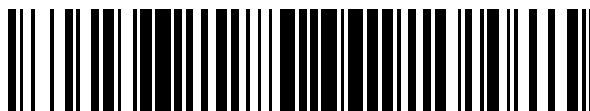


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 782 898**

51 Int. Cl.:

A61K 31/4152 (2006.01)

A61P 7/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.05.2010** **E 16183711 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.01.2020** **EP 3127427**

54 Título: **Métodos de administración de compuestos agonistas de la trombopoyetina**

30 Prioridad:

29.05.2009 US 182148 P

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

16.09.2020

73 Titular/es:

NOVARTIS AG (100.0%)
Lichtstrasse 35
4056 Basel, CH

72 Inventor/es:

ERICKSON-MILLER, CONNIE, L. y
JENKINS, JULIAN

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 782 898 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

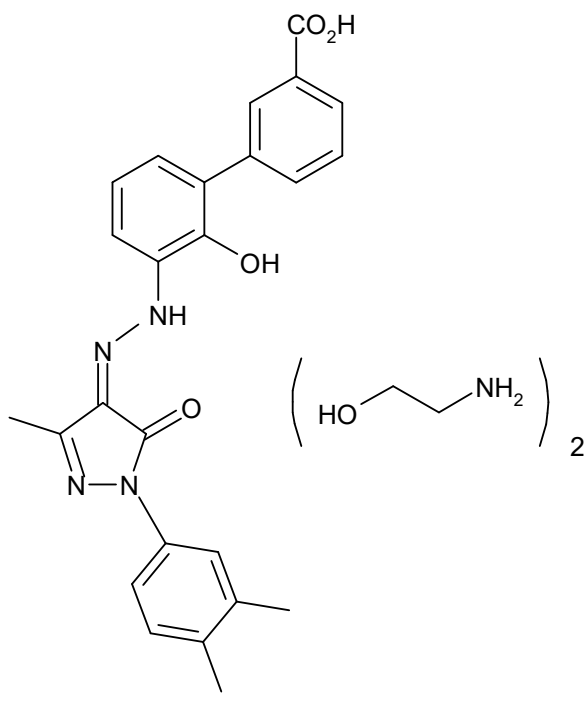
DESCRIPCIÓN

Métodos de administración de compuestos agonistas de la trombopoyetina

5 ANTECEDENTES DE LA INVENCIONCampo de la invención

10 La presente invención, tal como se define en las reivindicaciones, se refiere a compuestos que modulan/activan el receptor de la trombopoyetina humano. Convenientemente, el método se refiere a métodos de tratamiento de la trombocitopenia mediante la administración de ácido 3'-[(2Z)-[1-(3,4-dimetilfenil)-1,5-dihidro-3-metil-5-oxo-4H-pirazol-4-ilideno]hidrazino]-2'-hidroxi-[1,1'-bifenil]-3-carboxílico o una sal farmacéuticamente aceptable de este, convenientemente la sal de bis-(monoetanolamina), (en lo sucesivo en la presente la sal de bis-(monoetanolamina) es el Compuesto A;

15 que es un compuesto representado por la Estructura I:



20 y el Compuesto B se refiere al compuesto libre de la sal correspondiente o una sal farmacéuticamente aceptable de este).

Descripción de la técnica relacionada

25 La trombopoyetina (TPO), a la que también se hace referencia como ligando c-Mpl, ligando mpl, megapoyetina y factor de crecimiento y desarrollo megacariocítico, es una glucoproteína que se ha demostrado que participa en la producción de plaquetas. Véanse, p. ej., Wendling, F., *et al.*, *Biotherapy* 10(4):269-77 (1998); Kuter D.J. *et al.*, *The Oncologist*, 1:98-106(1996); Metcalf, *Nature* 369: 519-520 (1994). TPO se ha clonado, y se han descrito su secuencia de aminoácidos y la secuencia de ADNc que la codifica. Véanse, p. ej., el documento U.S. 5.766.581; 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).

30 En ciertos casos, la actividad TPO es el resultado de la unión de TPO al receptor de TPO (denominado también MPL). El receptor de TPO se ha clonado y se ha descrito su secuencia de aminoácidos. Véase, p. ej., Vigon *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 89:5640-5644 (1992).

