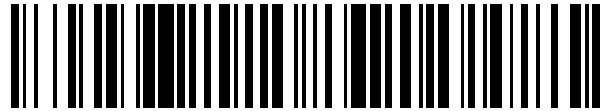


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 452 032**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/496** (2006.01)

**A61K 31/4545** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.08.2007 E 07811274 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.01.2014 EP 2056826**

54 Título: **Composiciones y métodos para aumentar los niveles de plaquetas de la sangre en humanos**

30 Prioridad:

**08.08.2006 US 836334 P**

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

**31.03.2014**

73 Titular/es:

**AKARX, INC. (100.0%)  
100 Tice Blvd.  
Woodcliff Lake, NJ, US**

72 Inventor/es:

**DESJARDINS, ROBERT E. y  
LUCEK, RUDOLPH**

74 Agente/Representante:

**LEHMANN NOVO, María Isabel**

**ES 2 452 032 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**

Composiciones y métodos para aumentar los niveles de plaquetas de la sangre en humanos.

**Campo de la Invención**

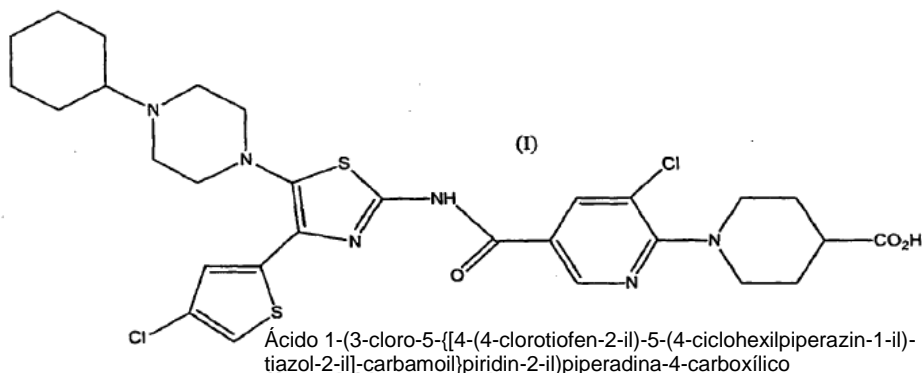
5 La presente invención está dirigida a composiciones y métodos para aumentar los niveles de plaquetas de la sangre en humanos.

**Antecedentes de la Invención**

10 La trombocitopenia es una afección potencialmente grave caracterizada por una deficiencia de plaquetas en el sistema circulatorio. La misma está asociada con un riesgo incrementado de hemorragias, particularmente de los capilares pequeños, que da como resultado púrpura trombocitopénica. Las causas de la trombocitopenia son heterogéneas e incluyen disminuciones en la producción de plaquetas en la médula ósea y disminuciones en la supervivencia de las plaquetas en la sangre. Existen trombocitopenias relacionadas con enfermedades específicas tales como la Púrpura Trombocitopénica Idiopática y trombocitopenias causadas por el efecto indirecto de otras enfermedades de la médula ósea que incluyen enfermedades malignas e infecciones tales como hepatitis. En la actualidad, el tratamiento de la trombocitopenia está basado fundamentalmente en la transfusión de plaquetas. A pesar de su eficacia, aproximadamente 30% de las transfusiones de plaquetas están asociadas con complicaciones graves que incluyen aloinmunización, reacciones febriles y alérgicas, sobrecarga circulatoria, lesión pulmonar aguda e infecciones bacteriales o víricas. En el 15 a 25% de los pacientes que requieren transfusiones repetidas de plaquetas, la respuesta de las plaquetas es inadecuada debido a aloinmunización frente al antígeno leucocitario humano (HLA). Por tanto, un agente trombotopoyético seguro que pueda reducir o eliminar la necesidad de transfusión de plaquetas beneficiaría a la salud de los pacientes y podría reducir significativamente los costes de atención sanitaria.

20 La trombotopoyetina (TPO) es el regulador fisiológico principal de la producción de plaquetas. La TPO se produce constitutivamente en el hígado y otros órganos, circula en el torrente sanguíneo, y se suministra a la médula ósea, donde aquélla estimula el desarrollo precoz de linajes hematopoyéticos múltiples y la megacariocitopoyesis. La TPO ejerce su efecto sobre la megacariocitopoyesis y la trombotopoyesis por fijación al y activación del receptor de citoquinas, c-Mp1, que se expresa en las células madre hematopoyéticas (HSCs), en células del linaje megacariocítico, y en las plaquetas.

El compuesto de Fórmula I:



30 es un agonista de c-Mp1 de molécula pequeña administrado por vía oral que mimetiza los efectos biológicos de la trombotopoyetina. Este compuesto se da a conocer en WO 03/062233 (Ejemplo 16) y WO 04/029049 (como la sal de ácido maleico), que se incorporan por referencia en sus totalidades. El nombre químico para la Fórmula I es ácido 1-(3-cloro-5-([4-(4-clorotiefen-2-il)-5-(4-ciclohexilpiperazin-1-il)tiazol-2-il]carbamoi)piridin-2-il)piperadina-4-carboxílico.

35 Existe necesidad en la técnica de formulaciones de la Fórmula I que proporcionen parámetros farmacocinéticos útiles para el tratamiento y/o la prevención de la trombocitopenia.

**Sumario de la Invención**

Es un objeto de la presente intención proporcionar formulaciones de ácido 1-(3-cloro-5-([4-(4-clorotiefen-2-il)-5-(4-ciclohexilpiperazin-1-il)tiazol-2-il]carbamoi)piridin-2-il)piperadina-4-carboxílico (en lo sucesivo "el fármaco de

Fórmula I") que proporcionan parámetros farmacocinéticos útiles para aumentar el nivel de plaquetas de la sangre después de administración a un sujeto humano.

5 Es un objeto adicional de la presente invención proporcionar métodos de tratamiento de la trombocitopenia con formulaciones del fármaco de Fórmula I que proporcionan parámetros farmacocinéticos útiles para aumentar el nivel de plaquetas de la sangre después de administración a un sujeto humano.

10 En ciertas realizaciones, la presente invención proporciona una forma de dosificación oral para tratamiento de la trombocitopenia, que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de ácido 1-(3-cloro-5-([4-(4-clorotiofen-2-il)-5-(4-ciclohexilpiperazin-1-il)tiazol-2-il]carbamoil]piridin-2-il)piperadina-4-carboxílico, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable, en donde dicha cantidad terapéuticamente eficaz es una dosis simple que oscila desde aproximadamente 1 mg a aproximadamente 100 mg, proporcionando dicha dosis simple un aumento en el recuento de plaquetas respecto a la línea base en un paciente humano que se encuentra en necesidad de ello de al menos aproximadamente 25%.

15 En otra realización, la presente invención proporciona una forma de dosificación oral para tratamiento de la trombocitopenia, que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de ácido 1-(3-cloro-5-([4-(4-clorotiofen-2-il)-5-(4-ciclohexilpiperazin-1-il)tiazol-2-il]carbamoil]piridin-2-il)piperadina-4-carboxílico, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable, en donde dicha cantidad terapéuticamente eficaz es una dosis simple que oscila desde aproximadamente 1 mg a aproximadamente 100 mg, en donde dicha dosis simple alcanza una concentración media máxima en plasma ( $C_{max}$ ) de aproximadamente 5,7 ng/ml a aproximadamente 475 ng/ml.

20 En ciertas realizaciones, la presente invención está dirigida a una forma de dosificación farmacéutica oral que comprende un excipiente farmacéuticamente aceptable y una cantidad eficaz del fármaco de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable el mismo, para aumentar los niveles de plaquetas en humanos, proporcionando la forma de dosificación una concentración media máxima en plasma ( $C_{max}$ ) que oscila desde aproximadamente 3 ng/ml a aproximadamente 8 ng/ml por cada 1 mg del fármaco incluido en la forma de dosificación, después de administración de una dosis simple a sujetos humanos.

25 En realizaciones adicionales, la presente invención está dirigida a una forma de dosificación farmacéutica oral que comprende un excipiente farmacéuticamente aceptable y una cantidad eficaz del fármaco de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para aumentar los niveles de plaquetas en humanos, proporcionando la forma de dosificación una AUC<sub>0-24</sub> media que oscila desde aproximadamente 50 ng\*h/ml a aproximadamente 250 ng\*h/ml por cada 1 mg del fármaco incluido en la forma de dosificación, después de administración de una dosis simple a sujetos humanos.

30 En otras realizaciones, la presente invención está dirigida a una forma de dosificación farmacéutica oral que comprende un excipiente farmacéuticamente aceptable y una cantidad eficaz del fármaco del Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para aumentar los niveles de plaquetas en humanos, proporcionando la forma de dosificación una semi-vida de eliminación ( $T_{1/2}$ ) que oscila desde aproximadamente 10 horas a aproximadamente 25 horas después de administración de una dosis simple a sujetos humanos.

La presente invención está dirigida también a métodos de tratamiento o prevención de la trombocitopenia que utilizan cualquiera de las formulaciones de Fórmula I dadas a conocer en esta memoria.

40 En otras realizaciones, la invención está dirigida a un método de tratamiento de la trombocitopenia, que comprende administrar por vía oral una dosis diaria simple de ácido 1-(3-cloro-5-([4-(4-clorotiofen-2-il)-5-(4-ciclohexilpiperazin-1-il)tiazol-2-il]carbamoil]piridin-2-il)piperadina-4-carboxílico, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en una cantidad que oscila desde aproximadamente 1 mg a aproximadamente 100 mg para conseguir una concentración media máxima en plasma ( $C_{max}$ ) que oscila desde aproximadamente 5,7 ng/ml a aproximadamente 475 ng/ml.

