableta 2 (con recubrimiento)

Componente	Función	Peso
Tableta 1	"Núcleo" que contiene el agente activo	100.0 mg
Eudragit RS30D	Material de recubrimiento de liberación retardada	8.0 mg
Talco	Componente de recubrimiento	6.0 mg
Citrato de trietilo	Componente de recubrimiento	2.0 mg

Tabla 5. Tableta 3 (con recubrimiento)

Componente	Función	Peso
------------	---------	------

Tableta 1	""Núcleo" que contiene el agente activo	100.0 mg
Eudragit RS30D	Material de recubrimiento de liberación retardada	12 mg
Talco	Componente de recubrimiento	7 mg
Citrato de trietilo	Componente de recubrimiento	3.0 mg

La administración oral de la cápsula a un paciente debe dar como resultado un perfil de liberación que tiene dos impulsos, con liberación inicial del Compuesto 1, HCl, ocurriendo aproximadamente 3-5 horas después de la administración y liberación del Compuesto 1, HCl, del segundo tableta que se produce aproximadamente 7-9 horas después de la administración.

Ejemplo 6. Formulación pulsátil - Perlas en cápsula o tableta

Se repite el método del Ejemplo 5, excepto que se usan perlas que contienen fármaco en lugar de tabletas. Las perlas de liberación inmediata se preparan recubriendo un material de soporte inerte tal como lactosa con el fármaco. Las perlas de liberación inmediata se recubren con una cantidad de material de recubrimiento entérico suficiente para proporcionar un período libre de liberación del fármaco de aproximadamente 3-5 horas. Una segunda fracción de perlas se prepara recubriendo perlas de liberación inmediata con una mayor cantidad de material de recubrimiento entérico, suficiente para proporcionar un período libre de liberación de fármaco de aproximadamente 7-9 horas. Los dos grupos de perlas recubiertas se encapsulan como en el Ejemplo 5, o se comprimen, en presencia de un agente amortiguador, en una sola tableta de liberación pulsátil.

Ejemplo 7: Tableta de liberación sostenida

Las tabletas de liberación sostenida del Compuesto 1, HCl, se preparan preparando primero un excipiente de liberación sostenida. El excipiente de liberación sostenida se prepara mezclando en seco las cantidades requeridas de goma xantano, goma de algarrobo, un polímero hidrófobo farmacéuticamente aceptable y un diluyente inerte en un mezclador/granulador de alta velocidad durante 2 minutos. A la vez que se usaban cortadores/impulsores, se añadió el agua y la mezcla se granuló durante otros 2 minutos. La granulación se secó luego en un secador de lecho fluido hasta una pérdida en peso de secado ("LOD") de entre 4 y 7%. La granulación se molió después usando tamices de malla 20. Los ingredientes de los excipientes de liberación sostenida se exponen en la Tabla 6 a continuación:

Tabla 6. Mezcla de excipientes de liberación sostenida

Componente	% en peso
Goma xantano	10
Goma de algarrobo	10
Carboximetilcellulosa	30
Dextrosa	50
Agua	23 *
* Retirada durante el procesamiento	

A continuación, el excipiente de liberación sostenida preparado como se ha detallado anteriormente se mezcla en seco con una cantidad deseada de Compuesto 1, HCl, en un mezclador en V durante 10 minutos. Se añade una cantidad adecuada de lubricante para tabletas Pruv® (estearil fumarato de sodio, NF) para los siguientes ejemplos y la combinación se mezcla durante otros 5 minutos. Esta mezcla final se comprime en tabletas, conteniendo cada tableta 10% en peso del Compuesto 1, HCl. Las tabletas producidas pesaron 500 mg (el diámetro es 3/8 pulgadas; la dureza es 2.6 Kp). Las proporciones de las tabletas se exponen en la Tabla 7 a continuación.

Tabla 7. Tablet de liberación sostenida

Componente	% en peso
------------	-----------

Excipiente de liberación sostenida de la Tabla 6	88.5
Compuesto 1, HCl	10
Fumarato de estearilo sódico	1.5

A continuación se realizan ensayos de disolución sobre las tabletas. Los ensayos de disolución se llevan a cabo en un aparato de disolución USP automatizado (Paddle Tipo II, regulador de pH 7.5, 50 rpm en 500 mL). Las tabletas deben liberar alrededor del 30% del Compuesto 1, HCl, por 2 horas, seguido por una liberación sostenida de manera que aproximadamente el 98% del Compuesto 1, HCl, se libere al final de 12 horas.

Ejemplo 8: Tableta recubierta de liberación sostenida

Se preparó un excipiente de liberación sostenida como se ha descrito anteriormente mezclando en seco las cantidades requeridas de goma xantano, goma de algarrobo y un diluyente inerte. Se utilizaron 2 minutos adicionales de granulación después de la adición de los componentes (durante 4 minutos totales de granulación después de la adición). La dispersión acuosa de etilcelulosa se sustituyó por agua en los métodos anteriores. Los componentes del excipiente de liberación sostenida se describen en la Tabla 8.

Tabla 8. Excipiente de liberación sostenida

Componente	% en peso
Goma xantano	12
Goma de algarrobo	18
Dextrosa	65
Dispersión acuosa de etilcelulosa	5 *
* La dispersión acuosa de etilcelulosa contiene aprox. 25% en peso de sólidos. La cantidad añadida a la formulación (es decir, el 5%) es sólida solamente.	

La goma xantano y la goma de algarrobo se mezclan en seco en un mezclador en V durante 10 minutos, se añade la dextrosa y la combinación es mezclada durante otros 5 minutos. A continuación se añade la dispersión acuosa de etilcelulosa, seguida de 5 minutos adicionales de mezcla. La granulación resultante se comprime a continuación en tabletas con estearil fumarato de sodio, como lubricante para tabletas. Las tabletas se recubren después con una dispersión acuosa de etilcelulosa adicional. Para conseguir esto, se mezcla etilcelulosa (Surelease®, 400 g) con agua (100 g) para formar una suspensión acuosa. A continuación, las tabletas se recubren en un recipiente de recubrimiento Keith Machinery (diámetro de 350 mm, velocidad de la bandeja 20 rpm, boquilla de pulverización de 0.8 mm, tabletas de temperatura de lecho de 40° a 50°C, carga por lote de 1 kg, aire seco - Conair Prostyle 1250, 60°-70°C). Las tabletas se recubren hasta una ganancia de peso de aproximadamente 5%. Las tabletas deben pesar aproximadamente 500 mg. Las proporciones de las tabletas se exponen en la Tabla 9 a continuación:

Tabla 9. Tabletadas recubiertas de liberación sostenida

Componente	% en peso
Mezcla de excipiente de liberación sostenida de la Tabla 6	83.5
Compuesto 1, HCl	10
Etilcelulosa	5
Fumarato de estearilo sódico	1.5

Los ensayos de disolución se llevan a cabo en un aparato de disolución USP automatizado de tal manera que modelan el paso a través del tracto gastrointestinal. Las tabletas recubiertas no deben liberar más del 10% del compuesto 1, HCl, durante las primeras 1-2 horas, y luego deben liberar el compuesto 1, HCl, a una velocidad constante tal que aproximadamente 90% a 100% del Compuesto 1, HCl, se libera después de 12 horas.

Ejemplo 9: Perfiles de liberación *in vitro*

Los perfiles de disolución se obtienen utilizando el Aparato I de la Farmacopea de los Estados Unidos a 37°C y a 100 rpm. Los medios de disolución se varían con el tiempo comenzando con HCl 0.1 N durante 0-2 horas. De 2 a 4 horas, el medio es un regulador de fosfato de pH 6.5 y de 4 a 24 horas el medio era regulador de fosfato de pH 7.5.

- 5 Alternativamente, los perfiles de disolución se realizan usando un aparato USP Tipo III (VanKel Bio-Dis II).