35 En ciertos casos, los moduladores de TPO pueden ser útiles en el tratamiento de diversidad de afecciones hematopoyéticas que incluyen, pero no se limitan a, la trombocitopenia. Véanse, p. ej., Baser *et al.* *Blood* 89:3118-3128 (1997); Fanucchi *et al.* *New Engl. J. Med.* 336:404-409 (1997). Por ejemplo, los pacientes que se someten a ciertas quimioterapias, que incluyen, pero no se limitan a, quimioterapia y/o radioterapia para el tratamiento del cáncer, o exposición a niveles altos de radiación pueden tener niveles reducidos de plaquetas. Tratar tales pacientes con un compuesto agonista de TPO incrementa los niveles de plaquetas. En ciertos casos, los moduladores selectivos de TPO estimulan la producción de células gliales, lo cual puede derivar en la reparación de células nerviosas dañadas.

Generalmente, se produce un aumento en el recuento de plaquetas hasta un nivel terapéuticamente beneficioso en un sujeto después de un periodo de tiempo prolongado durante una pauta terapéutica. Por ejemplo, el aumento en el recuento de plaquetas hasta un nivel terapéuticamente beneficioso en un sujeto que está utilizando una dosis de mantenimiento de un modulador de TPO puede producirse después de una semana de tratamiento.

Generalmente, se considera que la cantidad de dosificación estándar para el compuesto de la invención está en consonancia con las cantidades que se dan a conocer en la Solicitud Internacional N.º PCT/US07/074918, que tiene una fecha de presentación Internacional del 1 de agosto de 2007; Publicación Internacional Número WO 2008/136843 y una fecha de Publicación Internacional del 13 de noviembre de 2008, en la que la dosis más alta preparada es un comprimido de 100 mg. Sin embargo, se observó que las cantidades descritas en el documento PCT/US07/074918, específicamente una dosis de 50 mg, 75 mg y 100 mg, no alcanzaban la mejora deseada en los recuentos de plaquetas en pacientes que estaban recibiendo carboplatino/paclitaxel tal como se presentó en el Congreso Anual de 2007 de la Asociación Multinacional de Cuidados Paliativos en el Cáncer, en un póster titulado: *Efficacy and safety of eltrombopag, a novel, oral platelet growth factor on platelet counts in patients with cancer receiving carboplatin/paclitaxel chemotherapy* - de Baranwal et al.

Sería útil proporcionar una terapia novedosa que proporcione un tratamiento más eficaz y/o mejorado utilizando el ácido 3'-[(2Z)-[1-(3,4-dimetilfenil)-1,5-dihidro-3-metil-5-oxo-4H-pirazol-4-ilideno]hidrazino]-2'-hidroxi-[1,1'-bifenil]-3-carboxílico o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

COMPENDIO DE LA INVENCION

Una realización de esta invención proporciona, para su uso en un método de tratamiento de la trombocitopenia en un ser humano que lo necesita, el compuesto ácido 3'-[(2Z)-[1-(3,4-dimetilfenil)-1,5-dihidro-3-metil-5-oxo-4H-pirazol-4-ilideno]hidrazino]-2'-hidroxi-[1,1'-bifenil]-3-carboxílico, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, convenientemente la sal de bis-(monoetanolamina), cuyo método comprende la administración de una dosis alta de dicho compuesto o sal farmacéuticamente aceptable, donde la dosis alta del compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, es una cantidad que varía de aproximadamente 125 mg a aproximadamente 400 mg administrados a diario durante al menos 1 día.

Una realización de esta divulgación proporciona un método de tratamiento de la trombocitopenia en un ser humano que lo necesita que comprende la administración de una dosis de carga del compuesto ácido 3'-[(2Z)-[1-(3,4-dimetilfenil)-1,5-dihidro-3-metil-5-oxo-4H-pirazol-4-ilideno]hidrazino]-2'-hidroxi-[1,1'-bifenil]-3-carboxílico, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, convenientemente la sal de bis-(monoetanolamina),

seguida de la administración de una dosis de mantenimiento del compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, convenientemente la sal de bis-(monoetanolamina).

Una realización de esta divulgación proporciona un método de tratamiento de la neutropenia en un ser humano que lo necesita que comprende la administración de una dosis de carga del compuesto ácido 3'-[(2Z)-[1-(3,4-dimetilfenil)-1,5-dihidro-3-metil-5-oxo-4H-pirazol-4-ilideno]hidrazino]-2'-hidroxi-[1,1'-bifenil]-3-carboxílico, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, convenientemente la sal de bis-(monoetanolamina),

seguida de la administración de una dosis de mantenimiento del compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, convenientemente la sal de bis-(monoetanolamina).