45 A fin de que la invención descrita en esta memoria pueda comprenderse más plenamente, se proporcionan las definiciones que siguen para los propósitos de la exposición:

La expresión "cantidad eficaz" significa una cantidad de fármaco de Fórmula I que proporciona

Debe entenderse que la expresión "proporcionan un aumento en los niveles de plaquetas" significa un aumento en las plaquetas de un sujeto o paciente desde la línea base que es al menos aproximadamente 25%; con preferencia al menos aproximadamente 50%, y de modo más preferible mayor que 50%.

50 Debe entenderse que la expresión "fármaco de Fórmula I" significa ácido 1-(3-cloro-5-([4-(4-clorotiofen-2-il)-5-(4-ciclohexilpiperazin-1-il)tiazol-2-il]carbamoil]piridin-2-il)piperadina-4-carboxílico y cualquier sal, hidrato, solvato, polimorfo, metabolito, derivado, pro-fármaco, base libre o cualquier combinación de los mismos, farmacéuticamente aceptable.

Debe entenderse que la expresión "sujeto humano" significa un sujeto voluntario varón o hembra sano normal y/o cualquier individuo que se presente con signos y síntomas clínicos de trombocitopenia o cualquier enfermedad o trastorno que pueda causar trombocitopenia.

5 Debe entenderse que el término "trombocitopenia" significa cualquiera y la totalidad de las trombocitopenias relacionadas con enfermedades que incluyen, pero sin carácter limitante, púrpura trombocitopénica idiopática (ITP), púrpura trombocitopénica trombótica (TTP), síndrome hemolítico-urémico (HUS), coagulación intravascular diseminada (DIC), hemoglobinuria paroxística nocturna (PNH), síndrome antifosfolípido, lupus eritematoso sistémico (SLE), púrpura post-transfusión, trombocitopenia neonatal aloinmune (NAITP), secuestro esplénico de plaquetas debida a hiperesplenismo, fiebre del dengue, trombocitopenia de síndromes mielodisplásicos (MDS), y  
10 trombocitopenia inducida por quimioterapia) como un sustituto de, o en combinación con, transfusión de plaquetas o hepatitis C. Debe entenderse que el término "trombocitopenia" significa también otros procesos de enfermedad que pueden causar disminución de las plaquetas tales como, pero sin carácter limitante, deficiencia en vitamina B12 o ácido fólico; leucemia; producción disminuida de trombopoyetina por el hígado en la insuficiencia hepática; sepsis, infección sistémica viral o bacteriana; síndromes hereditarios que incluyen, pero sin carácter limitante,  
15 Trombocitopenia Amegacariocítica Congénita (CAMT), síndrome de trombocitopenia de radio ausente, anemia de Fanconi, síndrome de Bernard-Soulier, anomalía de May-Hegglin, síndrome de las plaquetas de Grey; y síndrome de Alport.

La expresión "bioequivalente" o "bioequivalencia" es un término de la técnica y debe entenderse que se define de acuerdo con Approved Drug Products with Therapeutic Equivalence Evaluations, edición 15<sup>a</sup>, páginas vii-xvii, que ha  
20 sido publicado por el Departamento de Sanidad y Servicios Humanos de los Estados Unidos, y se conoce comúnmente como el "Libro Naranja". La bioequivalencia de formulaciones diferentes de la misma sustancia fármaco implica equivalencia con respecto a la tasa y extensión de la absorción de un fármaco. La extensión y tasa de absorción de la formulación de test se compara con una formulación de referencia a fin de determinar si las dos formulaciones son bioequivalentes. El estudio estándar de bioequivalencia se conduce de manera cruzada por  
25 testado exhaustivo que incluye la administración de dosis simples de los fármacos de test y de referencia a cierto número de sujetos voluntarios, usualmente 12 a 24 adultos normales sanos, seguido por medición de los niveles del fármaco en sangre o plasma a lo largo del tiempo. Orientaciones detalladas para el establecimiento de la bioequivalencia de una formulación con una formulación de referencia han sido publicadas por la FDA Office of Generic Drugs, Division of Bioequivalence

30 Debe entenderse que los intervalos farmacocinéticos medios indicados en la presente solicitud de patente y en las reivindicaciones adjuntas abarcan intervalos que serían considerados por los expertos en la técnica como bioequivalentes. A este respecto, expresado en otras palabras, se considera que una propiedad farmacocinética particular de las formulaciones orales de la invención abarca formulaciones de ácido 1-(3-cloro-5-{{4-(4-clorotiofen-2-il)-5-(4-ciclohexilpiperazin-1-il)tiazol-2-il}carbamoil}piridin-2-il)piperadina-4-carboxílico (Fórmula I) que podrían  
35 clasificarse como un equivalente terapéutico AB basado en el parámetro farmacocinético de referencia, v.g., si el producto en cuestión es el objeto de una Aplicación Abreviada de Nuevo Fármaco (ANDA) archivada bajo la sección 505(j) del Acta de Alimentos, Fármacos y Cosméticos (FDCA) (21 U.S.C. 355 (j)), que contiene un estudio de bioequivalencia para un fármaco de referencia abarcado por las reivindicaciones adjuntas. Las características farmacocinéticas de la curva concentración-tiempo, tales como la concentración máxima observada en plasma ( $C_{max}$ ), el tiempo para alcanzar  $C_{max}$ , y el área bajo la curva de concentración en plasma en función del tiempo (AUC), se examinan por procedimientos estadísticos que están bien establecidos en el campo de la farmacocinética. Dos formulaciones cuyas velocidad y grado de absorción difieren en -20%/+25% o menos se consideran generalmente equivalentes, y se juzga que tales formulaciones están dentro del alcance de las reivindicaciones del  
40 apéndice.

45

#### **Breve Descripción de las Figuras**

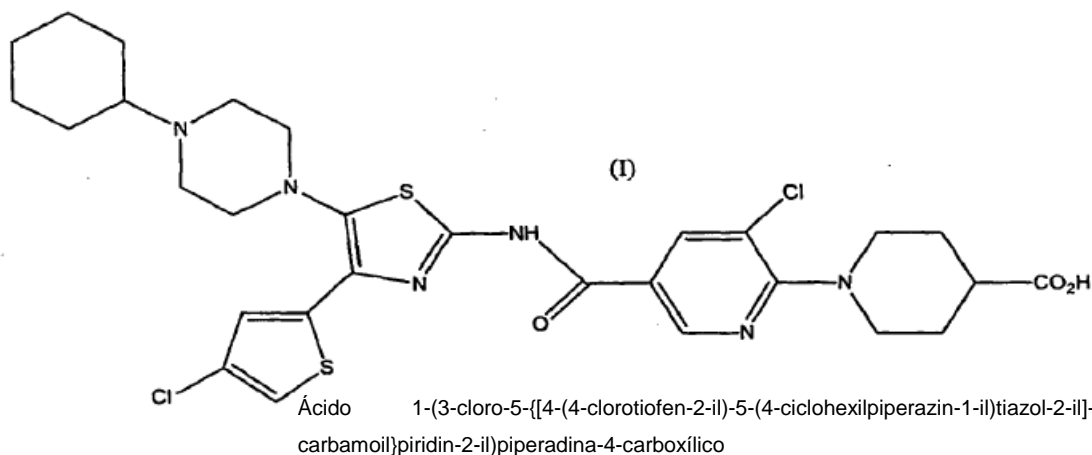
La Figura 1 representa un gráfico del cambio medio máximo respecto al recuento de plaquetas de la línea base del Ejemplo 1.

La Figura 2 representa un gráfico del cambio medio máximo respecto al recuento de plaquetas de la línea base del Ejemplo 2.

50 La Figura 3 representa un gráfico de los perfiles de concentración media de las tres dosis del fármaco administradas en el Ejemplo 3.

#### **Descripción Detallada**

Estudios farmacológicos realizados demuestran que el compuesto de Fórmula I:



estimula la proliferación de células c-Mp1-Ba/F3 humanas cultivadas y promueve la diferenciación de células CD34<sup>+</sup> del cordón umbilical humano (CB) a megacariocitos humanos de una manera dependiente de la concentración y que tienen un efecto máximo similar al de la TPO humana recombinante (rhTPO). El compuesto de Fórmula I no promovía la diferenciación de células progenitoras hematopoyéticas humanas distintas de las del linaje megacariocítico.

El compuesto de Fórmula I no interfiere con la fijación de rhTPO a las plaquetas humanas a concentraciones hasta 100  $\mu$ M, lo que sugiere que el sitio de acción de la Fórmula I sobre c-Mp1 humano difiere del de rhTPO. El compuesto es sumamente específico de la especie, exhibiendo actividad únicamente en el chimpancé y el hombre. Si bien el compuesto de Fórmula I mejora la proliferación y diferenciación de las plaquetas humanas, no parece afectar a la función de las plaquetas tal como se mide por agregación y activación plaquetarias.

Después de administración intravenosa simple del fármaco de Fórmula I como la sal monomaleato a ratones y perros, las concentraciones en plasma de Fórmula I disminuían de manera bifásica. La semi-vida de eliminación terminal  $t_{1/2}$  era 2,7 horas en ambas especies. Después de administración oral, la Fórmula I es bien absorbida, teniendo una biodisponibilidad absoluta de 91% en el ratón y 52% en el perro.

La fijación de proteínas plasmáticas *in vitro* del fármaco de Fórmula I era independiente de la concentración a lo largo del intervalo de concentraciones de 0,05 a 50  $\mu$ g/ml y era 87,2-89,1 en ratones; 87,6-89,2% en ratas; 88,3-92,0% en conejos; 97,3-97,9,6% en perros; 97,0-97,6 en monos; y 96,3 - 96,6% en humanos.

El fármaco de Fórmula I no parece ser metabolizado por las enzimas microsómicas hepáticas de ratón, perro o humanas y no inhibía las isoenzimas principales del citocromo P450 hepático humano (CYP1A2, 2C9, 2C19, 2D6 y 3A4). El fármaco de Fórmula I no parece poseer tendencia a interacciones fármaco-fármaco debido a inhibición metabólica de las enzimas hepáticas del citocromo P450.

