

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **024557**

(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2016.09.30

(21) Номер заявки
201171462

(22) Дата подачи заявки
2010.05.27

(51) Int. Cl. **A01N 43/56** (2006.01)

**(54) СПОСОБЫ ВВЕДЕНИЯ СОЕДИНЕНИЙ, ЯВЛЯЮЩИХСЯ АГОНИСТАМИ
ТРОМБОПОЭТИНА**

(31) 61/182,148

(32) 2009.05.29

(33) US

(43) 2012.05.30

(86) PCT/US2010/036294

(87) WO 2010/138656 2010.12.02

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ГЛЭКСОСМИТКЛАЙН ЭлЭлСи (US)

(72) Изобретатель:
**Эриксон-Миллер Конни Л., Дженкинс
Джулиан (US)**

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(56) RXLIST. Promacta Drug Description.
15 January 2009 (15.01.2009), p. 1-12 [online
article]; document retrieved on 08 July 2010,
[retrieved from [http://www.rxlist.com/promacta-
drug.htm](http://www.rxlist.com/promacta-drug.htm)]; especially, pg. 1, para 4; pg. 2, para 1, 6, 9;
pg. 12, para 4.

WO-A1-2008136843

WO-A2-2001089457

(57) Варианты осуществления изобретения обеспечивают способы введения субъекту высокой дозы или нагрузочной дозы модулятора ТРО. Варианты осуществления дополнительно обеспечивают способы лечения тромбоцитопении и/или нейтропении у субъекта. Кроме того, варианты осуществления дополнительно обеспечивают способы повышения продукции тромбоцитов и/или увеличение количества стволовых клеток периферической крови у субъекта.

B1

024557

024557

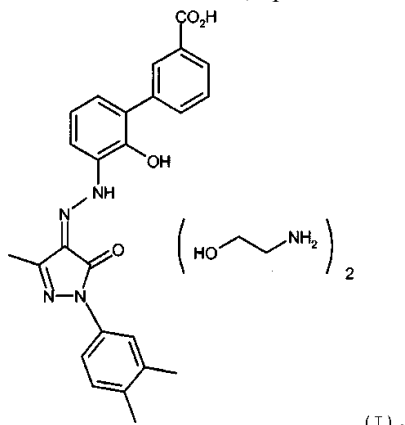
B1

Предпосылки изобретения

Область изобретения

Настоящее изобретение относится к соединениям, которые модулируют/активируют рецептор тромбопоэтина человека.

Соответственно, способ относится к способам лечения тромбоцитопении с помощью введения 3'-[(2Z)-[1-(3,4-диметилфенил)-1,5-дигидро-3-метил-5-оксо-4Н-пиразол-4-илиден]гидразино]-2'-гидрокси-[1,1'-бифенил]-3-карбоновой кислоты или ее фармацевтически приемлемой соли, подходящей является соль бис-(моноэтаноламина) (здесь и далее в настоящем документе соль бис-(моноэтаноламина) является соединением А, которое представляет собой соединение, представленное с помощью структуры (I)



(I),

а соединение В относится к соответствующему соединению без соли или его фармацевтически приемлемой соли).

Описание предшествующего уровня техники

Тромбопоэтин (ТРО), также обозначаемый как лиганд с-Mpl, мегапоэтин и фактор роста и развития (дифференцировки) мегакариоцитов, представляет собой гликопротеин, для которого показано вовлечение в процессы выработки тромбоцитов. См., например, Wendling, F., et. al., Biorapy 10(4):269-77 (1998); Kuter D.J. et al., Oncologist, 1:98-106 (1996); Metcalf, Nature 369:519-520 (1994). ТРО подвергали клонированию и описали его аминокислотную последовательность и последовательность кДНК. См., например, US 5766581; Kuter, D.J. et al., Proc. Natl. Acad. Sci, 91:11104-11108 (1994); de Sauvage F.V., et al., Nature, 369:533-538 (1994); Lok, S. et al., Nature 369:565-568 (1994); Wending, F. et al., Nature, 369: 571-574 (1994).

В некоторых случаях ТРО активируется вследствие связывания ТРО с рецептором ТРО (также называемый MPL). Рецептор ТРО клонировали и описали его аминокислотную последовательность. См., например, Vigon et al., Proc. Natl. Acad. Sci, 89:5640-5644 (1992).

В некоторых случаях модуляторы ТРО могут быть полезны при лечении ряда гематопозитических состояний, включая, в качестве неограничивающих примеров, тромбоцитопению. См., например, Baser et al. Blood 89:3118-3128 (1997); Fanucchi et al. New Engl. J. Med. 336:404-409 (1997). Например, у пациентов, перенесших какие-либо виды химиотерапии, включая в качестве неограничивающих примеров химиотерапию и/или радиационную терапию для лечения злокачественных опухолей, или воздействие высоких уровней радиации, уровень тромбоцитов может быть снижен. Лечение таких пациентов с помощью соединений, являющихся агонистами ТРО, вызывает повышение уровня тромбоцитов. В некоторых случаях селективные модуляторы ТРО стимулируют продукцию глиальных клеток, в результате чего может происходить восстановление поврежденных нейронов.

Как правило, у субъекта повышение количества тромбоцитов до терапевтически благоприятного уровня происходит после длительного периода в ходе схемы лечения. Например, увеличение количества тромбоцитов у субъекта до терапевтически благоприятного уровня с применением поддерживающей дозы модулятора ТРО может произойти после недели лечения.