Una realización de esta divulgación proporciona un método de aumento de la producción de plaquetas en un ser humano que lo necesita que comprende la administración de una dosis de carga del compuesto ácido 3'-[(2Z)-[1-(3,4-dimetilfenil)-1,5-dihidro-3-metil-5-oxo-4H-pirazol-4-ilideno]hidrazino]-2'-hidroxi-[1,1'-bifenil]-3-carboxílico, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, convenientemente la sal de bis-(monoetanolamina),

seguida de la administración de una dosis de mantenimiento del compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, convenientemente la sal de bis-(monoetanolamina).

Una realización esta divulgación proporciona un método para aumentar el número de hemocitoblastos periféricos obtenidos a partir de un donante que comprende administrar a dicho donante una dosis de carga del compuesto ácido 3'-[(2Z)-[1-(3,4-dimetilfenil)-1,5-dihidro-3-metil-5-oxo-4H-pirazol-4-ilideno]hidrazino]-2'-hidroxi-[1,1'-bifenil]-3-carboxílico, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, convenientemente la sal de bis-(monoetanolamina),

seguida de la administración de una dosis de mantenimiento del compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, convenientemente la sal de bis-(monoetanolamina),

en una cantidad suficiente para aumentar el número de hemocitoblastos periféricos antes de una leucocitaféresis.

Una realización de esta divulgación se refiere a un método de tratamiento de la trombocitopenia en un ser humano que lo necesita que comprende la administración de una dosis alta del compuesto ácido 3'-[(2Z)-[1-(3,4-dimetilfenil)-1,5-dihidro-3-metil-5-oxo-4H-pirazol-4-ilideno]hidrazino]-2'-hidroxi-[1,1'-bifenil]-3-carboxílico, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, convenientemente la sal de bis-(monoetanolamina).

Una realización de esta divulgación proporciona un método de tratamiento de la neutrocitopenia en un ser humano que lo necesita que comprende la administración de una dosis alta del compuesto ácido 3'-[(2Z)-[1-(3,4-dimetilfenil)-1,5-dihidro-3-metil-5-oxo-4H-pirazol-4-ilideno]hidrazino]-2'-hidroxi-[1,1'-bifenil]-3-carboxílico, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, convenientemente la sal de bis-(monoetanolamina).

Una realización de esta divulgación proporciona un método de aumento de la producción de plaquetas en un ser humano que lo necesita que comprende la administración de una dosis alta del compuesto ácido 3'-[(2Z)-[1-(3,4-dimetilfenil)-1,5-dihidro-3-metil-5-oxo-4H-pirazol-4-ilideno]hidrazino]-2'-hidroxi-[1,1'-bifenil]-3-carboxílico, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, convenientemente la sal de bis-(monoetanolamina).

Una realización esta divulgación proporciona un método para aumentar el número de hemocitoblastos periféricos obtenidos a partir de un donante que comprende administrar a dicho donante una dosis alta del compuesto ácido 3'-[(2Z)-[1-(3,4-dimetilfenil)-1,5-dihidro-3-metil-5-oxo-4H-pirazol-4-ilideno]hidrazino]-2'-hidroxi-[1,1'-bifenil]-3-carboxílico, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, convenientemente la sal de bis-(monoetanolamina),

en una cantidad suficiente para aumentar el número de hemocitoblastos periféricos antes de una leucocitaféresis.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Definiciones

A menos que se proporcionen definiciones específicas, las nomenclaturas utilizadas en relación con, y los procedimientos de laboratorio y técnicas de, química analítica, química orgánica sintética, y química médica y farmacéutica que se describen en la presente son los conocidos en la técnica. Los símbolos químicos estándar y las denominaciones completas representadas por tales símbolos se utilizan de forma indistinta. Por tanto, por ejemplo, se sobreentiende que los términos «hidrógeno» y «H» tienen el mismo significado. Se pueden utilizar técnicas estándar para las síntesis químicas, los análisis químicos, la preparación, formulación y suministro de fármacos, y el tratamiento de los pacientes.