Después de dosificación repetida durante 4 semanas en ratas (3, 10, 30, 100 mg/kg/día) y en mono cinomolgus (3, 10, 100, 1000 mg/kg/día), se caracterizaron en la rata cambios en la mucosa gástrica por degeneración de las células jefe y células parietales y en el mono cinomolgus por necrosis del epitelio superficial y atrofia de las glándulas fúndicas y edema e infiltrados inflamatorios en la lámina propia del fundus. Estos cambios se resolvían con la retirada del fármaco en la rata, pero no totalmente en los monos a dosis alta.

En la rata y el mono cinomolgus se observaba degeneración/necrosis muscular en los músculos femoral, inferior del muslo o multifido en 1 ó 2 ratas por cohorte de dosis y en uno o más monos en todos los cohortes de dosis. Se observaban también niveles elevados de CK y aldolasa. En el mono, la presencia de niveles elevados de CK y aldolasa antes de la administración de la primera dosis de fármaco de Fórmula I como la sal monomaleato sugería que muchos de los monos sufrían cambios musculares esqueléticos antes de recibir la Fórmula I. La presencia de una lesión en un músculo esquelético en un mono de control en el estudio de recuperación sugiere que no todas las lesiones descritas en el estudio estaban relacionadas con la administración del fármaco de Fórmula I.

En el perro, después de la administración del fármaco de Fórmula I como la sal monomaleato (10, 30, 100, 300 mg/kg/día) durante 4 semanas, se encontraron cambios microscópicos en la corteza renal, muy particularmente regeneración de células epiteliales de los túbulos proximales e inflamación intersticial subaguda. Al final del periodo de recuperación, la regeneración del epitelio tubular renal persistía en la mayoría de los animales a dosis alta (100, 300 mg/kg/día). Sin embargo, todas las restantes lesiones renales observadas durante el periodo de dosificación se habían resuelto al final del periodo de recuperación. No se observó lesión muscular alguna en el perro a ninguna

dosis del fármaco de Fórmula I. El fármaco de Fórmula I administrado como la sal monomaleato suprimía la corriente hERG de una manera dependiente de la dosis con un valor  $CI_{50}$  de aproximadamente  $1,4 \times 10^{-6}$  mol/l. El monomaleato de Fórmula I no tenía efecto alguno sobre el potencial de acción en los músculos papilares aislados del cobayo. No se observó efecto alguno en el sistema cardiovascular o respiratorio en el perro consciente hasta una

5 dosis de 300 mg/kg. En los monos cinomolgus se consignó una prolongación del intervalo QT a 100 y 1000 mg/kg, pero este efecto parece estar relacionado con una disminución en la frecuencia cardíaca como resultado de la aclimatación del animal, y no relacionado con el fármaco.

En ciertas realizaciones, la presente invención está dirigida a un método de tratamiento de la trombocitopenia, que comprende administrar por vía oral una dosis diaria simple de ácido 1-(3-cloro-5-([4-(4-clorotiofen-2-il)-5-(4-ciclohexilpiperazin-1-il)tiazol-2-il]carbamoil]piridin-2-il)piperadina-4-carboxílico, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en una cantidad que oscila desde aproximadamente 1 mg a aproximadamente 100 mg hasta alcanzar una concentración media máxima en plasma ( $C_{max}$ ) que oscila desde aproximadamente 5,7 ng/ml a aproximadamente 474 ng/ml. La administración de la dosis diaria simple alcanza un valor medio  $AUC_{0-final}$  de aproximadamente 130 ng·h/ml a aproximadamente 10.864 ng·h/ml; se consiguen un  $t_{1/2}$  medio de aproximadamente 18 a aproximadamente 24 horas; y un tiempo medio hasta la concentración máxima en plasma ( $T_{max}$ ) de aproximadamente 4,7 a aproximadamente 6,2.

10

15

Cuando se administra una dosis diaria simple de 1 mg de ácido 1-(3-cloro-5-([4-(4-clorotiofen-2-il)-5-(4-ciclohexilpiperazin-1-il)tiazol-2-il]carbamoil]piridin-2-il)piperadina-4-carboxílico, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo a un paciente humano que se encuentra en necesidad de ello, se alcanzan una concentración media máxima en plasma ( $C_{max}$ ) de aproximadamente 5,7 ng/ml; un valor medio  $AUC_{0-final}$  de aproximadamente 130 ng·h/ml; y un tiempo medio hasta la concentración máxima en plasma ( $T_{max}$ ) de aproximadamente 6,1.

20

Cuando se administra a un paciente humano que se encuentra en necesidad de ello una dosis diaria simple de 3 mg de ácido 1-(3-cloro-5-([4-(4-clorotiofen-2-il)-5-(4-ciclohexilpiperazin-1-il)tiazol-2-il]carbamoil]piridin-2-il)piperadina-4-carboxílico, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se alcanzan una concentración media máxima en plasma ( $C_{max}$ ) de aproximadamente 14 ng/ml a aproximadamente 17 ng/ml y un valor medio  $AUC_{0-final}$  de aproximadamente 235 ng·h/ml a aproximadamente 400 ng·h/ml; y un tiempo medio hasta la concentración máxima en plasma ( $T_{max}$ ) de aproximadamente 5,5.

25

En ciertas realizaciones, cuando se administra una dosis simple de 3 mg a lo largo de un periodo de aproximadamente catorce (14) días, se alcanzan una concentración media máxima en plasma ( $C_{max}$ ) de aproximadamente 25 ng/ml; un valor medio  $AUC_{0-final}$  de aproximadamente 659 ng·h/ml; y un tiempo medio hasta la concentración máxima en plasma ( $T_{max}$ ) de aproximadamente 6,0.

30

Cuando se administra a un paciente humano que se encuentra en necesidad de ello una dosis diaria simple de 10 mg de ácido 1-(3-cloro-5-([4-(4-clorotiofen-2-il)-5-(4-ciclohexilpiperazin-1-il)tiazol-2-il]carbamoil]piridin-2-il)piperadina-4-carboxílico, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se alcanzan una concentración media máxima en plasma ( $C_{max}$ ) de aproximadamente 53 ng/ml a aproximadamente 69 ng/ml ( $\pm 20\%$ ); un valor medio  $AUC_{0-final}$  de aproximadamente 840 ng·h/ml a aproximadamente 1645 ng·h/ml; y un tiempo medio hasta la concentración máxima en plasma ( $T_{max}$ ) de aproximadamente 4,8 a aproximadamente 6,0.

35

En ciertas realizaciones, cuando se administra una dosis simple de 10 mg durante un periodo de aproximadamente catorce (14) días, se alcanzan una concentración media máxima en plasma ( $C_{max}$ ) de aproximadamente 94 ng/ml; un valor medio  $AUC_{0-final}$  de aproximadamente 2364 ng·h/ml; y un tiempo medio hasta la concentración máxima en plasma ( $T_{max}$ ) de aproximadamente 4,4.

40

Cuando se administra a un paciente humano que se encuentra en necesidad de ello una dosis diaria simple de 20mg de ácido 1-(3-cloro-5-([4-(4-clorotiofen-2-il)-5-(4-ciclohexilpiperazin-1-il)tiazol-2-il]carbamoil]piridin-2-il)piperadina-4-carboxílico, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se alcanzan una concentración media máxima en plasma ( $C_{max}$ ) de aproximadamente 121 ng/ml a aproximadamente 168 ng/ml; un valor medio  $AUC_{0-final}$  de aproximadamente 1956 ng·h/ml a aproximadamente 3597 ng·h/ml; y un tiempo medio hasta la concentración máxima en plasma ( $T_{max}$ ) de aproximadamente 5,2.

45

En ciertas realizaciones, cuando se administra una dosis simple de 20 mg durante un periodo de aproximadamente catorce (14) días, se alcanzan una concentración media máxima en plasma ( $C_{max}$ ) de aproximadamente 204 ng/ml; un valor medio  $AUC_{0-final}$  de aproximadamente 3610 ng·h/ml; y un tiempo medio hasta la concentración máxima en plasma ( $T_{max}$ ) de aproximadamente 5,5.

50

Cuando se administra a un paciente humano que se encuentra en necesidad de ello una dosis diaria simple de 50 mg de ácido 1-(3-cloro-5-([4-(4-clorotiofen-2-il)-5-(4-ciclohexilpiperazin-1-il)tiazol-2-il]carbamoil]piridin-2-il)piperadina-4-carboxílico, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se alcanzan una concentración media máxima en plasma ( $C_{max}$ ) de aproximadamente 311 ng/ml; un valor medio  $AUC_{0-final}$  de aproximadamente 6879 ng·h/ml; y un tiempo medio hasta la concentración máxima en plasma ( $T_{max}$ ) de aproximadamente 4,8.

55

5 Cuando se administra a un paciente humano que se encuentra en necesidad de ello una dosis diaria simple de 75 mg de ácido 1-(3-cloro-5-{{[4-(4-clorotiofen-2-il)-5-(4-ciclohexilpiperazin-1-il)tiazol-2-il]carbamoil}piridin-2-il)piperadina-4-carboxílico, o u n a sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se alcanzan una concentración media máxima en plasma ( $C_{max}$ ) de aproximadamente 473 ng/ml; un valor medio  $AUC_{0-final}$  de aproximadamente 10.824 ng·h/ml; y un tiempo medio hasta la concentración máxima en plasma ( $T_{max}$ ) de aproximadamente 6,0.

10 Cuando se administra a un paciente humano que se encuentra en necesidad de ello una dosis diaria de 100 mg de ácido 1-(3-cloro-5-{{[4-(4-clorotiofen-2-il)-5-(4-ciclohexilpiperazin-1-il)tiazol-2-il]carbamoil}piridin-2-il)-piperadina-4-carboxílico, o u n a sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se alcanzan una concentración media máxima en plasma ( $C_{max}$ ) de aproximadamente 388 ng/ml; un valor medio  $AUC_{0-final}$  de aproximadamente 10.863 ng·h/ml; y un tiempo medio hasta la concentración máxima en plasma ( $T_{max}$ ) de aproximadamente 6,2.