Величину стандартной дозы для соединения по изобретению, как правило, соотносят с величинами, описанными в международной заявке № PCT/US07/074918, с датой международной регистрации заявки 1 августа 2007 г.; номером международной заявки WO 2008/136843 и датой международной регистрации заявки 13 ноября 2008 г., в которых максимальную дозу изготавливают в виде таблеток по 100 мг. Однако показано, что величины, описанные в заявке PCT/US07/074918, в частности дозы по 50, 75 и 100 мг не приводят к требуемому восстановлению количества тромбоцитов у пациентов, получавших карбоплатин/паклитаксел, как представлено в 2007 году на ежегодном собрании международной ассоциации поддерживающей терапии злокачественных опухолей, в постере под названием "Эффективность и безопасность эльтромбопага, нового фактора роста тромбоцитов, на количество тромбоцитов у пациентов со злокачественной опухолью, получающих химиотерапевтическое лечение карбоплатином/паклитакселом", Baranwal et al.

Целесообразно обеспечить новый вид лечения, обеспечивающей более эффективное и/или улучшенное лечение, с применением 3'-[(2Z)-[1-(3,4-диметилфенил)-1,5-дигидро-3-метил-5-оксо-4Н-пиразол-

4-илиден]гидразино]-2'-гидрокси-[1,1'-бифенил]-3-карбоновой кислоты или ее фармацевтически приемлемой соли.

Сущность изобретения

Один из вариантов осуществления по данному изобретению обеспечивает способ лечения тромбоцитопении у человека, которому это необходимо, включающий введение нагрузочной дозы соединения 3'-[(2Z)-[1-(3,4-диметилфенил)-1,5-дигидро-3-метил-5-оксо-4Н-пиразол-4-илиден]гидразино]-2'-гидрокси-[1,1'-бифенил]-3-карбоновой кислоты или его фармацевтически приемлемой соли, целесообразно соли бис-(моноэтаноламина), с последующим введением поддерживающей дозы соединения или его фармацевтически приемлемой соли, целесообразно соли бис-(моноэтаноламина).

Один из вариантов осуществления по данному изобретению обеспечивает способ лечения нейтропении у человека, которому это необходимо, включающий введение нагрузочной дозы соединения 3'-[(2Z)-[1-(3,4-диметилфенил)-1,5-дигидро-3-метил-5-оксо-4Н-пиразол-4-илиден]гидразино]-2'-гидрокси-[1,1'-бифенил]-3-карбоновой кислоты или его фармацевтически приемлемой соли, целесообразно соли бис-(моноэтаноламин), с последующим введением поддерживающей дозы соединения или его фармацевтически приемлемой соли, целесообразно соли бис-(моноэтаноламина).

Один из вариантов осуществления по данному изобретению обеспечивает способ увеличения выработки тромбоцитов у человека, которому это необходимо, включающий введение нагрузочной дозы соединения 3'-[(2Z)-[1-(3,4-диметилфенил)-1,5-дигидро-3-метил-5-оксо-4Н-пиразол-4-илиден]гидразино]-2'-гидрокси-[1,1'-бифенил]-3-карбоновой кислоты или его фармацевтически приемлемой соли, целесообразно соли бис-(моноэтаноламин), с последующим введением поддерживающей дозы соединения или его фармацевтически приемлемой соли, целесообразно соли бис-(моноэтаноламина).

Один из вариантов осуществления данное изобретение обеспечивает способ увеличения количества полученных от донора стволовых клеток периферической крови, включающий введение указанному донору нагрузочной дозы соединения 3'-[(2Z)-[1-(3,4-диметилфенил)-1,5-дигидро-3-метил-5-оксо-4Н-пиразол-4-илиден]гидразино]-2'-гидрокси-[1,1'-бифенил]-3-карбоновая кислота или его фармацевтически приемлемой соли, целесообразно соли бис-(моноэтаноламина), с последующим введением поддерживающей дозы соединения или его фармацевтически приемлемой соли, целесообразно соли бис-(моноэтаноламина), в количестве, достаточном для увеличения количества стволовых клеток периферической крови перед проведением лейкафереза.

Один из вариантов осуществления по данному изобретению обеспечивает способ лечения тромбоцитопении у человека, которому это необходимо, включающий введение высокой дозы соединения 3'-[(2Z)-[1-(3,4-диметилфенил)-1,5-дигидро-3-метил-5-оксо-4Н-пиразол-4-илиден]гидразино]-2'-гидрокси-[1,1'-бифенил]-3-карбоновая кислота или его фармацевтически приемлемой соли, целесообразно соли бис-(моноэтаноламина).

Один из вариантов осуществления по данному изобретению обеспечивает способ лечения нейтропении у человека, которому это необходимо, включающий введение высокой дозы соединения 3'-[(2Z)-[1-(3,4-диметилфенил)-1,5-дигидро-3-метил-5-оксо-4Н-пиразол-4-илиден]гидразино]-2'-гидрокси-[1,1'-бифенил]-3-карбоновая кислота или его фармацевтически приемлемой соли, целесообразно соли бис-(моноэтаноламина).

Один из вариантов осуществления по данному изобретению обеспечивает способ увеличения выработки тромбоцитов у человека, которому это необходимо, включающий введение высокой дозы соединения 3'-[(2Z)-[1-(3,4-диметилфенил)-1,5-дигидро-3-метил-5-оксо-4Н-пиразол-4-илиден]гидразино]-2'-гидрокси-[1,1'-бифенил]-3-карбоновая кислота или его фармацевтически приемлемой соли, целесообразно соли бис-(моноэтаноламина).