El término «actividad TPO» se refiere a la actividad biológica que se sabe que es el resultado, ya sea directa o indirectamente, de la presencia de TPO. Las actividades TPO a modo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, la proliferación y/o diferenciación de células progenitoras para producir plaquetas; la hematopoyesis; el crecimiento y/o desarrollo de células gliales; la reparación de células nerviosas; y el alivio de la trombocitopenia.

El término «trombocitopenia» se refiere a una afección en la que la concentración de plaquetas en la sangre de un paciente es inferior a lo que se considera normal para un paciente sano. En ciertas realizaciones, la trombocitopenia es un recuento de plaquetas inferior a 450 000, 400 000, 350 000, 300 000, 250 000, 200 000, 150 000, 140 000, 130 000, 120 000, 110 000, 100 000, 75 000 o 50 000 plaquetas por microlitro de sangre.

Se sobreentenderá que el término «dosis de carga», tal como se utiliza en la presente, significa una única dosis o una pauta de corta duración del Compuesto A o el Compuesto B que tiene una dosificación más alta que la dosis de mantenimiento administrada al sujeto para incrementar rápidamente el nivel de concentración sanguínea del fármaco. Convenientemente, una pauta de corta duración para su uso en la presente será: de 1 a 14 días; convenientemente de 1 a 7 días; convenientemente de 1 a 3 días; convenientemente durante tres días; convenientemente durante dos días; convenientemente durante un día. En algunas realizaciones, la «dosis de carga» puede incrementar la concentración sanguínea del fármaco hasta un nivel terapéuticamente eficaz. En algunas realizaciones, la «dosis de carga» puede incrementar la concentración sanguínea del fármaco hasta un nivel terapéuticamente eficaz junto con una dosis de mantenimiento del fármaco. La «dosis de carga» se puede administrar una vez al día o más de una vez al día (p. ej., hasta 4 veces al día).

Se sobreentenderá que el término «dosis alta», tal como se utiliza en la presente, significa una pauta de dosificación diaria del Compuesto A o el Compuesto B que tiene una dosificación más alta que la dosis de mantenimiento administrada al sujeto para incrementar rápidamente el nivel de concentración sanguínea del fármaco cuando el sujeto está experimentando situaciones trombocitopénicas límites. Tales situaciones trombocitopénicas límites pueden ser el resultado de: el tratamiento con agentes terapéuticos, tales como antineoplásicos; enfermedades, tales como el cáncer y afecciones precancerosas; y una insuficiencia orgánica, tal como la insuficiencia hepática; y son, por ejemplo, cuando el médico adjunto considera que el sujeto corre el riesgo de sufrir una hemorragia muy grave. En algunas realizaciones, la «dosis alta» puede incrementar la concentración sanguínea del fármaco hasta un nivel terapéuticamente eficaz. La «dosis alta» se puede administrar una vez al día en una formulación de una dosificación o en formulaciones de múltiples dosificaciones más de una vez al día (p. ej., hasta 4 veces al día). Convenientemente, tal como se utiliza en la presente, una «dosis alta», tal como se define en una cualquiera de las reivindicaciones para su uso en la presente, es una cantidad superior a las cantidades que se dan a conocer en la Solicitud Internacional N.º PCT/US07/074918, que tiene una fecha

de presentación Internacional del 1 de agosto de 2007; Publicación Internacional Número WO 2008/136843 y una fecha de Publicación Internacional del 13 de noviembre de 2008, en la que la dosis más alta preparada es un comprimido de 100 mg y no supera aproximadamente los 400 mg.

Se sobreentenderá que el término «dosis de mantenimiento», tal como se utiliza en la presente, significa una dosis que se administra en serie (por ejemplo, al menos dos veces) y que tiene como objetivo ya sea elevar lentamente los niveles de concentración sanguínea del compuesto hasta un nivel terapéuticamente eficaz o mantener ese nivel terapéuticamente eficaz. La dosis de mantenimiento se administra por lo general una vez al día y la dosis diaria de la dosis de mantenimiento es inferior a la dosis diaria total de la dosis de carga.

A menos que se defina de otro modo, en todos los protocolos de dosificación descritos en la presente, la pauta del compuesto administrado (ya sea una pauta de dosis de carga, dosis alta o dosis de mantenimiento) no tiene que empezar al inicio del tratamiento y finalizar al final del tratamiento, solamente se necesita que el número de días consecutivos en los que se administre el compuesto, o el protocolo de dosificación indicado, sucedan en algún momento durante la tanda del tratamiento.