La administración de una dosis simple de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 100 mg de ácido 1-(3-cloro-5-{{[4-(4-clorotiofen-2-il)-5-(4-ciclohexilpiperazin-1-il)tiazol-2-il]carbamoil}piridin-2-il)piperadina-4-carboxílico, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo a un paciente humano en necesidad de ello alcanza un valor medio  $t_{1/2}$  de aproximadamente 18 a aproximadamente 24 horas.

15 En ciertas realizaciones, la presente invención proporciona una forma de dosificación oral para tratamiento de la trombocitopenia, que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de ácido 1-(3-cloro-5-{{[4-(4-clorotiofen-2-il)-5-(4-ciclohexilpiperazin-1-il)tiazol-2-il]carbamoil}piridin-2-il)piperadina-4-carboxílico, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable, en donde dicha cantidad terapéuticamente eficaz es una dosis simple que oscila desde aproximadamente 1 mg a aproximadamente 100 mg,  
20 proporcionando dicha dosis simple un aumento en el recuento de plaquetas con respecto a la línea base en un paciente humano que se encuentra en necesidad de ello de al menos aproximadamente 25%.

La forma de dosificación de la presente invención consigue: i) una concentración media máxima en plasma ( $C_{max}$ ) de aproximadamente 5,7 ng/ml a aproximadamente 475 ng/ml; ii) un valor medio  $AUC_{0-final}$  de aproximadamente 130 ng·h/ml a aproximadamente 10.864 ng·h/ml; y iii) un valor medio  $t_{1/2}$  de aproximadamente 18 a aproximadamente 24  
25 horas, cuando se administra a un paciente humano en necesidad de ello.

En ciertas realizaciones, la presente invención está dirigida a una forma de dosificación farmacéutica oral que comprende un excipiente farmacéuticamente aceptable y una cantidad eficaz del fármaco de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para aumentar los niveles de plaquetas en humanos, proporcionando la  
30 forma de dosificación una concentración media máxima en plasma ( $C_{max}$ ) que oscila desde aproximadamente 3 ng/ml a aproximadamente 8 ng/ml por cada 1 mg del fármaco incluido en la forma de dosificación, después de administración de una dosis simple a sujetos humanos.

En ciertas realizaciones, la formulación comprende 3 mg del fármaco y proporciona una concentración media máxima en plasma ( $C_{max}$ ) de aproximadamente 9 ng/ml a aproximadamente 24 ng/ml o desde aproximadamente 13 ng/ml a aproximadamente 19 ng/ml, después de administración de una dosis simple a un sujeto humano.

35 En ciertas realizaciones, la formulación comprende 10 mg del fármaco y proporciona una concentración media máxima en plasma ( $C_{max}$ ) de aproximadamente 30 ng/ml a aproximadamente 80 ng/ml o desde aproximadamente 50 ng/ml a aproximadamente 75 ng/ml, después de administración de una dosis simple a sujetos humanos.

En ciertas realizaciones, la formulación comprende 20 mg del fármaco y proporciona una concentración media máxima en plasma ( $C_{max}$ ) de aproximadamente 60,0 ng/ml a aproximadamente 160,0 ng/ml o desde  
40 aproximadamente 130 ng/ml a aproximadamente 155 ng/ml, después de administración de una dosis simple a sujetos humanos.

En ciertas realizaciones, la formulación comprende 50 mg del fármaco y proporciona una concentración media máxima en plasma ( $C_{max}$ ) de aproximadamente 150,0 ng/ml a aproximadamente 400 ng/ml o desde  
45 aproximadamente 250 ng/ml a aproximadamente 350 ng/ml, después de administración de una dosis simple a sujetos humanos.

En ciertas realizaciones, la formulación comprende 75 mg del fármaco y proporciona una concentración media máxima en plasma ( $C_{max}$ ) de aproximadamente 225 ng/ml a aproximadamente 600 ng/ml o desde aproximadamente  
400 ng/ml a aproximadamente 500 ng/ml, después de administración de una dosis simple a sujetos humanos.

50 En ciertas realizaciones, la formulación comprende 100 mg del fármaco y proporciona una concentración media máxima en plasma ( $C_{max}$ ) de aproximadamente 300 ng/ml a aproximadamente 800 ng/ml o desde aproximadamente 325 ng/ml a aproximadamente 425 ng/ml, después de administración de una dosis simple a sujetos humanos.

En ciertas realizaciones, la presente invención está dirigida a una forma de dosificación farmacéutica oral que comprende un excipiente farmacéuticamente aceptable y una cantidad eficaz del fármaco de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para aumentar los niveles de plaquetas en humanos, proporcionando la

forma de dosificación un valor medio  $AUC_{0-24}$  de aproximadamente 50 ng·h/ml a aproximadamente 250 ng·h/ml por cada 1 mg del fármaco incluido en la forma de dosificación, después de administración de una dosis simple a sujetos humanos.

5 En ciertas realizaciones, la formulación comprende 3 mg del fármaco y proporciona un valor medio  $AUC_{0-24}$  de aproximadamente 150 ng·h/ml a aproximadamente 750 ng·h/ml o desde aproximadamente 400 ng·h/ml a aproximadamente 550 ng·h/ml, después de administración de una dosis simple a sujetos humanos.

En ciertas realizaciones, la formulación comprende 10 mg del fármaco y proporciona un valor medio  $AUC_{0-24}$  de aproximadamente 500 ng·h/ml a aproximadamente 2500 ng·h/ml o desde aproximadamente 1500 ng·h/ml a aproximadamente 2400 ng·h/ml, después de administración de una dosis simple a sujetos humanos.

10 En ciertas realizaciones, la formulación comprende 20 mg del fármaco y proporciona un valor medio  $AUC_{0-24}$  de aproximadamente 1000 ng·h/ml a aproximadamente 5000 ng·h/ml o desde aproximadamente 3500 ng·h/ml a aproximadamente 4500 ng·h/ml, después de administración de una dosis simple a sujetos humanos.

15 En ciertas realizaciones, la formulación comprende 50 mg del fármaco y proporciona un valor medio  $AUC_{0-24}$  de aproximadamente 2500 ng·h/ml a aproximadamente 12500 ng·h/ml o desde aproximadamente 8000 ng·h/ml a aproximadamente 10000 ng·h/ml, después de administración de una dosis simple a sujetos humanos.

En ciertas realizaciones, la formulación comprende 75 mg del fármaco y proporciona un valor medio  $AUC_{0-24}$  de aproximadamente 3750 ng·h/ml a aproximadamente 18750 ng·h/ml o desde aproximadamente 300 ng·h/ml a aproximadamente 635 ng·h/ml, después de administración de una dosis simple a sujetos humanos.

20 En ciertas realizaciones, la presente invención está dirigida a una forma de dosificación farmacéutica oral que comprende un excipiente farmacéuticamente aceptable y una cantidad eficaz del fármaco del Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para aumentar los niveles de plaquetas en humanos, proporcionando la forma de dosificación una semi-vida de eliminación ( $T_{1/2}$ ) que oscila desde aproximadamente 10 horas a aproximadamente 25 horas, desde aproximadamente 12 horas a aproximadamente 18 horas o desde aproximadamente 14 horas a aproximadamente 16 horas, después de administración de una dosis simple a sujetos humanos.

25 En ciertas realizaciones, la presente invención está dirigida a una forma de dosificación farmacéutica oral que comprende un excipiente farmacéuticamente aceptable y una cantidad eficaz del fármaco del Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para aumentar los niveles de plaquetas en humanos, proporcionando la forma de dosificación una semi-vida de eliminación ( $T_{1/2}$ ) que oscila desde aproximadamente 10 horas a aproximadamente 16 horas, después de administración de una dosis simple a sujetos humanos.

30 En ciertas realizaciones, la presente invención está dirigida a formulaciones y métodos como los descritos en esta memoria, en donde el cambio medio en el recuento de plaquetas respecto a la línea base se incrementa en al menos aproximadamente 25%, al menos aproximadamente 50%, al menos aproximadamente 75%, al menos aproximadamente 100% o al menos aproximadamente 150%; o desde al menos aproximadamente 25% a aproximadamente 200% o desde aproximadamente 75% a aproximadamente 150%. En ciertas realizaciones, el recuento de plaquetas se incrementa desde la línea base en más de 50%.

35 En la presente invención, el fármaco de Fórmula I puede encontrarse en la forma de la base libre, una sal, hidrato, solvato, polimorfo, metabolito, derivado o cualquier combinación de los anteriores farmacéuticamente aceptable.

40 Sales farmacéuticamente aceptables pueden incluir, pero sin carácter limitante, ácidos minerales tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y análogos; un ácido orgánico tal como ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido oxálico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido láctico, ácido málico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido aspártico, ácido glutámico y análogos; sales con una base inorgánica tales como sodio, potasio, magnesio, calcio, y análogos; sales con una base orgánica tales como metilamina, etilamina, etanolamina, lisina, ornitina, y análogas; y sales de amonio, y análogas.

45 En ciertas realizaciones, el fármaco de Fórmula I se encuentra en la forma de la sal monomaleato.

#### FORMULACIONES

50 El fármaco de Fórmula I puede estar contenido en una forma de dosificación oral junto con excipientes farmacéuticamente aceptables en una forma de dosificación oral de liberación inmediata. Las formas de dosificación de liberación inmediata de la presente invención incluyen, pero sin carácter limitante, tabletas, cápsulas de gelatina blanda o dura, soluciones o suspensiones.



Las composiciones farmacéuticas y formas de dosificación de la invención contienen preferiblemente uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. Tales excipientes incluyen, pero sin carácter limitante, portadores, diluyentes, cargas, lubricantes y deslizantes.