Один из вариантов осуществления данного изобретения обеспечивает способ увеличения количества полученных от донора стволовых клеток периферической крови, включающий введение указанному донору высокой дозы соединения 3'-[(2Z)-[1-(3,4-диметилфенил)-1,5-дигидро-3-метил-5-оксо-4Н-пиразол-4-илиден]гидразино]-2'-гидрокси-[1,1'-бифенил]-3-карбоновая кислота или его фармацевтически приемлемой соли, целесообразно соли бис-(моноэтаноламина), в количестве, достаточном для увеличения количества стволовых клеток периферической крови перед проведением лейкафереза.

Подробное описание изобретения

Должно быть понятно, что оба указанных выше общих описания и последующее детальное описание приведены в качестве примеров и только поясняют, но не являются ограничивающими по заявленному изобретению.

Определения

Если не представлены конкретные определения, используемая терминология, а также лабораторные способы, способы аналитической химии, синтетической органической химии и лекарственной и фармацевтической химии, описанные в настоящем документе, являются известными в данной области. Стандартные химические символы взаимозаменяемо используют с полными названиями, представленными данными символами. Таким образом, например, понятно, что термины "водород" и "H" идентичны по значению. Для химического синтеза, химических видов анализа, фармацевтических препаратов, препаратов и доставки и лечения пациентов можно использовать стандартные способы.

Термин "активность ТРО" относится к биологической активности, которая, как известно, возникает в результате непосредственного или опосредованного присутствия ТРО. Виды активности ТРО для примера включают, в качестве неограничивающих примеров, пролиферацию и/или дифференцировку клеток-предшественников для выработки тромбоцитов; гемопоэз; рост и/или развитие глиальных клеток; восстановление нейронов и устранение тромбоцитопении.

Термин "тромбоцитопения" относится к состоянию, при котором концентрация тромбоцитов в крови пациента снижена по сравнению с концентрацией, принятой за норму для здорового пациента. В определенных вариантах осуществления при тромбоцитопении количество тромбоцитов составляет менее чем 450000, 400000, 350000, 300000, 250000, 200000, 150000, 140000, 130000, 120000, 110000, 100000, 75000 или 50000 тромбоцитов на 1 мкл крови.

Под термином "нагрузочная доза", как применяют в настоящем документе, понимают однократную дозу или кратковременную схему лечения с помощью соединения А или соединения В с помощью дозы, которая выше, чем поддерживающая доза, вводимая объекту для быстрого увеличения уровня концентрации лекарственного средства в крови. Соответственно, кратковременная схема лечения для применения по настоящему документу составляет от 1 до 14 суток; целесообразно от 1 до 7 суток; целесообразно от 1 до 3 суток; целесообразно в течение 3 суток; целесообразно в течение 2 суток; целесообразно в течение 1 суток. В некоторых вариантах осуществления "нагрузочная доза" может повышать концентрацию лекарственного средства в крови до терапевтически эффективного уровня. В некоторых вариантах осуществления "нагрузочная доза" может вызывать повышение концентрации лекарственного средства в крови до терапевтически эффективного уровня в сочетании с поддерживающей дозой лекарственного средства. "Нагрузочную дозу" можно вводить один раз в сутки или более одного раза в сутки (например, до 4 раз в сутки).

Под термином "высокая доза", как применяют в настоящем документе, понимают ежедневную схему дозирования соединения А или соединения В, при которой доза соединения А или соединения В выше, чем поддерживающая доза, вводимая объекту для быстрого увеличения уровня концентрации лекарственного средства в крови, в случае, если объект испытывает критические тромбоцитопенические состояния. Такие критические тромбоцитопенические состояния могут происходить вследствие лечения лекарственными средствами, такими как химиотерапевтические средства; заболеваний, таких как злокачественная опухоль и предопухолевые состояния; и нарушений систем органов, таких как печеночная недостаточность; а также, например, в случае, если лечащий врач заключает, что объект находится в опасности катастрофической кровопотери. В некоторых вариантах осуществления с помощью "высокой дозы" можно осуществлять повышение концентрации лекарственного средства в крови до терапевтически эффективного уровня. "Высокую дозу" можно вводить один раз в сутки в виде одной лекарственной формы или в виде разнообразных лекарственных форм более одного раза в сутки (например, до 4 раз в сутки). Соответственно, как применяют в настоящем документе, "высокая доза" для применения по настоящему документу представляет собой количество большее, чем количества, описываемые в международной заявке № PCT/US07/074918, с датой международной регистрации 1 августа 2007 г.; международной номером публикации WO 2008/136843 и датой международной публикации 13 ноября 2008 г., в которой максимальную дозу производят в виде таблетки по 100 мг, но не более чем приблизительно 400 мг.

Под термином "поддерживающая доза", как применяют в настоящем документе, понимают дозу, которую вводят периодически (например, по меньшей мере дважды), и которая предназначена либо для медленного повышения уровней концентрации соединения в крови до терапевтически эффективного уровня, или для поддержания терапевтически эффективного уровня. Поддерживающую дозу, как правило, вводят один раз в сутки, а ежедневная доза ниже, чем общая ежедневная доза нагрузочной дозы.

Если не определено иначе, во всех описываемых в настоящем документе протоколах дозирования, режим введения соединения - нагрузочная доза, высокая доза или режим поддерживающей дозы - не обязательно начинать с началом лечения, а завершать с окончанием лечения, необходимым является только то, чтобы количество дней подряд при введении соединения, или указанный протокол дозирования, приходились на какой-либо период лечения.