Ejemplo 10: Protocolo de disolución alimentado/ayuno *in vitro*

- 10 Las formulaciones de ensayo se evalúan bajo una variedad de condiciones de disolución para determinar los efectos del pH, medio, agitación y aparato. Los ensayos de disolución se realizan usando un aparato USP Tipo III (VanKel Bio-Dis II). Con el fin de determinar las diferencias, si las hay, en la cinética de disolución entre un estado alimentado y un estado de ayuno para la serie de formulaciones, los experimentos de disolución *in vitro* se llevan a cabo en una solución que contiene 30% de aceite de cacahuete ("alimentado") para modelar un tracto gastrointestinal con una carga típica de grasa en la dieta. El control determinó las velocidades de disolución en una solución carente de la carga de grasa ("en ayuno"). El protocolo pH-tiempo (que va desde ácido a alcalino a procesos digestivos modelo) se expone a continuación en la Tabla 10, a continuación. La agitación es de 15 cpm. El volumen de la muestra probada es de 250 mL.

Tabla 10. Protocolo de disolución ayuno/ alimentado

Aparatos Medios			
"Alimentado"	"En ayuno"	Tiempo	pH
30% Aceite de cacahuete	Sin aceite de cacahuete	0-1 hora	1.5
30% Aceite de cacahuete	Sin aceite de cacahuete	1-2 horas	3.5
30% Aceite de cacahuete	Sin aceite de cacahuete	2-4 horas	5.5
30% Aceite de cacahuete	Sin aceite de cacahuete	4-12 horas	7.5

Se espera que un recubrimiento entérico en la tableta proporcione una tableta que proporcione velocidades de disolución que no sean significativamente diferentes en los estados en ayunas y alimentados.

Ejemplo 11: Estudios de programación de dosis *in vitro*

- 20 Se usaron datos farmacocinéticos (pk) de pacientes humanos para modelar diversos regímenes de dosis usando líneas celulares humanas: Jurkat (leucemia) y HCT-116 (tumor de colon). Las líneas celulares humanas se trataron con o sin un inhibidor de HDAC (Compuesto 1). Las células se cultivaron, se trataron según diferentes regímenes y concentraciones para modelar el régimen de dosificación correspondiente (dosis continua baja: 0.2 µM; intravenosa (IV): 2 µM 3 horas + 0.3 µM 4 horas, oral BID: 0.4 µM 4 horas x 2, 4 horas separadas; BID orales consecutivas: 0.4 µM 8 horas; TID orales consecutivas: 0.266 µM 12 horas), después se lavaron para imitar la PK humana *in vivo*.

- 25 Las figuras 1 y 2 resumen los resultados de los estudios de programación de dosis *in vitro*. Se determinó que la exposición continua del inhibidor de HDAC (es decir, el Compuesto 1) durante al menos 8 horas proporcionó una buena eficacia. La dosificación oral es más eficaz cuando se administra de forma consecutiva (es decir, 4 horas de separación) que con una pausa entre ellas, similar a la dosis IV modelada con una exposición de 8 horas. La dosificación oral tres veces al día (tid) fue mejor que la dosis dos veces al día (bid) acercándose al nivel continuo de 0.2 µM.

- 30 La viabilidad celular se examinó mediante un análisis de apoptosis usando clasificación de células activada por fluorescencia (FACS) después de tinción con anexina V-FITC y yoduro de propidio (PI). En resumen, después del tratamiento, 1x10⁶ células se lavaron con solución salina tamponada con fosfato (PBS) y luego se marcaron con anexina V-FITC/PI en el regulador de unión de acuerdo con el protocolo del fabricante. Las señales fluorescentes de FITC y PI se detectaron a 518 nm y 620 nm, respectivamente, en un instrumento Beckman Coulter FACS (Fullerton, CA). Los datos se analizaron con el software Flow Jo (Tree Star, Ashland, OR).

Ejemplo Comparativo 12: Ensayo de Fase 1 de la seguridad y tolerabilidad de la forma de cápsula oral del Compuesto 1, HCl, en pacientes de cáncer avanzados

Este es un estudio de escalado de dosis de Fase 1 de la seguridad, farmacocinética y farmacodinámica del Compuesto 1, HCl, administrado oralmente en pacientes con cáncer avanzado.

Propósito

Este estudio busca determinar la dosis más alta de Compuesto 1, HCl, que se puede tomar sin causar efectos secundarios graves en pacientes con cáncer avanzado. El estudio examinará la seguridad del fármaco del estudio (Compuesto 1, HCl) y si el programa de tratamiento es tolerado por los pacientes.

Diseño del estudio

- 5 En el estudio escalado de dosis de Fase 1, hasta 7 cohortes recibirán el Compuesto 1, HCl, por vía oral a dosis que comienzan en 30 mg/m², aproximadamente 4-6 horas de separación, hasta 90 mg/m², 2 o 3 veces al día según 3 horarios de dosificación diferentes dentro de un ciclo de 28 días (5 días de dosificación seguido de 2 días sin dosificación, 5 días de dosificación seguidos de 9 días sin dosificación, 7 días de dosificación seguido de 7 días sin dosificación) hasta que se alcanza la dosis máxima tolerada.

10 Elegibilidad

- Los pacientes deben cumplir los siguientes criterios: Al menos 18 años de edad; tumor sólido medible, histológicamente confirmado, linfoma no Hodgkin, enfermedad de Hodgkin, leucemia linfocítica crónica o mieloma múltiple recidivo después de la terapia estándar o para el cual no existe terapia estándar; capacidad de tragar cápsulas orales sin dificultad; esperanza de vida estimada >12 semanas; estado de rendimiento del ECOG ≤2; creatinina ≤1.5 X límite superior institucional de la normalidad (LSN); bilirrubina total ≤1.5 X ULN institucional (a menos que se eleve a partir del síndrome de Gilbert documentado); AST y ALT ≤2.5 X LSN institucional (≤5 X LSN institucional en presencia de metástasis hepáticas); recuento de plaquetas ≥100.000/μL; ANC ≥1500/μL; Hgb ≥9.0 g/dL; los pacientes con metástasis cerebrales asintomáticas, previamente tratadas, que no reciben corticosteroides son elegibles; dispuestos y capaces de firmar un consentimiento informado por escrito.

20 Resultados

- 25 Cuando se administró a través de una formulación de cápsula de liberación inmediata, el efecto terapéutico del Compuesto 1 se consiguió con 2 o 3 dosis consecutivas (cada dosis administrada de 4 a 6 horas de separación) en los días programados para dosificación. Las dosis se administraron a la misma hora cada día. A lo largo de un intervalo de exposición diaria de 0.63 a 2.15 μM·h, tres veces al día (TID) la dosificación consecutiva se asoció con un grado promedio más alto de trombocitopenia en comparación con dos veces al día (BID) de dosificación consecutiva. Cuando se administró a través de una formulación de cápsula de liberación inmediata, se alcanzó el efecto terapéutico del Compuesto 1 con 2 dosis administradas de 4 a 6 horas de separación en los días programados para dosificación. Las dos dosis se administraron a la misma hora cada día, administrándose la segunda dosis aproximadamente de 4 a 6 horas desde la primera dosis.

- 30 En pacientes con tumores sólidos y linfomas, se logró una respuesta farmacodinámica al Compuesto 1 con una incidencia limitada de trombocitopenia de Grado 4 (conteo plaquetario <25.000 por mm³) cuando los pacientes recibieron fármaco en ciclos consistentes en 7 días consecutivos de dosificación oral seguidos de 7 días consecutivos sin dosificación. En el caso de que un paciente experimente una disminución relacionada con el tratamiento de las plaquetas a <25.000 por mm³, la gravedad de la trombocitopenia se puede mejorar mediante la dosificación en ciclos consistentes en 5 días consecutivos de dosificación oral seguidos de 9 días consecutivos sin dosificación.

- 35 Se determinó la siguiente información farmacocinética para pacientes que recibieron una dosis de 30 mg/mm² de la formulación de cápsula del Ejemplo 2. Los pacientes con cáncer de tumor sólido recibieron una dosis de 30 mg/mm² de la formulación de cápsula del Ejemplo 2. Las muestras de sangre se recogieron hasta 24 horas después de la dosificación para las evaluaciones farmacocinéticas. El plasma se recogió por centrifugación y se almacenó a aproximadamente -70°C hasta su análisis. Las concentraciones del Compuesto 1 se determinaron en plasma usando un sistema de gradiente de HPLC (Hewlett Packard modelo 1100) se configuró con Sciex API 3000 y una columna de fase inversa (Phenomenex, Luna C18, 3.0 μm, 50 x 2 mm i.d.). El gradiente de fase móvil consistió en ácido fórmico al 0.2% en agua (A) y ácido fórmico al 0.2% en metanol (B). La rata de flujo fue de 0.4 mL/min, y el tiempo de funcionamiento fue de 2.75 minutos. El análisis farmacocinético se realizó con WinNonlin Professional Edition (Pharsight Corporation, Versión 5.2). Se utilizaron tiempos de muestreo nominales y niveles de dosis nominales. El AUC_{0-4h} para las concentraciones plasmáticas del Compuesto 1 fue 0.272 ± 0.051 μM·h (media ± SE).