Por el término «tratar» y derivados de este, tal como se utilizan en la presente, se entiende una terapia terapéutica. Al hacer referencia a una afección particular, tratar significa: (1) mejorar o prevenir el estado de una o más de las manifestaciones biológicas de la afección, (2) interferir en (a) uno o más puntos de la cascada biológica que provoca o es responsable de la afección o (b) una o más de las manifestaciones biológicas de la afección, (3) aliviar uno o más de los síntomas, efectos o efectos secundarios asociados con la afección o el tratamiento de esta, o (4) ralentizar la evolución de la afección o una o más de las manifestaciones biológicas de la afección. Por ende, también se contempla la terapia profiláctica. El experto apreciará que la «prevención» no es un término absoluto. En medicina, se sobreentiende que la «prevención» se refiere a la administración profiláctica de un fármaco para disminuir sustancialmente la probabilidad o gravedad de una afección o manifestación biológica de esta, o para retrasar la aparición de tal afección o manifestación biológica de esta. La terapia profiláctica es apropiada, por ejemplo, cuando se considera que un sujeto corre un riesgo alto de desarrollar trombocitopenia tal como porque el sujeto estuvo expuesto a niveles altos de radiación, por ejemplo, una exposición a niveles altos de radiación debido a un accidente nuclear.

Tal como se utiliza en la presente, el término «cantidad eficaz» y derivados de este significa aquella cantidad de un fármaco o agente farmacéutico que provocará la respuesta biológica o médica de un tejido, sistema o ser humano que busca, por ejemplo, un investigador o médico. Además, el término «cantidad terapéuticamente eficaz» y derivados de este significa cualquier cantidad que, en comparación con un sujeto correspondiente que no haya recibido tal cantidad, da como resultado un tratamiento, curación o prevención mejorados, o una mejora de una enfermedad, trastorno o efecto secundario, o una disminución en la velocidad de avance de una enfermedad o trastorno. El término también incluye dentro de su alcance cantidades eficaces para mejorar la función fisiológica normal.

Los expertos en la técnica preparan fácilmente las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la invención.

Se dan a conocer y reivindican el Compuesto A y el Compuesto B, junto con sales, hidratos, solvatos y ésteres farmacéuticamente aceptables de estos, al ser útiles como agonistas del receptor de TPO, particularmente en el aumento de la producción de plaquetas y particularmente en el tratamiento de la trombocitopenia, en la Solicitud Internacional N.º PCT/US01/16863, que tiene una fecha de presentación Internacional del 24 de mayo de 2001; Publicación Internacional Número WO 01/89457 y una fecha de Publicación Internacional del 29 de noviembre de 2001. El Compuesto A y el Compuesto B se pueden preparar tal como se describe en la Solicitud Internacional N.º PCT/US01/16863. La sal de bis-(monoetanolamina) del Compuesto B (que es el Compuesto A) se describe en la Solicitud Internacional N.º PCT/US01/16863, se describe en la Solicitud Internacional N.º PCT/US03/16255, que tiene una fecha de presentación Internacional del 21 de mayo de 2003; Publicación Internacional Número WO 03/098992 y una fecha de Publicación Internacional del 4 de diciembre de 2003.

Cuando se hace referencia a métodos para la administración, el término «coadministrar» y derivados de este, tal como se utilizan en la presente, significa bien una administración simultánea o bien cualquier forma de administración secuencial separada del Compuesto A o Compuesto B, tal como se describen en la presente, y uno o más agentes activos adicionales, tal como se describen en la presente. Preferentemente, si la administración no es simultánea, los compuestos se administran en una estrecha proximidad temporal entre sí. Además, no importa si los compuestos se administran en la misma forma farmacéutica, p. ej., un compuesto se puede administrar por vía tópica y otro compuesto se puede administrar por vía oral.

Se sabe que TPO ejerce varios efectos que incluyen efectos antiapoptóticos/de supervivencia sobre los megacariocitos, plaquetas y hemocitoblastos, y efectos proliferativos sobre los hemocitoblastos y megacariocitos (Kuter D. J. *Seminars in Hematology*, 2000, 37, 41-9). Estas actividades TPO incrementan de forma eficaz el número de células progenitoras y hemocitoblastos de modo que existen efectos sinérgicos cuando se utiliza TPO junto con otras citocinas que inducen la diferenciación.