Под термином "лечение" и его производными, как применяют в настоящем документе, подразумевают терапевтическое лечение. В отношении конкретного условия, лечение подразумевает (1) облегчение или предотвращение одного или нескольких проявлений состояния; (2) вмешательство в (а) один или несколько этапов биологического каскада, приводящих к или ответственных за состояние, или (б) одно или несколько биологических проявлений состояния; (3) облегчение одного или нескольких симптомов, эффектов и побочных эффектов, связанных с состоянием или с их лечением; или (4) замедление прогрессирования состояния или одного или нескольких биологических проявлений состояния. То же самое подразумевают под профилактическим лечением. Специалистам в данной области понятно, что "профилактика" не является абсолютным термином. В медицине под "профилактикой" понимают профилактическое введение лекарственного средства для значительного снижения вероятности или тяжести состояния или его биологического проявления, или для отсрочивания дебюта данного состояния или его биологического проявления. Профилактическое лечение является целесообразным, например, если объект на-

ходится в группе высокого риска развития тромбоцитопении, такой как тромбоцитопении, возникающей из-за воздействия высоких уровней радиации, например воздействие высоких уровней радиации по причине чрезвычайного происшествия, связанного с радиоактивными веществами.

Как применяют в настоящем документе, термин "эффективное количество" и его производные обозначают, что исследователем или практикующим врачом определено количество лекарственного средства или фармацевтического средства, вызывающего биологический или лечебный ответ ткани, системы или человека. Кроме того, термин "терапевтически эффективное количество" и его производные обозначают любое количество, при введении которого, по сравнению с соответствующим субъектом, который не получал указанное количество, у субъекта наступает улучшение в лечении, выздоровлении, профилактике или улучшение течения заболевания, расстройства или снижение побочного эффекта, или снижение степени прогрессирования заболевания или расстройства. В рамки данного термина также включены количество, эффективные для усиления нормальной физиологической функции.

Фармацевтически приемлемые соли соединений по изобретению без труда могут быть получены специалистами в данной области.

Соединение А и соединение В вместе с фармацевтически приемлемыми солями, гидроксидами, сольватами и их сложными эфирами, как полезные в качестве агонистов рецепторов ТРО, в частности, для усиления продукции тромбоцитов и, в частности, при лечении тромбоцитопении, раскрыты и описаны в формуле изобретения международной заявки № PCT/US01/16863 с датой международного заполнения 24 мая 2001 г.; международным номером публикации WO 01/89457 и датой международной публикации 29 ноября 2001 г., таким образом, полное описание включено в качестве ссылки. Соединение А и соединение В можно получать, как описано в международной заявке № PCT/US01/16863. Соль бис-(моноэтаноламина) из соединения В (которая представляет собой соединение А) описана в международной заявке № PCT/US01/16863, описана в международной заявке № PCT/US03/16255 с датой международного заполнения 21 мая 2003 г.; международным номером публикации WO 03/098992 и датой международной публикации 4 декабря 2003 г.

В отношении способов введения термин "совместное введение" и его производные для применения по настоящему документу, обозначает либо одновременное введение или любой способ последовательного введения соединения А или соединения В, как описано в настоящем документе, и дополнительных активных средств или соединений, как описано в настоящем документе. Предпочтительным является не одновременное введение, а чтобы по времени соединения вводили последовательно друг за другом. Кроме того, не имеет значения одинаковая лекарственная форма соединений для введения, например одно соединение можно вводить местно, а другое соединение можно вводить перорально.

Известно, что ТРО оказывает на мегакариоциты, тромбоциты и стволовые клетки различные эффекты, включая антиапоптотический/эффект выживания, а на стволовые клетки и мегакариоциты - пролиферативные эффекты (Kuter D. J. *Seminars in Hematology*, 2000, 37, 41-9). Данные виды активности ТРО эффективно повышают количество стволовых клеток и клеток-предшественников, таким образом, при применении ТРО в сочетании с другими цитокинами, индуцирующими дифференцировку, наблюдают синергетические эффекты.

Соединение А и соединение В по настоящему изобретению в сочетании с другими соединениями, для которых известно влияние на выживаемость и/или пролиферацию клеток, также полезны при действии на клетки для обеспечения выживания и/или пролиферации. Указанными другими соединениями или "дополнительными активными ингредиентами", как применяют в настоящем документе в отношении совместного введения с соединением А или соединением В, включают в качестве неограничивающих примеров: ГКСФ, ГМКСФ, ТРО, МКСФ, ЕРО, Gro-beta, ИЛ-11, SCF, лиганд FLT3, LIF, ИЛ-3, ИЛ-6, ИЛ-1, прогенипоэтин, NESF, SD-01 или ИЛ-5, или биологически активные производные любого из указанных выше соединений, KT6352 (Shiotsu Y. et al., *Exp. Hemat.* 1998, 26, 1 195-1201), утероферрин (Laurenz J.C., et al. *Comp. Biochem. & Phvs. Part A. Physiology*. 1997, 116, 369-77), FK23 (Hasegawa T., et al. *Int. J. Immunopharm.*, 1996, 18 103-112) и другие молекулы, для которых известен антиапоптотический эффект, эффект выживания или пролиферативные свойства в отношении стволовых клеток, клеток-предшественников или других клеток, экспрессирующих рецепторы ТРО.

Как применяют в настоящем документе, соединение А и соединение В можно обобщенно обозначать как "модулятор ТРО" или "модуляторы ТРО".