- 40 Se estima que el intervalo de confianza del 95% para la AUC_{0-8h} media a una dosis de 60 mg/mm² es de 0.210 a 0.742 μM·h basado en una sola dosificación de una formulación de cápsula de liberación inmediata de 30 mg/mm². Se calcula que el AUC_{0-8h} promedio de dosis normalizado para una formulación oral de liberación controlada de una vez al día varía de 0.0035 a 0.0124 (μM·h)/(mg/m²).

- 45 Ejemplo comparativo 13: Terapia de combinación: Bortezomib y el Compuesto 1 en modelos de neuroblastoma *in vitro* e *in vivo*

- 55 El tratamiento actual del neuroblastoma a menudo falla debido a quimiorresistencia. El presente estudio examinó los efectos del compuesto 1 y el inhibidor de proteasoma, el bortezomib en el tratamiento del neuroblastoma.

Se trataron líneas celulares de neuroblastoma y cultivos de neuroblastoma primario derivados del paciente, con bortezomib, Compuesto 1 solo o una combinación de ambos agentes durante 48 horas. Las células también fueron tratadas con inhibidores de HDAC vorinostat, butirato de sodio y ácido valproico y la viabilidad se evaluó mediante ensayos de calceína AM. El ARNm de células tratadas se evaluó a las 6 y 24 horas utilizando U133+ arreglos de expresión de ARNm y el análisis de ingenuidad. Se usó diclorofluoresceína (DCF) para medir especies reactivas de oxígeno (ROS). Los ensayos de viabilidad celular se repitieron en presencia de N-acetilcisteína (NAC). Se usó transferencia Western para evaluar la escisión de caspasa-3 y PARP. Los ratones desnudos fueron inyectados con 10^7 células SMS-KCNR por vía subcutánea y tratados con dosis diarias de 0.5 mg/kg de bortezomib, 12.5 mg/kg de Compuesto 1 o una combinación de los dos agentes. Se midieron los tumores y se generaron imágenes dos veces por semana.

Las líneas celulares de neuroblastoma y las células del paciente mostraron sensibilidad a bortezomib y Compuesto 1 con IC_{50} para bortezomib <50 nM e IC_{50} para Compuesto 1 <200 nM. La combinación de bortezomib y Compuesto 1 fue sinérgica. El análisis de expresión mostró una regulación positiva de NOTCH 2 y sus ligandos, así como c-jun. NFκ-B y MYCN fueron ambos significativamente regulados. El análisis de DCF mostró la formación de ROS y los ensayos de viabilidad mostraron inhibición de la apoptosis mediada por caspasa en presencia de NAC. El modelo de ratón de xenoinjerto de neuroblastoma mostró una disminución en el volumen tumoral en ratones tratados tanto con bortezomib como con el Compuesto 1 cuando se comparó con los grupos de tratamiento de agente único con un beneficio de supervivencia significativo.

El bortezomib y el Compuesto 1 inhiben sinérgicamente el crecimiento de neuroblastoma tanto *in vitro* como *in vivo* (Figura 10). Esta terapia de combinación es eficaz y bien tolerada en el modelo de ratón.

Ejemplo 14: Terapia de combinación de bendamustina e inhibidores de HDAC en el tratamiento del cáncer

Cáncer de colon: Se trataron tumores sólidos de cáncer de colon HCT-116 (cáncer de colon) con inhibidor de HDAC (es decir, Compuesto 1) o bendamustina o una combinación del Compuesto 1 y bendamustina. Las células se cultivaron, se trataron de acuerdo con diferentes regímenes y concentraciones para modelar el régimen de dosificación correspondiente, y luego se lavaron para imitar la PK humana *in vivo*. En el caso de la combinación de bendamustina e inhibidor de HDAC (es decir, Compuesto 1), las células se trataron inicialmente con dosis variables del inhibidor de HDAC (es decir, Compuesto 1) durante 18 horas, seguidas por tratamiento con dosis variables de bendamustina durante 3 días.

Como se observa en la figura 3, la administración de hasta 100 μM de bendamustina en ausencia del inhibidor de HDAC (Compuesto 1) sólo da como resultado aproximadamente un 10% de células no viables. Sin embargo, como indica claramente la figura 3, la combinación de bendamustina y el inhibidor de HDAC (es decir, Compuesto 1), es muy potente y significativamente más eficaz que los compuestos administrados individualmente. Como se muestra en la Tabla 11, la combinación tiene un índice de combinación (CI) por debajo de 1, lo que indica un mecanismo sinérgico de acción. Así, la bendamustina y el Compuesto 1 inhiben sinérgicamente el cáncer de colon tanto *in vitro* como *in vivo*.

Tabla 11. Índice de combinación para el compuesto 1 y bendamustina para el cáncer de colon

Compuesto-1 μM	Bendamustina μM	Índice de Combinación
0.05	25	0.463
0.05	50	0.579
0.05	100	0.481
0.1	25	0.673
0.1	50	0.248
0.1	100	0.324
0.2	25	0.262
0.2	50	0.172
0.2	100	0.216

Mieloma múltiple: Se ensayaron tres líneas celulares de mieloma múltiple diferentes U266, NCI-H929 y RPMI-8266 para determinar la actividad sinérgica del inhibidor de HDAC (Compuesto 1) y bendamustina. La figura 4 representa los resultados de la línea celular U266. El gran aumento en marcadores de apoptosis para células tratadas con la combinación de bendamustina y Compuesto 1 muestra que la combinación es de hecho un potente inhibidor de

mieloma múltiple. En la Tabla 12, la combinación tiene un índice de combinación (CI) por debajo de 1, indicando un mecanismo sinérgico de acción. La bendamustina y el Compuesto 1 inhiben sinérgicamente el mieloma múltiple tanto *in vitro* como *in vivo*.

Tabla 12. Índice de combinación para el Compuesto 1 y terapia de combinación con bendamustina en mieloma múltiple

Compuesto-1 μM	Bendamustina μM	Índice de Combinación
100	30	0.378
200	60	0.479
300	90	0.317

Linfoma: Se estudió el efecto de la administración combinada de inhibidor de HDAC (Compuesto 1) y bendamustina en diferentes tipos de linfoma. Se observó actividad sinérgica para la combinación del inhibidor de HDAC (Compuesto 1) y bendamustina en linfomas de células de manto y también en linfomas difusos de células grandes. Las figuras 5A y 5B representan el aumento de marcadores de apoptosis en células de linfoma tratadas con el inhibidor de HDAC (Compuesto 1) y/o bendamustina. Las figuras indican claramente la eficacia mejorada de la combinación bendamustina con el inhibidor de HDAC (Compuesto 1). La Tabla 13 muestra que la combinación tiene un índice de combinación (CI) por debajo de 1, indicando un mecanismo sinérgico de acción. Basándose en las figuras 5A-5B y la Tabla 13, se infiere que la bendamustina y el Compuesto 1 inhiben sinérgicamente el linfoma tanto *in vitro* como *in vivo*.

Tabla 13. Índice de combinación para el compuesto 1 y la terapia de combinación con bendamustina en el linfoma

Compuesto-1 μM	Bendamustina μM	Índice de Combinación
100	10	0.602
200	20	0.686
300	30	0.541

El pretratamiento con inhibidor de HDAC proporciona una potenciación muy buena de la combinación con bendamustina

Se trataron células de mieloma múltiple H929 con inhibidor de HDAC (Compuesto 1 a 200 nM) o bendamustina (50 μM) durante 1 o 3 días. La secuencia de adición se probó añadiendo bendamustina o el inhibidor de HDAC primero, luego añadiendo el segundo después de 24 horas. El inhibidor de HDAC (Compuesto 1) seguido de bendamustina 24 horas más tarde condujo a la máxima muerte celular en esta serie (Figura 8).