5 Portadores, diluyentes y cargas adecuados para uso en composiciones farmacéuticas y formas de dosificación incluyen, pero sin carácter limitante, carbonato de calcio, fosfato de calcio, fosfato de calcio dibásico, sulfato de calcio tribásico, carboximetilcelulosa cálcica, celulosa, celulosa (v.g., celulosa microcristalina, celulosa microcristalina impregnada de silicio, y acetato de celulosa), dextratos, dextrina, dextrosa (glucosa), fructosa, lactitol, lactosa, carbonato de magnesio, óxido de magnesio, maltitol, maltodextrinas, maltosa, sorbitol, almidón (v.g., almidón pregelatinizado), sacarosa, azúcar común, y xilitol.

10 Lubricantes que pueden utilizarse en composiciones farmacéuticas y formas de dosificación de la invención incluyen, pero sin carácter limitante, agar, estearato de calcio, oleato de etilo, laurato de etilo, glicerina, palmitoestearato de glicerilo, aceite vegetal hidrogenado (v.g., aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, aceite de oliva, aceite de cacahuete, aceite de sésamo, aceite de soja, y aceite de girasol), óxido de magnesio, estearato de magnesio, manitol, poloxámero, glicoles (v.g., polietilenglicol), benzoato de sodio, laurilsulfato de sodio, estearil-sodio, sorbitol, ácido esteárico, talco, estearato de cinc, y mixturas de los mismos.

15 Los deslizantes incluyen, por ejemplo, aerosoles coagulados de sílice sintética, dióxido de silicio coloidal, trisilicato de magnesio, celulosa pulverizada, productos de dióxido de silicio pirogénico (v.g., CAB-O-SIL vendido por Cabot Co. de Boston, Mass.), almidón, geles de sílice siloidea (v.g., AEROSIL 200, fabricado por W.R. Grace Co. de Baltimore, Md.), talco, fosfato de calcio tribásico, y mixturas de los mismos. Si se utilizan, los lubricantes se emplean típicamente en una cantidad menor que aproximadamente 1% en peso de las composiciones farmacéuticas o formas de dosificación en las cuales están incorporados los mismos.

20 Los desintegrantes se utilizan en las composiciones de la invención para proporcionar tabletas que se desintegran cuando se exponen a un ambiente acuoso. Las tabletas que contienen demasiados desintegrante pueden desintegrarse durante el almacenamiento, mientras que aquéllas que contienen una proporción demasiado pequeña pueden no desintegrarse a una tasa deseada o en las condiciones deseadas. Así pues, una cantidad suficiente de desintegrante que no sea demasiado alta ni demasiado baja para alterar perjudicialmente la liberación de los ingredientes activos debería utilizarse para formar las composiciones de la invención. La cantidad de desintegrante utilizada varía basándose en el tipo de formulación, y es fácilmente discernible para las personas con experiencia ordinaria en la técnica. Desintegrantes que pueden utilizarse en las composiciones farmacéuticas y formas de dosificación de la invención incluyen, pero sin carácter limitante, agar-agar, alginas (v.g., ácido algínico), carbonato de calcio, carboximetilcelulosa, celulosa (v.g., hidroxipropil-celulosa, celulosa microcristalina, y celulosa microcristalina impregnada con sílice), arcillas, dióxido de silicio coloidal, croscarmelosa sódica, crospovidona, gomas, silicato de aluminio y magnesio, metailcelulosa, polacrilin-potasio, alginato de sodio, almidón-glicolato de sodio, almidón (v.g., almidón pregelatinizado, almidón de patata, y almidón de tapioca), y mixturas de los mismos.

30 Las composiciones y formas de dosificación farmacéuticas pueden contener también agentes humectantes, emulsionantes, y amortiguadores del pH.

35 Otras cargas, ligantes, desintegrantes, lubricantes y excipientes adicionales adecuados que pueden utilizarse se describen en Handbook of Pharmaceutical Excipients, 2ª edición, American Pharmaceutical Association; The Theory and Practice of Industrial Pharmacy, 2ª edición, Lachman, Leon, 1976; Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, volumen 1, edición 2.sup.nd, Lieberman, Hebert A., et al, 1989; Modern Pharmaceutics, Banker, Gilbert y Rhodes, Christopher T, 1979; y Remington's Pharmaceutical Sciences, edición 20ª, 2000.

40 Las composiciones farmacéuticas de la invención adecuadas para administración pueden presentarse como formas de dosificación discretas, tales como cápsulas (v.g., gelcaps), minicápsulas, tabletas, trociscos, pastillas, dispersiones, y supositorios, cada uno de los cuales contiene una cantidad predeterminada de un ingrediente activo en forma de polvo o en gránulos, una solución, o una suspensión en un líquido acuoso o no acuoso, una emulsión de aceite en agua, o una emulsión líquida de agua en aceite.

45 Las formas de dosificación de la presente invención se pueden preparar por cualquiera de los métodos de la farmacia, pero todos los métodos incluyen el paso de poner el ingrediente activo en asociación con el excipiente, que constituye uno o más ingredientes necesarios. En general, las composiciones se preparan mezclando uniformemente el ingrediente activo con excipientes líquidos o excipientes sólidos finamente divididos o ambos, seguido, en caso necesario, por conformación del producto en la presentación deseada. Si se desea, las tabletas pueden recubrirse por técnicas estándar acuosas o no acuosas.

50 La composición farmacéutica de la invención puede prepararse, utilizando métodos y procesos de fabricación estándar conocidos generalmente en la técnica, por ejemplo por mezcladura en seco de los componentes. Por ejemplo, el agente activo, una o más cargas, uno o más excipientes opcionales (v.g. aglomerantes y/o desintegrantes, así como otros excipientes opcionales adicionales) se mezclan unos con otros. Los componentes de

la mezcla antes de la operación de mezcladura, o la mezcla propiamente dicha, pueden hacerse pasar a través de un tamiz de malla, por ejemplo un tamiz de malla de 400-700 µm. Un lubricante, que puede estar tamizado también, se añade luego a la mezcla y se continúa la operación de mezcla hasta que se obtiene una mixtura homogénea. La mixtura se comprime luego en tabletas. Alternativamente, puede emplearse una técnica de granulación húmeda. Por ejemplo, el agente activo y el o los excipientes se mezclan unos con otros, por ejemplo utilizando un granulador, y la mezcla de polvo se granula con un pequeño volumen de agua purificada. El granulado se seca y se hace pasar a través de un molino. Se añaden al granulado molido el resto del desintegrante y un lubricante y, después de la mezcladura, la mixtura homogénea resultante se comprime en tabletas. Se apreciará que pueden realizarse modificaciones de las técnicas de mezcladura en seco y granulación en húmedo, con inclusión del orden de adición de los componentes y su tamizado y mezcladura antes de compresión en tabletas, de acuerdo con principios bien conocidos en la técnica.

Puede aplicarse luego un recubrimiento de tabletas, por ejemplo recubrimiento por pulverización, con una formulación de recubrimiento de film de base acuosa. El recubrimiento puede comprender, por ejemplo, lactosa, hidroxipropil-metilcelulosa, triacetina, dióxido de titanio y óxidos férricos.

En ciertas realizaciones, el fármaco de Fórmula I está contenido en una forma de dosificación oral líquida tal como un elixir, emulsión, jarabe, solución o suspensión. Inicialmente, el fármaco de Fórmula I puede disolverse antes de incorporación en una forma de dosificación líquida utilizando cualquier disolvente farmacéuticamente aceptable. Disolventes adecuados para uso en la presente invención pueden incluir, pero sin carácter limitante, alcohol, glicerina, propilenglicol, agua (purificada o estéril) y análogos.

Las formas de dosificación líquidas de la presente invención pueden contener cualquier excipiente farmacéuticamente aceptable adecuado para uso en formas de dosificación líquidas. Por ejemplo, las formas de dosificación líquidas de la presente invención pueden contener opcionalmente uno o más antioxidantes, en caso necesario, modificadores del gusto, sabores o agentes saborizantes, edulcorantes, deslizantes, agentes de suspensión, agentes anti-apelmazantes, agentes emulsionantes, agentes tampón, y conservantes.

Agentes de suspensión adecuados incluyen, pero sin carácter limitante, carboximetilcelulosas de sodio y calcio, celulosa microcristalina, goma de xantano, carragenano y cualesquiera combinaciones y mixturas de los mismos.

Edulcorantes adecuados pueden ser cualesquiera agente(s) conveniente(s) conocido(s) en la técnica para este propósito y pueden seleccionarse de cualesquiera cohortes edulcorantes compatibles tales como edulcorantes naturales como sacarosa, fructosa, glucosa, dextrosa, xilitol, sorbitol, o manitol, así como edulcorantes artificiales tales como aspartamo, sacarina, acesulfamo K y sucralosa.

Sabores y agentes saborizantes adecuados pueden incluir, pero sin carácter limitante, aceites saborizantes sintéticos y componentes aromáticos y/o aceites naturales saborizantes, extractos vegetales de hojas, flores y frutos, etcétera, y combinaciones de los mismos. Aceites adecuados incluyen, por ejemplo, aceite de canelo, aceite de gaulteria, aceites de menta, aceite de clavo, aceite de laurel, aceite de anís, aceite de eucalipto, aceite de tomillo, aceite de hoja de cedro, aceite de nuez moscada, aceite de salvia, aceite de almendras amargas, y aceite de casia. Agentes saborizantes adicionales adecuados incluyen, por ejemplo, vainilla, aceite de cítricos (v.g., de limón, naranja, uva, lima, pomelo), ácido cítrico, mentol, glicina, polvo de naranja, nata, chocolate, café mocha, hierbabuena, y cola. Esencias saborizantes adecuadas incluyen, por ejemplo, manzana, albaricoque, banana, cereza, melocotón, pera, piña, ciruela, frambuesa, fresa, sabor de regaliz, sabor naranja-vainilla, crema de menta, sabor cereza-vainilla, sabor de mezcla de bayas, sabor del fruto de la pasión, sabor naranja mandarina, sabor de goma de mascar hinchable, sabor de ponche tropical, compuesto de zumo de uva, sabor de uva, sabor artificial de uva, sabor de goma de mascar hinchable de uva, y sabor tutti-frutti, y cualesquiera combinaciones o mixturas de los mismos.