Как применяют на всем протяжении описания и формулы изобретения, все веса, количества, обозначающие величину дозировки, и т.п. для соединения А и соединения В указаны для количества соединения без соли или без кислоты. Кроме того, понятно, что соединения по изобретению, как правило, вводят в составе фармацевтической композиции. Способы по изобретению, в частности, включают введение соединения А и соединения В в качестве фармацевтических композиций в описание и в формулу изобретения.

Схемы лечения

В некоторых вариантах осуществления нагрузочную дозу модулятора ТРО можно вводить объекту, чтобы обеспечить терапевтическое количество соединения А или соединения В быстрее, чем это произошло бы с помощью повторных введений меньших доз указанных соединений для лечения тромбоцитопении или нейтропении.

Для конкретных соединений, модулирующих активность ТРО, для достижения терапевтического эффекта необходим значительный период времени. Таким образом, нагрузочная доза модулятора ТРО может быть кратна суточному количеству выбранного соединения, вводимого в качестве поддерживающей дозы указанного соединения. Кроме того, нагрузочную дозу можно вводить поэтапно от 1 до 4 раз в сутки. Например, общая нагрузочная доза может составлять приблизительно от 2 до приблизительно 8 количеств от суточного количества выбранного соединения, вводимого в качестве поддерживающей дозы указанного соединения. Нагрузочную дозу соединения А или соединения В можно вводить один раз в сутки или разбить дозу на меньшие порции и вводить от 2 до приблизительно 4 раз в сутки. Соответственно, нагрузочная доза для введения составляет от приблизительно 50 до приблизительно 150 мг, для введения от 2 до 4 раз в сутки в течение приблизительно от 1 до 7 суток, или составляет от приблизительно 200 до приблизительно 600 мг для введения один раз в сутки в течение приблизительно от 1 до 7 суток.

Количество соединения А или соединения В для введения в качестве индивидуальной нагрузочной дозы может составлять от приблизительно 50 до приблизительно 600 мг, от приблизительно 50 до приблизительно 500 мг или от приблизительно 100 до приблизительно 300 мг, в некоторых вариантах осуществления нагрузочную дозу можно вводить более одного раза в сутки. Соответственно, количество соединения А или соединения В для введения в качестве нагрузочной дозы может составлять от приблизительно 50 до приблизительно 600 мг. Например, индивидуальная нагрузочная доза модулятора ТРО может составлять 50, 75, 100, 150, 200, 300, 400, 500 или 600 мг.

Суточная поддерживающая доза соединения А, соединения В или фармацевтически приемлемых солей соединения В составляет от приблизительно 25 до приблизительно 150 мг для введения в течение по меньшей мере двух суток, целесообразно в течение по меньшей мере 5 суток, целесообразно в течение по меньшей мере 7 суток, целесообразно в течение по меньшей мере 14 суток.

Некоторые варианты осуществления обеспечивают способ повышения количества тромбоцитов в крови субъекта, включающий введение нагрузочной дозы соединения А или соединения В с последующим режимом поддержания дозы. В некоторых вариантах осуществления количество тромбоцитов в крови может возрасти от приблизительно 30 до приблизительно 40% по сравнению с исходным уровнем, от приблизительно 40 до приблизительно 50% по сравнению с исходным уровнем, от приблизительно 50 до приблизительно 60% по сравнению с исходным уровнем, от приблизительно 60 до приблизительно 80% по сравнению с исходным уровнем, от приблизительно 50 до приблизительно 60% по сравнению с исходным уровнем, от приблизительно 60 до приблизительно 80% по сравнению с исходным уровнем, от приблизительно 80 до приблизительно 100% по сравнению с исходным уровнем или от приблизительно 100 до приблизительно 150% по сравнению с исходным уровнем с учетом режима введения нагрузочной дозы. Например, количество тромбоцитов в крови может возрасти от приблизительно 30 до приблизительно 150% по сравнению с показателем количества тромбоцитов в крови субъекта перед началом лечения с помощью режима нагрузочной дозы соединения А или соединения В.

Некоторые варианты осуществления обеспечивают способ повышения количества тромбоцитов в крови субъекта, включающий введение нагрузочной дозы соединения А или соединения В с последующим введением поддерживающей дозы соединения А или соединения В соответственно. В некоторых вариантах осуществления величина поддерживающей дозы соединения А или соединения В для суточного введения может составлять от приблизительно 25 до приблизительно 75 мг, от приблизительно 50 до приблизительно 100 мг или от приблизительно 75 до приблизительно 150 мг.

В некоторых вариантах осуществления суточная величина поддерживающей дозы может составлять от приблизительно 25 до приблизительно 150 мг, а суточная величина нагрузочной дозы может составлять от приблизительно 200 до приблизительно 600 мг. Например, суточная величина поддерживающей дозы может составлять от приблизительно 25 до приблизительно 100 мг, а суточная величина нагрузочной дозы может составлять от приблизительно 200 мг до приблизительно 500 мг. Соответственно, суточная величина поддерживающей дозы может составлять от приблизительно 25 до приблизительно 75 мг, а суточная величина нагрузочной дозы может составлять от приблизительно 200 до приблизительно 400 мг.

Некоторые варианты осуществления обеспечивают способ лечения нейтропении у субъекта, включающий введение нагрузочной дозы соединения А или соединения В с последующим введением поддерживающей дозы соединения А, соединения В или фармацевтически приемлемой соли соединения В соответственно. В некоторых вариантах осуществления суточная величина поддерживающей дозы соединения А или соединения В может составлять от приблизительно 25 до приблизительно 150 мг, от приблизительно 25 до приблизительно 100 мг или от приблизительно 50 до приблизительно 75 мг.