Ejemplo 15: Función de RAD51 en función sinérgica de bendamustina e inhibidores de HDAC

El gen RAD51 está asociado con una serie de genes de cáncer clave, incluyendo BRCA1, BCRA2 y el supresor de tumores, p53. La actividad de RAD51 se regula mediante interacciones directas proteína-proteína con p53. En los casos en que p53 está ausente o mutado, el RAD51 ha aumentado la actividad de reparación del ADN. El efecto neto del aumento de la actividad de RAD51 es permitir que las células cancerosas reparen eficazmente el daño del ADN para neutralizar los tratamientos de radiación y quimioterapia.

Como se ve en la figura 3, la administración de hasta 100 μM de bendamustina en ausencia del inhibidor de HDAC (Compuesto 1) sólo da como resultado aproximadamente un 10% de células no viables. Sin embargo, como muestra la figura 3 indica que la combinación de bendamustina y el inhibidor de HDAC (Compuesto 1), es muy potente y significativamente más eficaz que los compuestos administrados individualmente. Como se muestra en la Tabla 11, la combinación tiene un índice de combinación (CI) inferior a 1, que indica un mecanismo de acción sinérgico (basado en el método de Chou y Talay usando el programa de software CalcuSyn (Biosoft, Ferguson, MO)). Así, la bendamustina y el Compuesto 1 inhiben sinérgicamente el cáncer de colon tanto *in vitro* como *in vivo*.

La figura 6A muestra la regulación negativa de RAD51 por el inhibidor de HDAC (Compuesto 1), y por la combinación de inhibidor de HDAC (Compuesto 1) y bendamustina. Se plantea la hipótesis de que la actividad sinérgica de la combinación de inhibidor de HDAC (Compuesto 1) y bendamustina puede atribuirse a la regulación negativa de RAD51 por el inhibidor de HDAC (Compuesto 1). RAD51 representa un componente esencial de la recombinación homóloga (HR), una de las dos principales DNA de doble filamento de ruptura (DSB) reparación de las vías en las células; la segunda vía, la unión final no homóloga (NHEJ), representada aquí por dos de sus

componentes Ku-70 y DNA-PKcs, no se ve afectada por estos tratamientos. Las figuras 6B y 6C muestran que la combinación del Compuesto 1 y bendamustina da como resultado una escisión de caspasa sinérgicamente aumentada y apoptosis en líneas celulares de mieloma múltiple NCI-H929 y U266. Como se ha explicado anteriormente, la actividad sinérgica de mieloma antimúltiple de la combinación de bendamustina-Compuesto 1 podría ser debida a una reducción en los niveles de RAD51 causados por el inhibidor de HDAC (Compuesto 1).

La figura 9 muestra que en células Jurkat, el pretratamiento con inhibidor de HDAC (Compuesto 1) suprimió la regulación positiva de RAD51 inducida por bendamustina, inhibiendo así la reparación del daño del ADN y potenciando la acción de la bendamustina. Las células se pretrataron un día con adelanto con 0.2 μ M de inhibidor de HDAC (Compuesto 1), luego se añadió bendamustina 20 μ M durante 1 día.

Ejemplo 16: Estudio de inhibición del crecimiento tumoral con ratones SCID hembra con H929 (mieloma múltiple) administrados con inhibidor de HDAC solo o en combinación con bendamustina.

Se evaluó la inhibición del crecimiento tumoral de la línea celular H929 en ratones SCID hembras administradas con inhibidor de HDAC tales como el Compuesto 1 BID por vía intraperitoneal (IP) durante 5 días consecutivos seguidos por 2 días sin dosificación durante 2 a 3 ciclos de dosificación completos. Los ratones se inocularon subcutáneamente en el flanco posterior derecho con células H929 MM a una densidad de 1×10^7 células en un volumen de 100 μ l/ratón. 4 grupos de animales (n=8/grupo) recibieron vehículo (BID, IP, 5d/semana), PCI-24781 solo (12 mg/kg BID, IP, 5d/semana), bendamustina sola 5.0 mg/kg (qd, IP, 2d/semana Tu, Th) o la combinación. Los pesos corporales y las mediciones del tumor se recolectaron un mínimo de 2 veces por semana para todos los animales. Se recolectaron muestras de sangre y de tumor a la terminación del estudio para evaluaciones farmacodinámicas.

Como se muestra en la figura 7, el inhibidor de HDAC y la bendamustina solo mostraron una inhibición del crecimiento tumoral de 73% y 79% respectivamente, mientras que la combinación mostró una inhibición del crecimiento tumoral significativamente mejor del 93%. Las pérdidas de peso corporal al final del estudio fueron <2.2% para los agentes individuales y 8.1% para la combinación. De este modo, la combinación del inhibidor de HDAC con bendamustina produjo una inhibición significativamente mayor del crecimiento de tumores de mieloma múltiple H929 en comparación con los únicos agentes solos, con toxicidad aceptable medida por pérdida de peso corporal.

Ejemplo comparativo 17: Inhibidor de HDAC en combinación con cloroquina, perifosina o platino

Inhibidor de HDAC en combinación con cloroquina:

Como se muestra en la figura 11, se observó que los inhibidores de HDAC (por ejemplo, el Compuesto 1) descritos en el presente documento actúan sinérgicamente con cloroquina. La cloroquina es un inhibidor de la autofagia. Por lo tanto, se plantea la hipótesis de que la combinación impulsa el tumor y/o células de mieloma en la vía apoptótica activada por el inhibidor de HDAC (Compuesto 1).

Inhibidor de HDAC en combinación con perifosina:

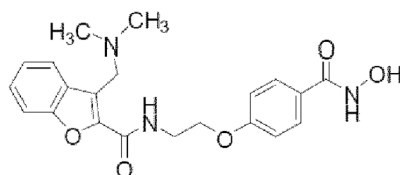
La perifosina es un inhibidor de la vía AKT. Como se muestra en la figura 12, el tratamiento previo de las células HCT-116 durante un máximo de 24 horas con inhibidor de HDAC (Compuesto 1), seguido de la administración de perifosina dio como resultado una acción sinérgica de perifosina y el inhibidor de HDAC (Compuesto 1) en líneas de células de mieloma y células tumorales de colon.

Inhibidor de HDAC (Compuesto 1) en combinación con platino:

Se muestra que los inhibidores de HDAC descritos en la presente invención inhiben células tumorales en sinergia con agentes que contienen platino tales como cisplatino y carboplatino. De manera importante, en las células tumorales resistentes al platino, los inhibidores de HDAC demostraron una inhibición eficaz del tumor en combinación con cisplatino y/o carboplatino. La figura 13 demuestra la inhibición sinérgica de células tumorales de ovario resistentes al platino mediante una combinación de cisplatino e inhibidor de HDAC (Compuesto 1) descritas en el presente documento. Los ejemplos y realizaciones descritos en el presente documento son sólo con fines ilustrativos y diversas modificaciones o cambios sugeridos a los expertos en la técnica deben incluirse dentro del espíritu y alcance de la descripción y el alcance de las reivindicaciones adjuntas. Como se apreciará por los expertos en la técnica, los componentes específicos enumerados en los ejemplos anteriores pueden ser reemplazados por otros componentes funcionalmente equivalentes, por ejemplo, diluyentes, aglutinantes, lubricantes, cargas, recubrimientos y similares.

Reivindicaciones

1. Una combinación de bendamustina, o su sal de clorhidrato, y el Compuesto 1:



Compuesto 1

5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

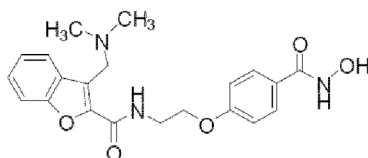
2. La combinación de la reivindicación 1, en la que la bendamustina, o su sal de clorhidrato, y el Compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se formulan en una forma de dosificación unitaria.

3. La combinación de la reivindicación 1, en la que la bendamustina, o su sal de clorhidrato, y el Compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se formulan en formas de dosificación separadas.

10 4. La combinación de la reivindicación 1, en la que la sal farmacéuticamente aceptable del Compuesto 1 es una sal de HCl.