Agentes antiapelmazantes adecuados, v.g., agentes de suspensión, incluyen, pero sin carácter limitante, dióxido de silicio coloidal, talco, fosfato de calcio tribásico y cualesquiera combinaciones o mixturas de los mismos. Los expertos en la técnica conocerán el modo de seleccionar una cantidad adecuada de agente antiapelmazante. Por ejemplo, cuando se prepara una suspensión, la cantidad de agente antiapelmazante debería ser tal que una torta consistente, y difícil de resuspender (más allá de agitación física moderada) no se forma en condiciones normales de transporte y almacenamiento, pero no una cantidad que cause gelificación.

Conservantes adecuados para uso en la presente invención incluyen, pero sin carácter limitante, parabenos, alcohol bencílico, benzoato de sodio, fenol, cloruro de benzalconio, timerosal, clorobutanol, ácido benzoico, bisulfito de sodio, propionato de sodio y cualesquiera combinaciones o mixturas de los mismos. Como en el caso de los otros excipientes opcionales de las formas de dosificación líquidas de la presente invención, los expertos en la técnica apreciarán que la cantidad de conservante utilizada en cualquier forma de dosificación particular es función de, en gran parte, el conservante exacto utilizado, el pH de la forma de dosificación, y los otros componentes que comprenden la forma de dosificación líquida.

Agentes tampón adecuados para uso en la presente invención incluyen, pero sin carácter limitante, fosfato de sodio dibásico anhidro, fosfato de sodio monobásico, y cualesquiera combinaciones y mixturas de los mismos.

Excipientes adicionales adecuados para uso en la presente invención puede encontrarse en el Handbook of Pharmaceutical Excipients, 4<sup>a</sup> edición, 2003), cuya exposición se incorpora en esta memoria por referencia.

- 5 En ciertas realizaciones, las formas líquidas de dosificación de la presente invención se pueden preparar utilizando un vehículo pre-fabricado tal como, pero sin carácter limitante, Ora-Plus®, Ora-Blend®, Ora-Blend® SF; Suspendol-S™; Ora-Sweet®; Ora-Sweet® SF (fabricados todos ellos por Paddock Laboratories, Inc.) y análogos.

- 10 Además de los excipientes arriba mencionados, se conocen en la técnica excipientes representativos y procesos para preparación de formas líquidas de dosificación. Véase, v.g. Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms, 1985, Ansel, H. C., Lea y Febiger, Philadelphia, Pa.; Remington's Pharmaceutical Sciences, 1995, Mack Publ. Co., Easton Pa., que se incorporan en la presente por referencia en sus totalidades.

### **Descripción Detallada de las Realizaciones Preferidas**

#### **Ejemplos**

- 15 Los ejemplos que siguen ilustran diversos aspectos de la presente invención. Los mismos no deben interpretarse como limitantes de las reivindicaciones en modo alguno, cualquiera que sea éste.

#### **Ejemplo 1**

##### **Estudio de Dosis Simples**

- 20 Se realizó un estudio mono-centro, aleatorizado, doble ciego, y de aumento de dosis a fin de determinar la seguridad, farmacocinética, y farmacodinámica de dosis simples de ácido 1-(3-cloro-5-([4-(4-clorotiofen-2-il)-5-(4-ciclohexilpiperazin-1-il)tiazol-2-il]carbamoil)piridin-2-il)piperadina-4-carboxílico (Fórmula I) en voluntarios sanos normales. La dosis inicial del fármaco de Fórmula I era 1 mg (expresado como base libre). Grupos de dosis sucesivos recibieron 3, 10, 20, 50, 75 y 100 mg. La sustancia fármaco en forma de la sal monomaleato se suspendió en Ora-Plus® (agua purificada, celulosa microcristalina, carboximetilcelulosa sódica, goma de xantano, ácido cítrico, fosfato de sodio, simeticona, sorbato de potasio y metilparabén), un vehículo de suspensión oral comercialmente disponible fabricado por Paddock Laboratories, Inc. Minneapolis, MN. El Ora-Plus® se diluyó con agua purificada, USP en una suspensión 1:1 antes de ser utilizado para suspender el polvo de sustancia fármaco en la preparación para administración oral. Antes de la administración, se añadieron a cada botella 30 ml del vehículo Ora-Plus®/agua, se agitaron mediante sacudidas y fueron consumidos luego por el sujeto para cada uno de los cohortes de dosis de 3, 10, 50 y 75 mg. Esto fue seguido por 30 ml adicionales de vehículo que se añadieron a la botella como una solución de lavado, se agitaron mediante sacudidas y fueron consumidos luego por el sujeto. Para los cohortes de dosis de 20 mg y 100 mg, se añadieron 60 ml del vehículo Ora-Plus®/agua a dos (2) botellas separadas que contenían la dosis de fármaco apropiada (30 ml cada botella), se agitaron mediante sacudidas y fueron consumidos por los sujetos. Esto fue seguido por 60 ml adicionales de vehículo que se añadieron como 30 ml a cada botella como una solución de lavado, se agitaron mediante sacudidas y fueron consumidos luego por el sujeto.

- 35 Se inscribieron en cada cohorte. un mínimo de 9 sujetos (voluntarios sanos varones y hembras) El cohorte activo dentro de cada cohorte incluía voluntarios varones y hembras. Tres sujetos por cohorte recibieron placebo. Cada cohorte de dosis sucesiva se trató no más pronto que 10 días después que el grupo previo hubo recibido el fármaco de estudio. La escalación de la dosis en los grupos sucesivos no se realizó hasta que todos los parámetros de seguridad y farmacodinámicos del día 7 fueron revisados por el Investigador y el Patrocinador. Cada sujeto recibió solo 1 dosis de Fórmula I. No se permitieron la escalación de la dosis intra-sujetos ni el tratamiento de los sujetos previamente tratados en cualesquiera expansiones de las cohortes. Todos los sujetos se sometieron a seguimiento hasta que los recuentos de plaquetas volvieron a los niveles normales (definidos como  $\pm 20\%$  de la línea base).

- 45 La escalación de la dosis se detuvo si se alcanzó la dosis limitante PD o a la dosis a la cual se observó una toxicidad limitante de la dosis (DLT). El límite farmacodinámico (límite PD) se define como la dosis a la cual se producía un aumento de 50% en el recuento de plaquetas con relación al valor de la línea base de 5 en los 6 sujetos tratados activamente. La dosis farmacodinámica limitante (en caso de alcanzarse), se repitió sometiendo una cohorte adicional de 9 sujetos (3 con placebo y 6 con principio activo) al nivel de dosis del límite PD observado.

- 50 Cada sujeto se observó a intervalos regulares (30 minutos) durante las 4 primeras horas después de la administración del fármaco de estudio para monitorización estricta de la seguridad. Se realizaron muestreos farmacocinéticos. Las evaluaciones farmacodinámicas de los recuentos de plaquetas y otros parámetros hematológicos se realizaron a partir de la administración del fármaco de estudio (día 1) hasta 7 días después de la dosificación. El seguimiento de los pacientes externos para evaluación de la seguridad se realizó hasta 14 días después del tratamiento para todos los sujetos y durante mayor tiempo para aquellos sujetos que requerían seguimiento adicional. Para la cohorte de dosis PD repetida o cohorte de dosis 100 mg, las evaluaciones de

recuento de plaquetas y otros parámetros hematológicos se realizaron cada día desde el día 1 hasta el 14 y luego en días alternos hasta el día 28. Si no se alcanzaba el límite de dosis PD a una dosis de 75 mg, se realizaron evaluaciones de recuento de plaquetas como se ha reseñado para la dosis PD limitante en la cohorte de dosis 100 mg.

5 **Resultados**

Los valores farmacocinéticos medios preliminares resultantes calculados a partir del Ejemplo 1 se muestran a continuación en la Tabla 1:

Tabla 1

**PK de dosis simple**

Dosis (mg)	AUC (ng*h/ml)	C <sub>max</sub> (ng/ml)	T1/2 (h)
1	161	5,15	18,9
3	477	16,0	17,5
10	2108	63,6	18,0
20	4018	146	12,9
50	9185	294	14,8
75	12567	446	15,3
100	10499	365	15,8

10

Los parámetros farmacocinéticos medios finales calculados a partir del Ejemplo 1 se muestran a continuación en la Tabla 2:

Tabla 2

**PK de dosis simple**

Dosis (mg)	AUC <sub>0-final</sub> (ng*h/ml)	AUC <sub>0-inf</sub> (ng*h/ml)	C <sub>max</sub> (ng/ml)	T1/2 (h)
1	130,16	183,19	5,67	21,49
3	400,51	534,36	17,05	23,57
10	1645,15	2378,25	69,08	21,77
20	3597,72	4439,89	168,75	18,90
50	6879,32	8477,58	311,50	19,00
75	10824,65	13457,17	473,67	18,81
100	10863,54	11077,45	388,00	18,00

15

El cambio en la concentración de plaquetas resultante del Ejemplo 1, como se mide en porcentaje de la línea base. se muestra en la Figura 1.

El cambio medio máximo con respecto al recuento de plaquetas en la línea base del Ejemplo 1 se muestra en la Figura 2.

20 Los valores farmacocinéticos eran lineales con absorción consistentemente satisfactoria. con un tiempo de retardo de 2-4 horas. y la semi-vida de eliminación en suero del fármaco era independiente de la dosis y se estimó que se encontraba alrededor de 18 a 24 horas.