В некоторых вариантах осуществления равновесной концентрации в плазме крови можно достигать

в течение 24 ч с помощью введения однократной дозы модулятора ТРО. Например, равновесной концентрации в плазме крови можно достигать с помощью введения модулятора ТРО в количественном диапазоне от приблизительно 150 до приблизительно 600 мг, от приблизительно 200 до приблизительно 500 мг, от приблизительно 300 до приблизительно 450 мг и от приблизительно 300 до приблизительно 600 мг.

В некоторых вариантах осуществления равновесной концентрации модулятора ТРО в плазме крови субъекта можно достигать с помощью применения нагрузочной дозы модулятора ТРО с последующим введением поддерживающей дозы модулятора ТРО. В некоторых вариантах осуществления суточное количество поддерживающей дозы для введения субъекту может составлять от приблизительно 10 до приблизительно 50% от нагрузочной дозы. Соответственно, суточное количество поддерживающей дозы для введения субъекту может составлять от приблизительно 20 до приблизительно 50% от нагрузочной дозы. Соответственно, суточное количество поддерживающей дозы для введения субъекту может составлять от приблизительно 25 до приблизительно 50% от нагрузочной дозы.

В некоторых вариантах осуществления с помощью схемы лечения, включающей нагрузочную дозу модулятора ТРО, можно повысить количество тромбоцитов в крови субъекта быстрее, чем с помощью схемы лечения без нагрузочной дозы. Например, нагрузочную дозу модулятора ТРО можно вводить субъекту в первые сутки схемы лечения с последующим введением поддерживающей дозы в течение оставшегося периода схемы лечения. В отличие от указанного выше, схема лечения может включать поддерживающую дозу модулятора ТРО, вводимую субъекту в первые сутки, а также для продолжения введения на всем протяжении оставшегося периода схемы лечения. С помощью схемы лечения с нагрузочной дозой модулятора ТРО можно повысить количество тромбоцитов в крови субъекта быстрее, чем с помощью схемы лечения без нагрузочной дозы. В стандартном варианте осуществления нагрузочная доза модулятора ТРО может составлять от приблизительно 2 до приблизительно 6 количеств модулятора ТРО, вводимого в качестве поддерживающей дозы. Например, если нагрузочная доза модулятора ТРО составляет 200 мг, то поддерживающая доза модулятора ТРО может находиться в диапазоне приблизительно от 25 до приблизительно 100 мг, если нагрузочная доза модулятора ТРО составляет 300 мг, то поддерживающая доза модулятора ТРО может находиться в диапазоне от приблизительно 50 до приблизительно 150 мг, если нагрузочная доза модулятора ТРО составляет 600 мг, то поддерживающая доза модулятора ТРО может находиться в диапазоне от приблизительно 75 до приблизительно 150 мг.

В некоторых вариантах осуществления нагрузочную дозу модулятора ТРО можно вводить субъекту от 1 до 4 раз в течение 24 ч, один раз каждые 24 ч, от 1 до 4 раз в течение 24 ч в течение от 1 до 14 суток, целесообразно от 1 до 7 суток с последующим введением поддерживающей дозы один раз в сутки в течение всего курса лечения. У субъектов, перенесших критические условия с возникновением тромбоцитопении, для быстрого повышения концентрации лекарственного средства в крови до терапевтически эффективного уровня можно вводить высокую дозу соединения А или соединения В. Таким образом, высокую дозу соединения А или соединения В можно вводить в течение по меньшей мере 35 суток, целесообразно в течение по меньшей мере 21 суток, целесообразно в течение по меньшей мере 14 суток, целесообразно в течение по меньшей мере 10 суток, целесообразно в течение по меньшей мере 5 суток, целесообразно в течение по меньшей мере 2 суток, целесообразно в течение по меньшей мере 1 суток; целесообразно в течение от 1 до 21 суток.

Количество модулятора ТРО может быть кратно суточному количеству выбранного соединения, вводимого в качестве поддерживающей дозы указанного соединения.

Соответственно, количество соединения А или соединения В для введения в качестве высокой дозы по настоящему изобретению будет представлять собой количество, выбранное от приблизительно 125 до приблизительно 400 мг; целесообразно выбирать количество от приблизительно 150 до приблизительно 375 мг; целесообразно выбирать количество от приблизительно 175 до приблизительно 350 мг; целесообразно выбирать количество от приблизительно 200 до приблизительно 300 мг; целесообразно, количество составляет 125 мг; целесообразно, количество составляет 150 мг; целесообразно, количество составляет 175 мг; целесообразно, количество составляет 200 мг; целесообразно, количество составляет 225 мг; целесообразно, количество составляет 250 мг; целесообразно, количество составляет 275 мг; целесообразно, количество составляет 300 мг; целесообразно, количество составляет 325 мг; целесообразно, количество составляет 350 мг; целесообразно, количество составляет 375 мг; целесообразно, количество составляет 400 мг. Таким образом, количество соединения А или соединения В для суточного введения высокой дозы по настоящему изобретению составит количество, выбранное от приблизительно 125 до приблизительно 400 мг. Например, количество соединения А или соединения В для введения в качестве части высокой дозы по настоящему изобретению целесообразно выбирать из 125, 150, 175, 200, 225, 250, 275, 300, 325, 350, 375 и 400 мг. Соответственно, выбранное количество соединения А или соединения В вводят один раз в сутки посредством приема одной или нескольких таблеток.