5. La combinación de la reivindicación 1, en la que la combinación comprende además rituximab.

6. Una combinación de bendamustina, o su sal de clorhidrato; y Compuesto 1:



Compuesto 1,

15 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento de un cáncer en un paciente que lo requiere.

7. La combinación para uso de acuerdo con la reivindicación 6, en la que el cáncer es un carcinoma, un tumor, un neoplasma, un linfoma, un melanoma, un glioma, un sarcoma y un blastoma.

20 8. La combinación para uso según la reivindicación 6, en la que el cáncer es CLL/SLL, linfoma folicular, linfoma de células de manto, linfoma de células B grandes difusas, macroglobulinemia de Waldenstrom, mieloma múltiple, cáncer de colon o linfoma no Hodgkin.

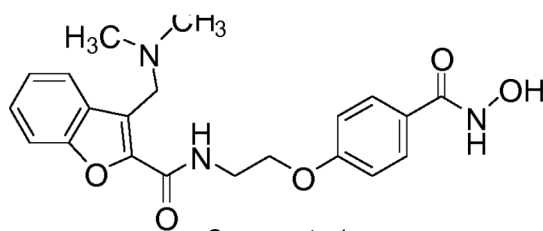
9. La combinación para uso de acuerdo con la reivindicación 6, en la que la bendamustina, o su sal de clorhidrato, y el Compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administran simultánea o secuencialmente.

25 10. La combinación para uso de acuerdo con la reivindicación 6, en la que la sal farmacéuticamente aceptable del Compuesto 1 es una sal de HCl.

11. La combinación para uso de acuerdo con la reivindicación 6, en la que la bendamustina, o su sal de clorhidrato y el Compuesto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se administran secuencialmente, en donde el Compuesto 1 se administra primero.

30 12. Una composición farmacéutica en una forma de dosificación sólida adecuada para administración oral, comprendiendo la composición:

un ingrediente activo que es el Compuesto 1:



Compuesto 1

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

un segundo ingrediente activo que es bendamustina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y

al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

- 5 13. La composición farmacéutica de la reivindicación 12, en la que la sal farmacéuticamente aceptable del Compuesto 1 es una sal de HCl.

FIG. 1

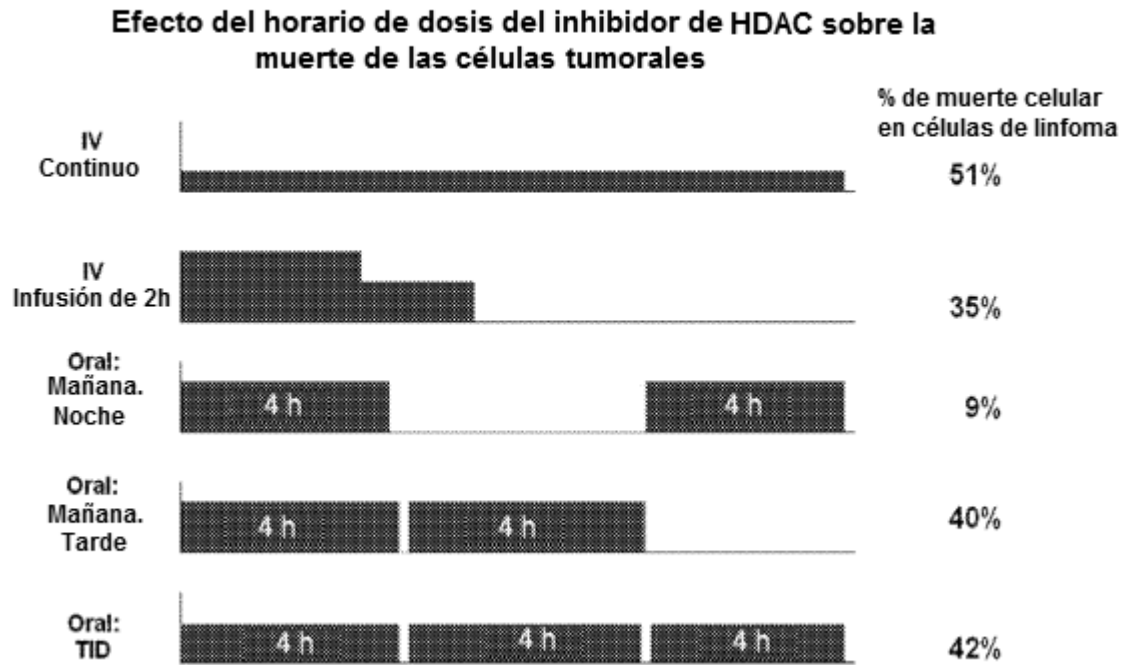


FIG. 2

Dosificación continua, IV u oral durante 2 días: inhibidor de HDAC a 2 mg/kg

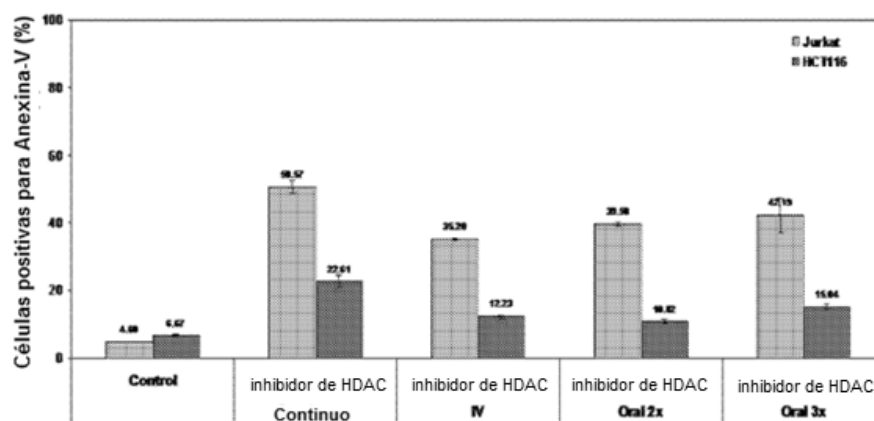
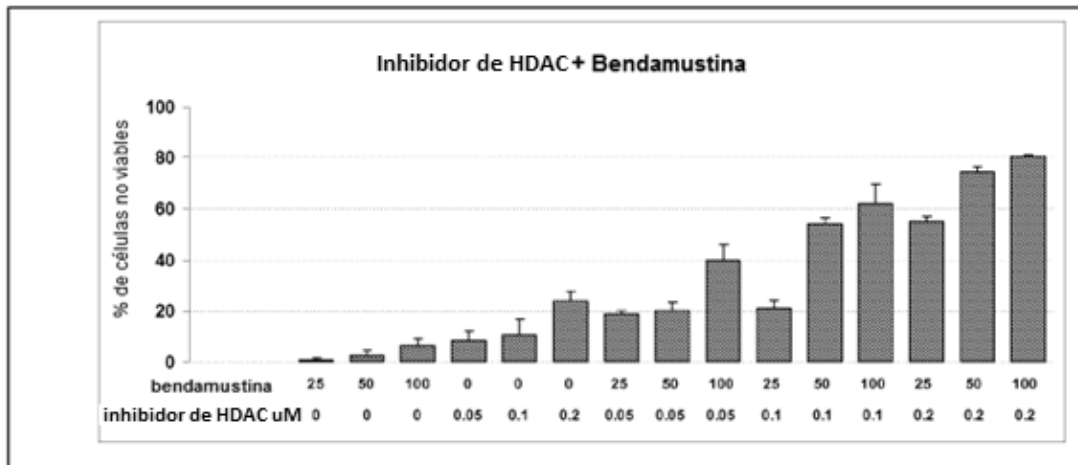