25 Los valores C<sub>max</sub> y AUC aumentaban proporcionalmente hasta la dosis de 75 mg. Aumentos ligeramente menores que el esperado en la exposición al fármaco eran evidentes después de una dosis simple de 100 mg y se debían probablemente a una menor exposición en un sujeto extraño.

El análisis farmacocinético/farmacodinámico exhibía un efecto altamente significativo relacionado con la dosis y la concentración sobre el recuento de plaquetas. La magnitud del aumento en los recuentos de plaquetas observados correspondía a la dosis de fármaco administrada y aumentos estadísticamente significativos en los recuentos de

5 plaquetas eran evidentes después de una dosis simple de  $\geq 10$  mg de fármaco. Los cambios en los recuentos de plaquetas eran evidentes tan pronto como 3 a 5 días después de una dosis simple de fármaco (10 mg a 100 mg) y los cambios máximos observados en los recuentos de plaquetas se observaban aproximadamente a los 6 a 10 días. El límite PD exigido por la FDA (5 sujetos con  $> 50\%$  de aumento en el recuento de plaquetas) se alcanzaba a la dosis de 100 mg.

Estaba presente una relación dosis-concentración-respuesta para el fármaco, y los cambios en el recuento de plaquetas a medida que aumentaban las concentraciones de fármaco y la exposición dieron como resultado aumentos lineales en los recuentos de plaquetas sobre la línea base.

10 El fármaco era bien tolerado sin experiencias adversas importantes clínicas o de laboratorio relacionadas con el fármaco hasta una dosis de 100 mg.

### Ejemplo 2

#### Estudio Multi-Dosis

15 Se realizó un estudio doble ciego, controlado con placebo, y de dosis crecientes en voluntarios sanos varones y hembras. Cada cohorte de dosis recibió placebo o tratamiento activo como una suspensión oral una vez al día durante catorce (14) días consecutivos. La dosis del fármaco de estudio se preparó y administró como se describe en el Ejemplo 1 anterior. Las dosis administradas en este estudio de dosis múltiples estaban basadas en la evaluación de seguridad y tolerabilidad de las dosis administradas en el Ejemplo 1. El nivel de dosis en este estudio se mantenía siempre al menos un nivel de dosis por debajo del nivel de dosis máximo superior para el cual se demostraron seguridad y tolerabilidad de la dosis en el Ejemplo 1.

20 Basándose en los resultados del Ejemplo 1, la dosis inicial fue 3 mg. Basándose en los resultados de seguridad y tolerabilidad del Ejemplo 1, la dosis se programó para escalación a 10, 20, 50 y 100 mg por día durante 14 días consecutivos. Las cohortes de dosis sucesivas no se trataron hasta que la cohorte previa completó 14 días de tratamiento y la visita de seguimiento de seguridad el día 21. La escalación de la dosis desde 50 mg a 100 mg no se realizó, dado que el estudio se interrumpió después de la inscripción de la cohorte de 20 mg debido al hecho de que  
25 todos los sujetos habían alcanzado un recuento de plaquetas PD límite ( $\geq 500.000 \text{ mm}^3$ ).

#### Resultados

Los valores farmacocinéticos medios calculados a partir del Ejemplo 1 se muestran a continuación en la Tabla 3:

Tabla 3

Parámetros	Día de estudio	3mg	10mg	20mg*
$C_{\max}$ (ng/ml)	1	14,8 (23,5%)	53,2 (27,6)	121,4 (37%)
$T_{\max}$ (h) <sup>a</sup>	1	6 (3-6)	6 (6-6)	6 (3-6)
$AUC_{0\text{-}final}$ (ng*h/ml)	1	235,4 (21,4%)	840,8 (25,7%)	1956,7 (37,8%)
$C_{\max,ss}$ (ng/ml)	14	25,6 (13,7%)	94,1 (15,8%)	204,8 (44,7%)
$T_{\max,ss}$ (h) <sup>3</sup>	14	6 (3-12)	4,5 (2,5-6)	6 (3-6)
$AUC_{0\text{-}lasT}$ (ng*h/ml)	14	659,4 (19,4%)	2364,7 (18,5%)	3610,0 (51,7%)
$AUC_{0\text{-}inf.}$ (ng*h/ml)	14	804,3 (24,5%)	2868,0 (21,6%)	7148,1 (76,9%)
$T_{1/2}$ (h)	14	18,2 (21,6%)	18,1 (10,8%)	20,8 (34,5%)

30 \* Se utilizaron datos simulados para 20 mg en estado estacionario.

#### a. Mediana (intervalo)

El cambio en la concentración de plaquetas del Ejemplo 2 se muestra en la Figura 2.

El fármaco era bien tolerado sin experiencias adversas significativas clínicas o de laboratorio relacionadas con el fármaco hasta una dosis de 20 mg al día durante diez (10) a catorce (14) días.

Los valores  $C_{max}$  y AUC aumentaban proporcionalmente con respecto a la dosis después de administración simple y repetida.

El valor  $t_{1/2}$  del fármaco era independiente de la dosis y se estimó que era aproximadamente 18 a 21 horas.

5 La acumulación de fármaco después de dosis repetidas puede predecirse a partir de los datos de una sola dosis del Ejemplo 1.

10 El análisis farmacocinético/farmacodinámico exhibía efectos altamente significativos sobre el recuento de plaquetas, relacionados con la dosis y la concentración. La magnitud de los aumentos en los recuentos de plaquetas aumentaba con la dosis de fármaco administrada. Aumentos estadísticamente significativos en los recuentos de plaquetas eran evidentes después de la administración repetida de 10 mg y 20 mg. Los cambios en los recuentos de plaquetas eran evidentes tan pronto como 3 a 5 días después de la dosificación del fármaco, y los cambios máximos en los aumentos de recuento de plaquetas eran dependientes de la dosis, la concentración, y la duración del tratamiento. El límite PD original de cinco (5) sujetos con aumento > 50% en el recuento de plaquetas se alcanzó en la cohorte de 10 mg. La FDA revisó la totalidad de los datos de seguridad según la cohorte de 10 mg y aprobó la escalación a la cohorte de 20 mg con un límite PD revisado de 5 sujetos con > 500.000 plaquetas. Se encontró un límite PD revisado en la totalidad de los seis (6) sujetos el día 10-11 en la cohorte de 20 mg.

15 Estaba presente una relación dosis-concentración-respuesta para el fármaco y los cambios en el recuento de plaquetas dado que las concentraciones de fármaco y exposición crecientes daban como resultado aumentos lineales en los recuentos de plaquetas sobre la línea base dentro del intervalo de dosis de 3 mg a 20 mg testado.

### Ejemplo 3

#### 20 Estudio del Efecto de la Alimentación

Se condujo un estudio cruzado abierto, aleatorizado y de tres vías para evaluar la farmacocinética, biodisponibilidad relativa y seguridad de una dosis oral de 10 mg del fármaco de Fórmula I administrado a sujetos voluntarios sanos como una suspensión oral o una tableta en condiciones alimentadas y de ayuno.

Se inscribieron en el estudio dieciocho sujetos.

25 Los parámetros farmacocinéticos preliminares se reseñan a continuación en la Tabla 4:

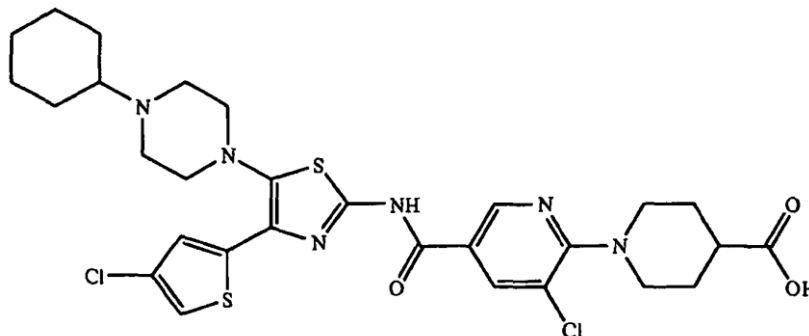
Tabla 4

Forma de Dosificación	$C_{max}$	$T_{max}$	AUC <sub>final</sub>	AUC <sub>inf.</sub>	$T_{1/2}$
Suspensión, en ayunas	57,575	8,25	1833,63	1952,983	21,206
Tableta, en ayunas	39,68	6,8	1226,767	1308,567	20,804
Tableta, alimentado	45,106	7,176	1346,311	1451,851	21,277

30 La biodisponibilidad de la tableta era aproximadamente 67% y no parecía existir efecto alguno de la alimentación para la tableta, dado que la diferencia en farmacocinética para los tratamientos con tableta alimentado y en ayunas es aproximadamente 10%. La figura 3 muestra los perfiles de concentración medios para la suspensión oral de 10 mg (en ayunas), y tabletas de 10 mg (alimentado y en ayunas).

## REIVINDICACIONES

1. Una forma de dosificación oral para uso en un método de tratamiento de la trombocitopenia que comprende un excipiente farmacéuticamente aceptable y 10 a 20 mg del fármaco de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



(I)

5

en donde el método de tratamiento de la trombocitopenia comprende administrar por vía oral una forma de dosificación simple una sola vez al día a un paciente que se encuentra en necesidad de ello.