Специалисты в данной области могут без труда определить эффективность по настоящему изобретению посредством сравнения протокола дозирования, описанного в формуле изобретения, с протоколом поддержания, со стандартной величиной дозирования или с протоколом плацебо, например, взятом из клинического исследования. Пример данного исследования описан в тезисах, представленных на встрече

Американского общества медицинской онкологии (ASCO) в июне 2010 года (данные тезисы являются общедоступными, по меньшей мере, по состоянию на 26 мая 2010 г.). Название тезисов: "Открытое исследование с целью определения оптимальной дозы для оценки безопасности, эффективности и оценки фармакокинетических показателей эльтромбопага при лечении тромбоцитопении у пациентов с прогрессирующими саркомами, получающими доксорубицин и ифосфамид", Chawla et al., описание которого включено в качестве ссылки. Полезно включить протокол высокой дозы или протокол нагрузочной дозы перед применением протокола поддерживающей дозы, например, если субъект испытывал или предполагают, что испытает резкое падение уровня или количества тромбоцитов, такое как при воздействии на субъект высоких уровней радиоактивного излучения.

Соединения или комбинации настоящего изобретения, как правило, вводят в качестве фармацевтических композиций или средств, хорошо известных специалистам в данной области, как описано в международной заявке № PCT/US07/074918, с датой международной регистрации 1 августа 2007 г.; международным номер публикации WO 2008/136843 и датой международной публикации 13 ноября 2008 г., полное описание которой, таким образом, включено в качестве ссылки.

В одном из вариантов осуществления изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей соединение А или соединение В и фармацевтически приемлемый носитель, где количество соединения выбрано из от приблизительно 125 до приблизительно 400 мг; целесообразно от приблизительно 150 до приблизительно 375 мг; целесообразно от приблизительно 175 до приблизительно 350 мг; целесообразно от приблизительно 200 до приблизительно 300 мг; целесообразно 125 мг; целесообразно 150 мг; целесообразно 175 мг; целесообразно 200 мг; целесообразно 225 мг; целесообразно 250 мг; целесообразно 275 мг; целесообразно 300 мг; целесообразно 325 мг; целесообразно 350 мг; целесообразно 375 мг; целесообразно 400 мг.

Оптимальные дозировки соединений и комбинаций для введения по настоящему изобретению могут быть без труда определены специалистами в данной области, а состав препарата, способ введения и успех при лечении состояния болезни могут варьировать для конкретных соединений или комбинаций для применения. Дополнительные факторы, в том числе возраст пациента, вес, диета и время введение, в зависимости от конкретного пациента, проходящего лечение, приведут к необходимости оптимизации дозровок.

Способ лечения тромбоцитопении у людей по данному изобретению включает введение субъекту, которому это необходимо, терапевтически эффективного количества модулятора ТРО *in vivo* согласно протоколу дозировки по настоящему изобретению.

Способ увеличения количества стволовых клеток периферической крови, полученных от донора, по данному изобретению включает введение субъекту, которому это необходимо, терапевтически эффективного количества модулятора ТРО *in vivo* согласно протоколу дозировки по настоящему изобретению.

Способ лечения нейтропении у людей по данному изобретению включает введение субъекту, которому это необходимо, терапевтически эффективного количества модулятора ТРО *in vivo* согласно протоколу дозировки по настоящему изобретению.

Способ увеличения выработки тромбоцитов у людей по данному изобретению включает введение субъекту, которому это необходимо, терапевтически эффективного количества модулятора ТРО *in vivo* согласно протоколу дозировки по настоящему изобретению.

Согласно протоколу дозировки по настоящему изобретению изобретение также относится к применению модулятора ТРО при производстве лекарственного средства для применения при лечении тромбоцитопении у людей.

Изобретение также относится к применению модулятора ТРО при производстве лекарственного средства для терапевтического применения.

Изобретение также относится к фармацевтической композиции для применения по протоколу дозировки настоящего изобретения при лечении тромбоцитопении, которая включает модулятор ТРО и фармацевтически приемлемый носитель.

Изобретение также относится к применению модулятора ТРО по протоколу дозировки настоящего изобретения при производстве лекарственного средства для применения при лечении тромбоцитопении.

Изобретение также относится к применению модулятора ТРО по протоколу дозировки настоящего изобретения при производстве лекарственного средства или комбинации для терапевтического применения.

Изобретение также относится к фармацевтической композиции для применения по протоколу дозировки настоящего изобретения при лечении тромбоцитопении, которая включает модулятор ТРО и фармацевтически приемлемый носитель.

Без дополнительного уточнения, полагают, что специалист в данной области, используя предшествующее описание, может в полном объеме применять настоящее изобретение. Таким образом, следующие примеры в любом случае следует рассматривать как иллюстративные, но не ограничивающие объем настоящего изобретения.

Детали эксперимента

Пример 1. Композиция в капсулах.

Лекарственную форму для орального применения при введении соединения по настоящему изобретению производят с помощью заполнения стандартной твердой желатиновой капсулы, состоящий из двух частей, компонентами в пропорциях, указанных в табл. I.

Таблица I

Состав	Количества
3'-{N'-[1-(3,4-диметилфенил)-3-метил-5-оксо-1,5-дигидропиразол-4-илиден]гидразино}-2'-гидроксифенил-3-карбоновая кислота	125 мг
Маннит	155 мг
Тальк	16 мг
Стеарат магния	4 мг

Пример 2. Композиция для парентерального введения.