FIG. 3



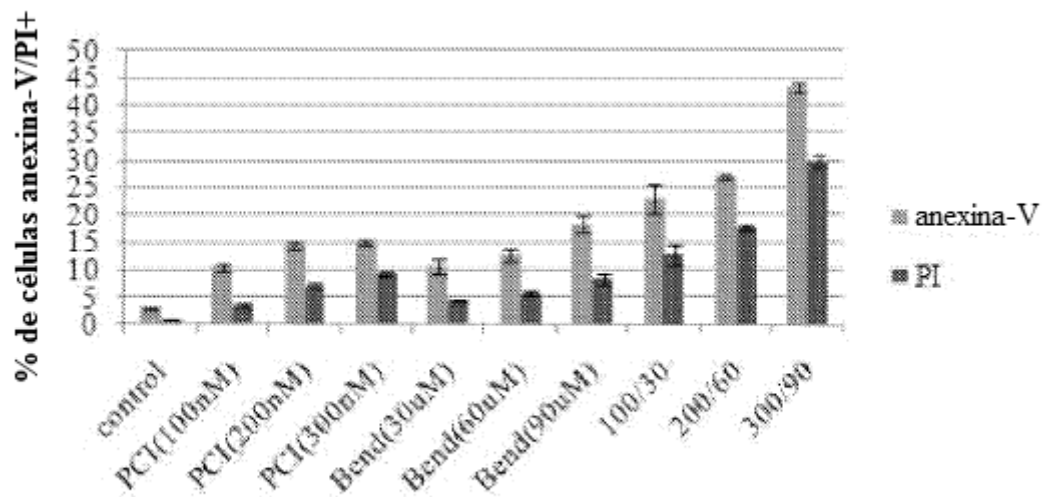
PCI uM	Bendamustina uM	CI
0.05	25	0.463
0.05	50	0.579
0.05	100	0.481