2. La forma de dosificación oral para uso según la reivindicación 1, que comprende 10 mg del fármaco de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

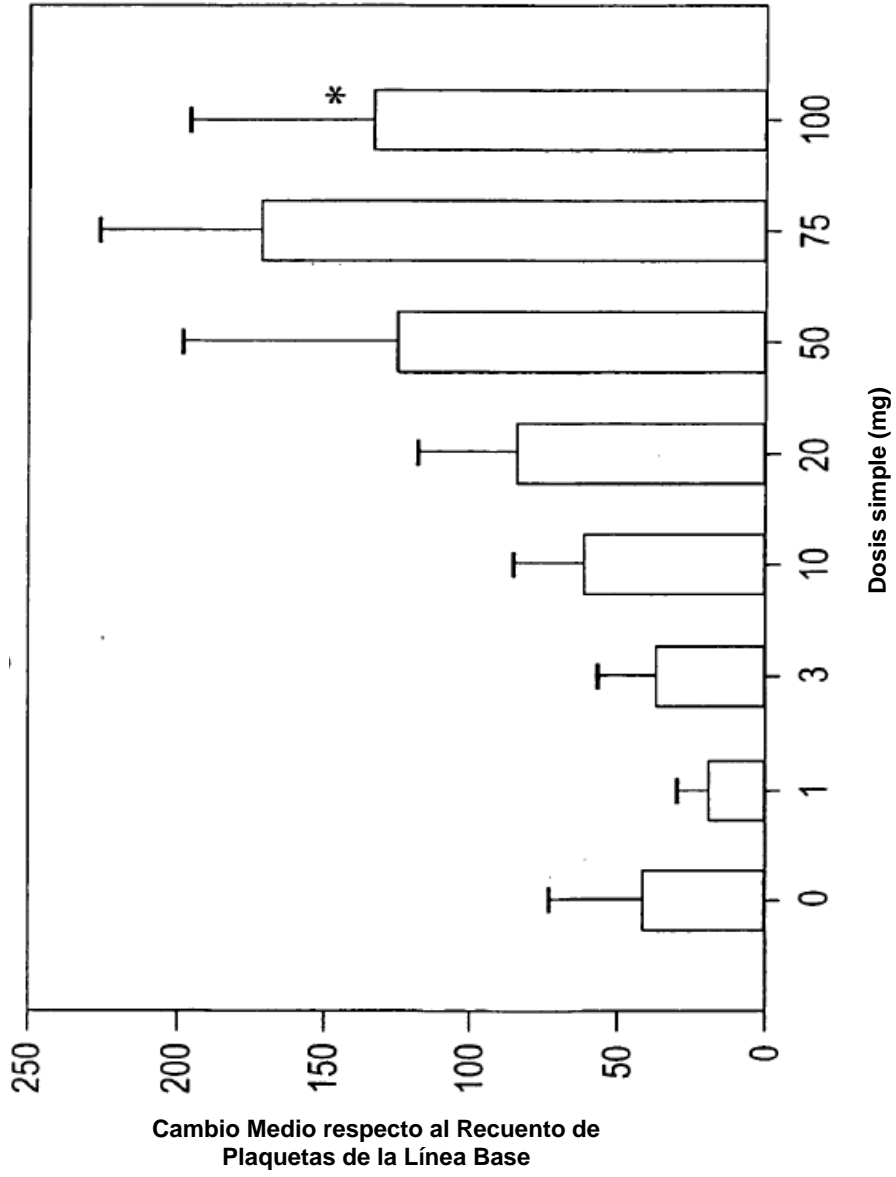
3. La forma de dosificación oral para uso según la reivindicación 1, que comprende 20 mg del fármaco de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

4. La forma de dosificación farmacéutica oral de la reivindicación 1. en donde la sal farmacéuticamente aceptable es un ácido mineral. un ácido orgánico. una sal con una base inorgánica. una sal con una base orgánica. o sales de amonio.

5. La forma de dosificación farmacéutica oral de la reivindicación 4. en donde la sal farmacéuticamente aceptable es un ácido clorhídrico. ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido oxálico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido láctico, ácido málico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido aspártico, ácido glutámico, sodio, potasio, magnesio, calcio, metilamina, etilamina, etanolamina, lisina u ornitina.

6. La forma de dosificación farmacéutica oral de las reivindicaciones 1 a 5. en la forma de una tableta. cápsula de gelatina blanda o dura. solución o suspensión.

Cambio Medio Máximo respecto al Recuento de Plaquetas de la Línea Base  
Dosis Simples de AKR-501



**FIG.1**



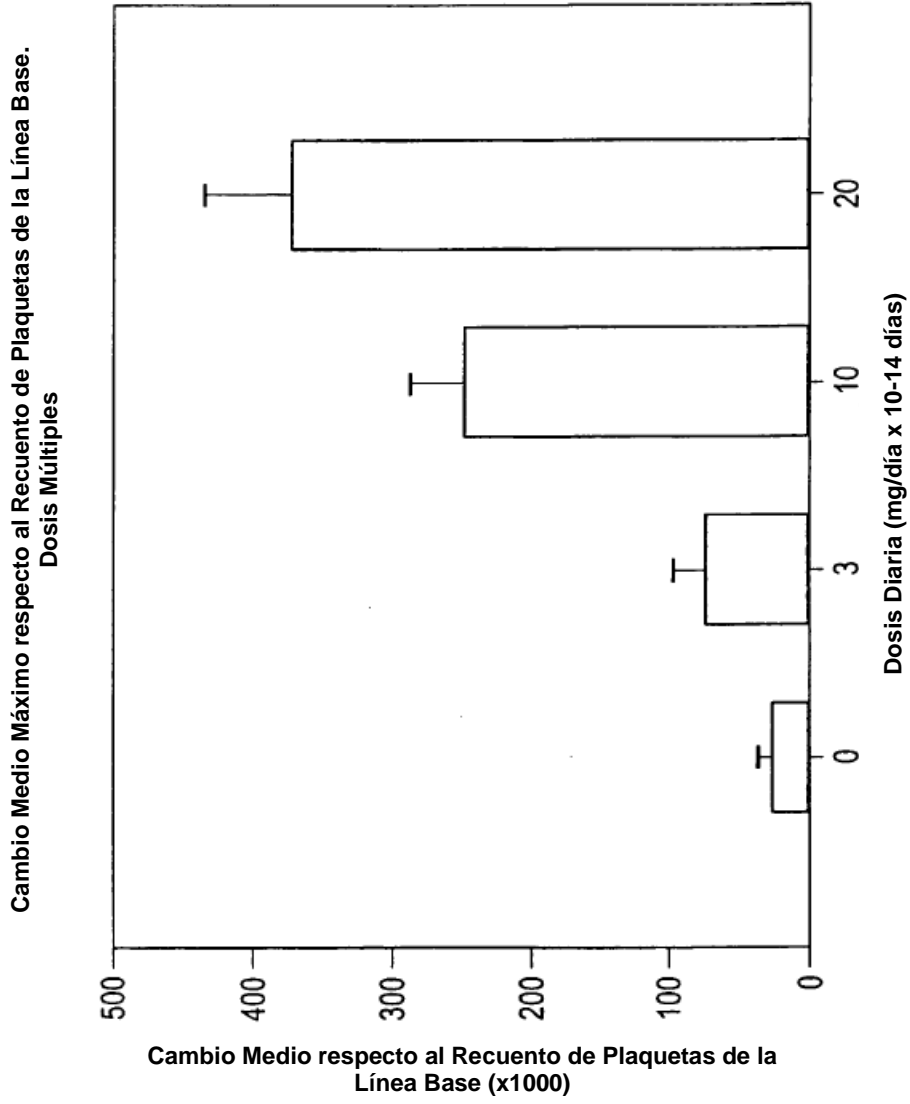


FIG.2

Perfiles Medios de Concentración

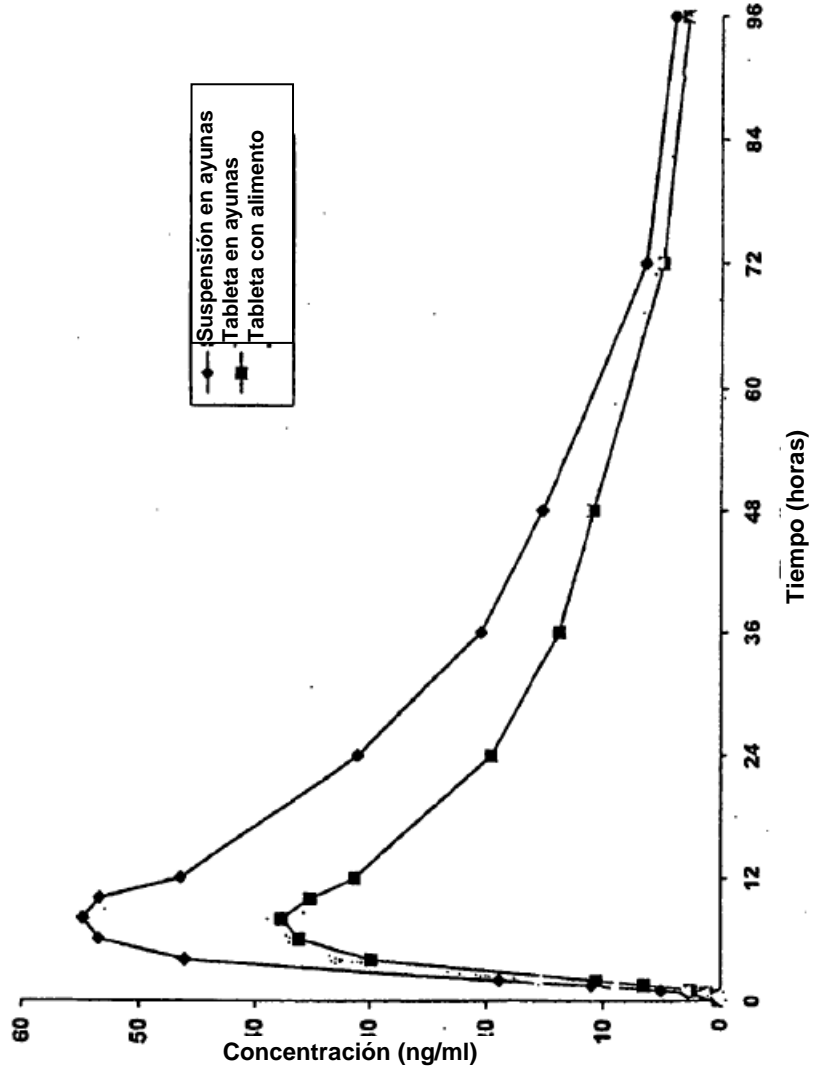


Fig. 3