Форму для инъекций для введения соединения по настоящему изобретению выпускают с помощью взбалтывания 1,5% по массе бис-(моноэтаноламина) 3'-{N'-[1-(3,4-диметилфенил)-3-метил-5-оксо-1,5-дигидропиразол-4-илиден]гидразино}-2'-гидроксифенил-3-карбоновой кислоты с 10% пропиленгликолем по объему в воде.

Пример 3. Композиция в таблетках.

Сахарозу, микрокристаллическую целлюлозу и не являющийся белком агонист ТРО, как показано в табл. II ниже, смешивают и подвергают гранулированию в указанных пропорциях с 10% раствором желатина. Мокрые гранулы сортируют, высушивают, смешивают с крахмалом, тальком и стеариновой кислотой, затем сортируют и уплотняют в таблетку.

Таблица II

Состав	Количества
бис-(моноэтаноламин) 3'-{N'-[1-(3,4-диметилфенил)-3-метил-5-оксо-1,5-дигидропиразол-4-илиден]гидразино}-2'-гидроксифенил-3-карбоновая кислота	200 мг
Микрокристаллическая целлюлоза	200 мг
Сахароза	40 мг
Крахмал	20 мг
Тальк	10 мг
Стеарат магния	5 мг

Несмотря на то что предпочтительные варианты осуществления изобретения представлены выше, понятно, что изобретение не ограничено конкретными инструкциями, раскрытыми в настоящем документе, а права на все модификации, входящие в объем указанной ниже формулы изобретения, сохранены.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения тромбоцитопении у человека, который в этом нуждается, включающий введение нагрузочной дозы соединения, представляющего собой 3'-[(2Z)-[1-(3,4-диметилфенил)-1,5-дигидро-3-метил-5-оксо-4Н-пиразол-4-илиден]гидразино]-2'-гидрокси-[1,1'-бифенил]-3-карбоновую кислоту, или его фармацевтически приемлемой соли, где нагрузочная доза соединения или его фармацевтически приемлемой соли составляет количество, изменяющееся в интервале от приблизительно 50 до приблизительно 150 мг для введения от 2 до 4 раз в сутки в течение от 1 до 14 суток, или составляет количество, изменяющееся в интервале от приблизительно 200 до приблизительно 600 мг для введения один раз в сутки в течение от 1 до 14 суток, с последующим введением поддерживающей дозы соединения или его фармацевтически приемлемой соли, где величина поддерживающей дозы соединения или его фармацевтически приемлемой соли составляет приблизительно от 25 до приблизительно 150 мг в сутки в течение по меньшей мере двух дополнительных суток.

2. Способ по п.1, где фармацевтически приемлемая соль соединения представляет собой бис-(моноэтаноламин) 3'-[(2Z)-[1-(3,4-диметилфенил)-1,5-дигидро-3-метил-5-оксо-4Н-пиразол-4-илиден]гидразино]-2'-гидрокси-[1,1'-бифенил]-3-карбоновую кислоту.

3. Способ по п.2, где нагрузочная доза соединения составляет количество, изменяющееся в интервале от приблизительно 200 до приблизительно 600 мг для введения один раз в сутки в течение от 1 до 7 суток.

4. Способ по п.3, где величина поддерживающей дозы соединения составляет приблизительно 50 мг.
5. Способ по п.3, где величина поддерживающей дозы соединения составляет приблизительно 75 мг.
6. Способ по п.3, где величина поддерживающей дозы соединения составляет приблизительно 150 мг.
7. Способ повышения продукции тромбоцитов у человека, который в этом нуждается, включающий введение нагрузочной дозы соединения, представляющего собой 3'-[(2Z)-[1-(3,4-диметилфенил)-1,5-дигидро-3-метил-5-оксо-4Н-пиразол-4-илиден]гидразино]-2'-гидрокси-[1,1'-бифенил]-3-карбоновую кислоту, или его фармацевтически приемлемой соли, где нагрузочная доза соединения или его фармацевтически приемлемой соли составляет количество, изменяющееся в интервале от приблизительно 50 до приблизительно 150 мг для введения от 2 до 4 раз в сутки в течение от 1 до 14 суток, или составляет количество, изменяющееся в интервале от приблизительно 200 до приблизительно 600 мг для введения один раз в сутки в течение от 1 до 14 суток, с последующим введением поддерживающей дозы соединения или его фармацевтически приемлемой соли, где поддерживающая доза соединения или его фармацевтически приемлемой соли составляет от приблизительно 25 до приблизительно 150 мг один раз в сутки в течение по меньшей мере двух дополнительных суток.
8. Способ по п.7, где фармацевтически приемлемая соль соединения представляет собой бис-(моноэтаноламин) 3'-[(2Z)-[1-(3,4-диметилфенил)-1,5-дигидро-3-метил-5-оксо-4Н-пиразол-4-илиден]гидразино]-2'-гидрокси-[1,1'-бифенил]-3-карбоновую кислоту.
9. Способ по п.8, где нагрузочная доза соединения составляет или изменяется в интервале от приблизительно 200 до приблизительно 600 мг для введения один раз в сутки в течение от 1 до 7 суток.
10. Способ по п.9, где величина поддерживающей дозы соединения составляет приблизительно 50 мг.
11. Способ по п.9, где величина поддерживающей дозы соединения составляет приблизительно 75 мг.
12. Способ по п.9, где величина поддерживающей дозы соединения составляет приблизительно 150 мг.
13. Способ по п.8, где продукцию тромбоцитов повышают до проведения тромбафереза, донорства крови или донорства тромбоцитов.