PCI uM	Bendamustina uM	CI
0.1	25	0.673
0.1	50	0.248
0.1	100	0.324

PCI uM	Bendamustina uM	CI
0.2	25	0.262
0.2	50	0.172
0.2	100	0.216

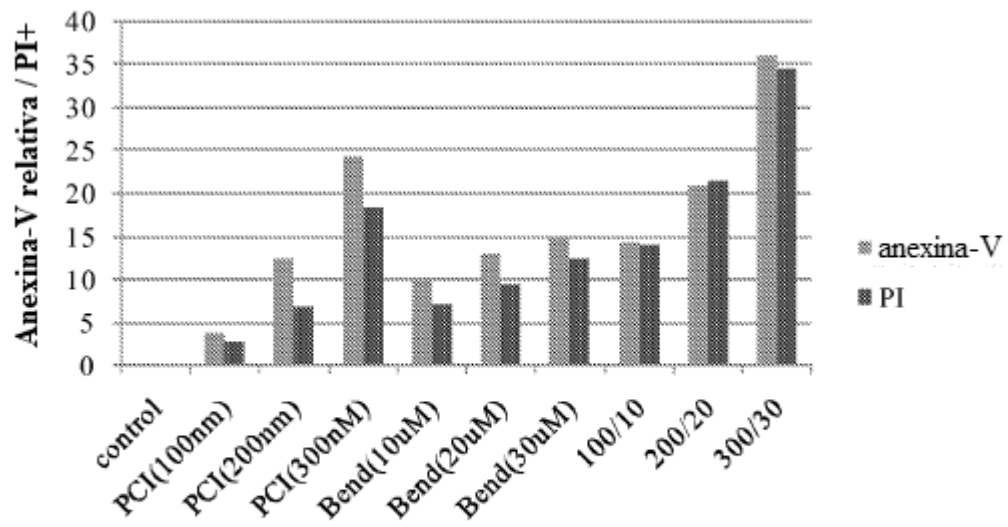
PCI = inhibidor de HDAC

FIG. 4



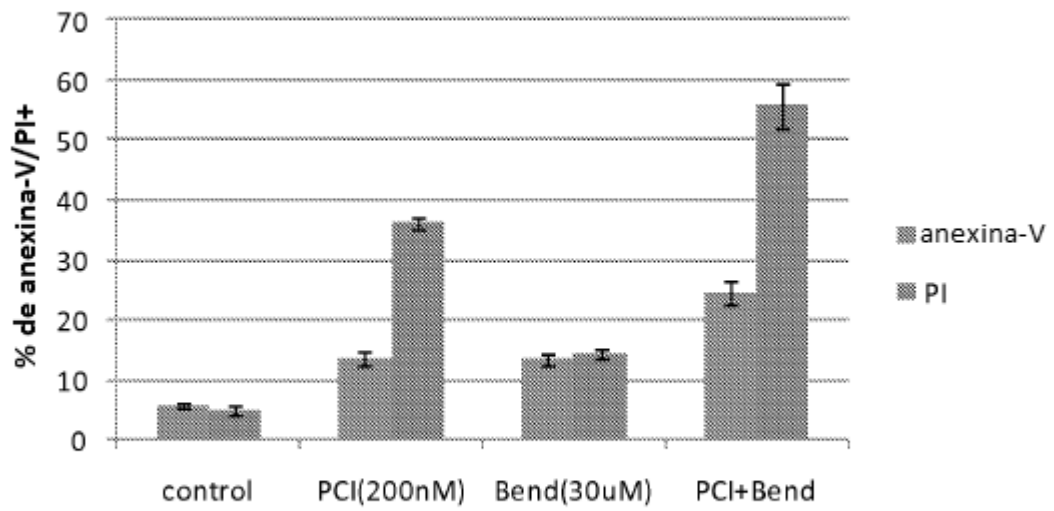
PCI = inhibidor de HDAC

FIG. 5A



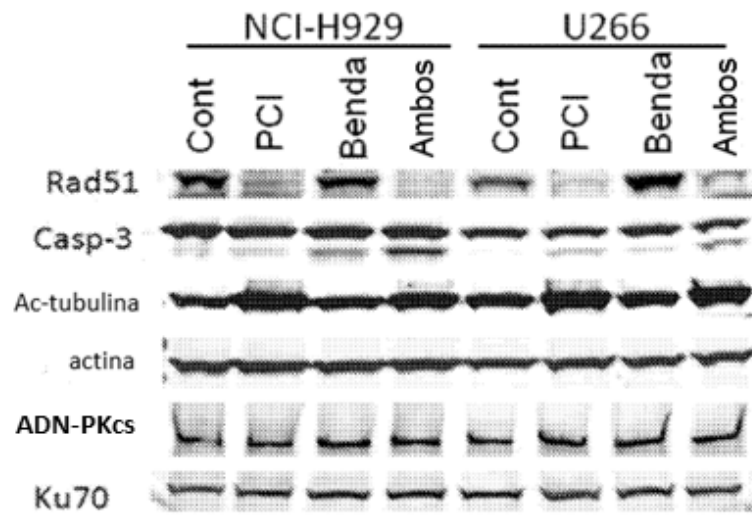
PCI = inhibidor de HDAC

FIG. 5B



PCI = inhibidor de HDAC

FIG. 6A



PCI = inhibidor de HDAC

FIG. 6B

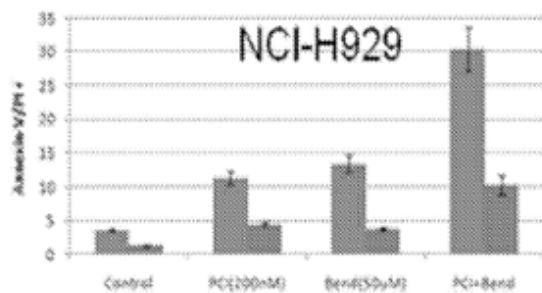


FIG. 6C

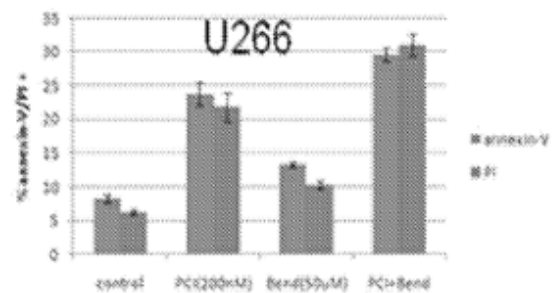


FIG. 7

Modelo de xenoinjerto H929 MM

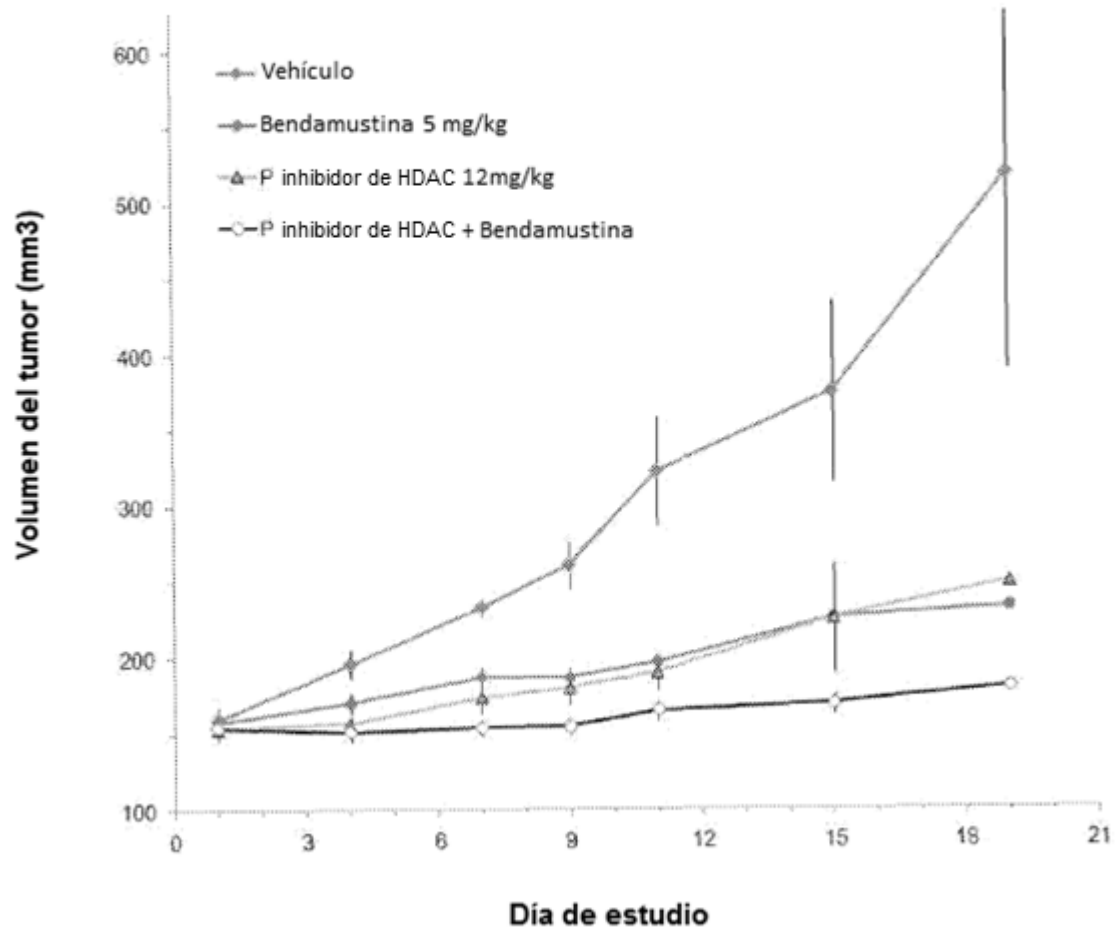


FIG. 8

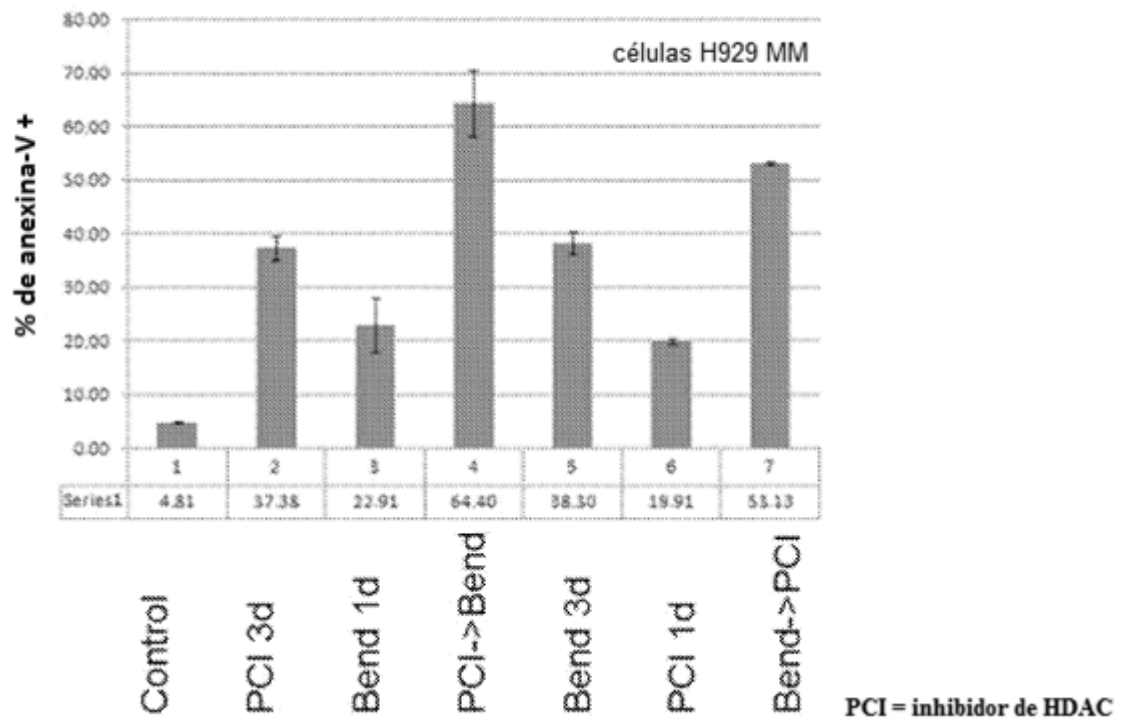


FIG. 9

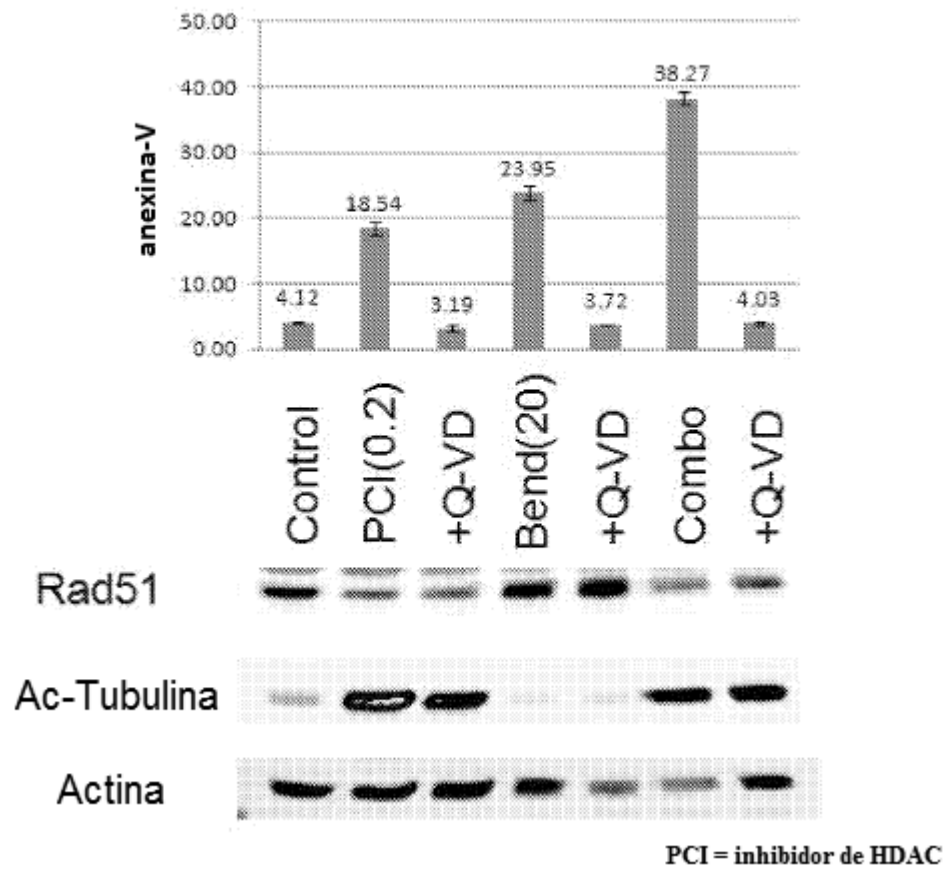
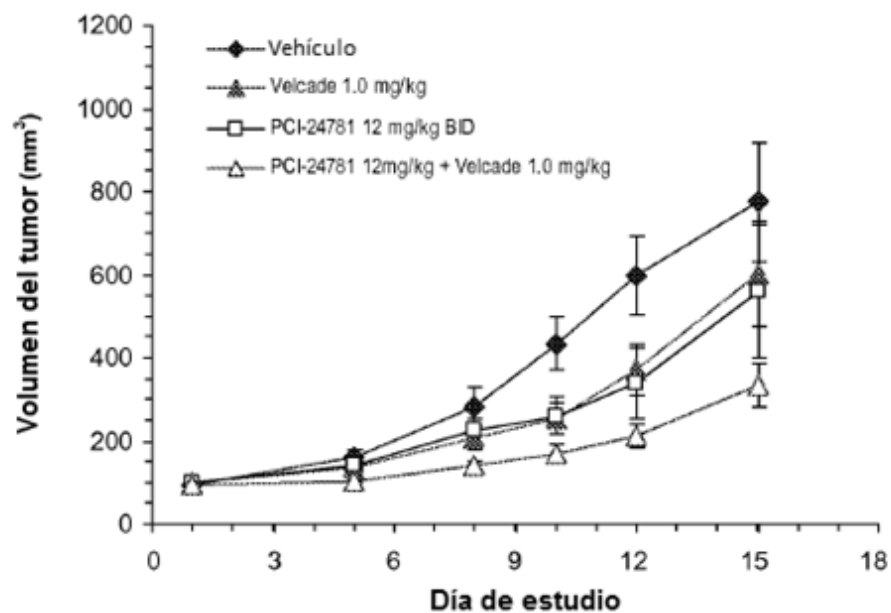
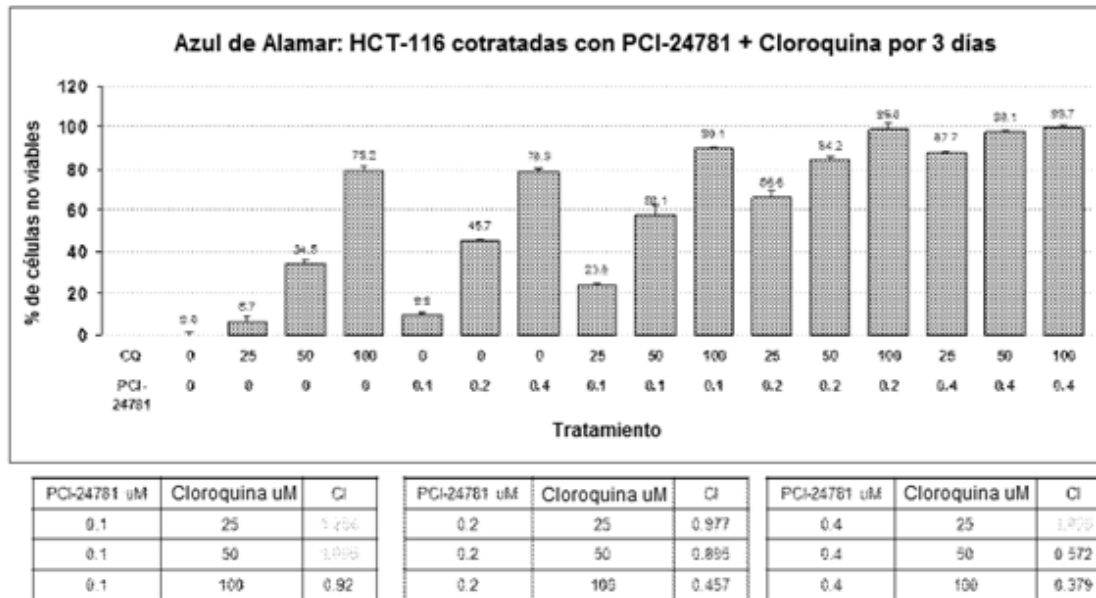


FIG. 10

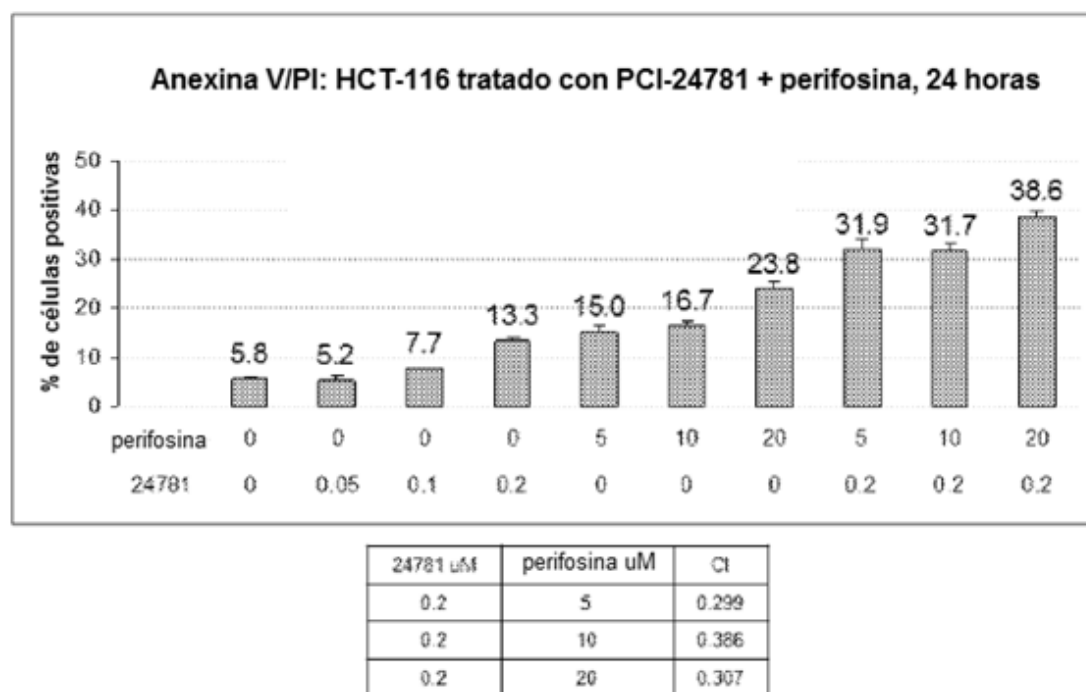
PCI-24781 = inhibidor de HDAC

FIG. 11



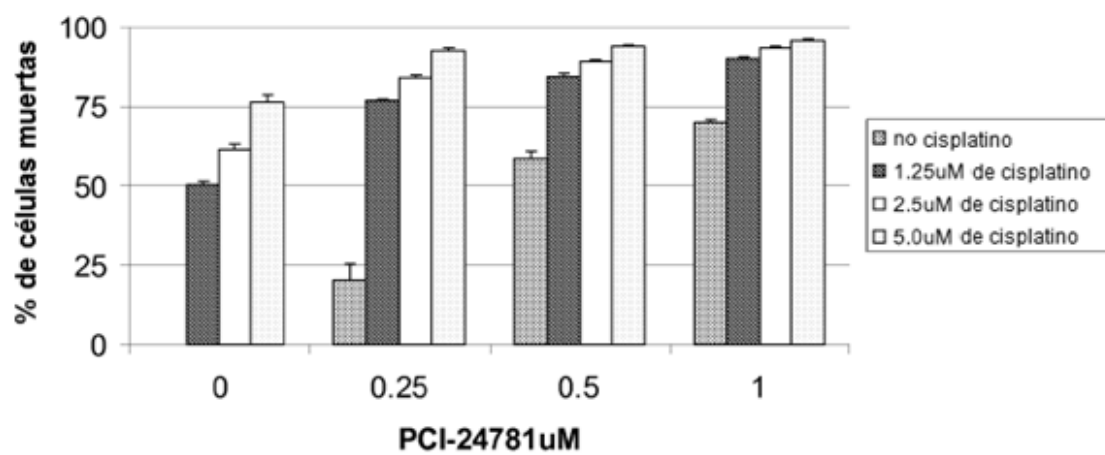
PCI-24781 = inhibidor de HDAC

FIG. 12



PCI-24781 = inhibidor de HDAC

FIG. 13



PCI-24781 = inhibidor de HDAC