El Compuesto A y el Compuesto B de la presente divulgación también son útiles al actuar sobre células para su supervivencia y/o proliferación junto con otros agentes que se sabe que actúan sobre células para su supervivencia y/o proliferación. Estos otros agentes o «principios activos adicionales», tal como se utilizan en la presente cuando se hace referencia a su administración con el Compuesto A o el Compuesto B incluyen, pero no se limitan a: G-CSF, GM-CSF, TPO, M-CSF, EPO, Gro-beta, IL-11, SCF, ligando FLT3, LIF, IL-3, IL-6, IL-1, Progenipoyetina, NESF, SD-01 o IL-5, o un derivado biológicamente activo de cualquiera de los agentes mencionados anteriormente, KT6352 (Shiotsu Y. *et al.*, Exp. Hemat. 1998, 26, 1195-1201), uteroferrina (Laurenz JC., *et al.* Comp. Biochem. & Phys., Part A. Physiology., 1997, 116, 369-77), FK23 (Hasegawa T., *et al.* Int. J. Immunopharm., 1996, 18 103-112) y otras moléculas identificadas como que tienen propiedades antiapoptóticas, de supervivencia y proliferativas para hemocitoblastos, células progenitoras u otras células que expresan receptores de TPO.

Tal como se utilizan en la presente, se puede hacer referencia al Compuesto A y Compuesto B de forma colectiva como «modulador de TPO» o «moduladores de TPO».

Tal como se utilizan a lo largo de toda la memoria descriptiva y las reivindicaciones, todos los pesos, cantidades, cantidades de dosificación indicadas y similares, del Compuesto A y el Compuesto B se indican como la cantidad del ácido libre o libre de la sal. Además, se sobreentiende que los compuestos de la invención se administran por lo general en una composición farmacéutica. Los métodos de la invención incluyen específicamente la administración del Compuesto A y el Compuesto B en composiciones farmacéuticas en la memoria descriptiva y en las reivindicaciones.

Pautas terapéuticas

En algunas realizaciones de la divulgación, se puede administrar una dosis de carga del modulador de TPO a un sujeto para proporcionar una cantidad terapéutica del Compuesto A o el Compuesto B en el sujeto de forma más rápida de lo que sucedería mediante dosis más pequeñas repetidas de dichos compuestos para el tratamiento de la trombocitopenia o neutropenia.

Ciertos compuestos que modulan la actividad TPO necesitan un periodo significativo de tiempo para conseguir un efecto terapéutico. Por consiguiente, la dosis de carga del modulador de TPO puede ser un múltiplo de la cantidad del compuesto seleccionado administrada al día como una dosis de mantenimiento de dicho compuesto. Además, la dosis de carga se puede administrar en incrementos de 1 a 4 veces al día. Por ejemplo, la dosis de carga total puede ser de aproximadamente 2 veces a aproximadamente 8 veces la cantidad del compuesto seleccionado administrada al día como una dosis de mantenimiento de dicho compuesto. La dosis de carga del Compuesto A o Compuesto B se puede administrar una vez al día o se puede dividir en porciones más pequeñas y administrar de 2 a aproximadamente 4 veces al día. Convenientemente, la dosis de carga se puede administrar en una cantidad que varía de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 150 mg administrados de 2 a 4 veces en un día durante de aproximadamente 1 a 7 días, o en una cantidad que varía de aproximadamente 200 mg a aproximadamente 600 mg administrados una vez al día durante de aproximadamente 1 a 7 días.

La cantidad del Compuesto A o Compuesto B administrada en una dosis de carga individual que se da a conocer a efectos de referencia puede ser de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 600 mg, de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 500 mg o de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 300 mg, en algunas realizaciones, la dosis de carga se puede administrar más de una vez al día. Convenientemente, la cantidad del Compuesto A o Compuesto B administrada en una dosis de carga individual puede ser de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 600 mg. Por ejemplo, una dosis de carga individual puede ser 50 mg, 75 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg, 300 mg, 400 mg, 500 mg o 600 mg del modulador de TPO.

La dosis de mantenimiento del Compuesto A, Compuesto B o sales farmacéuticamente aceptables del Compuesto B administrada, que se da a conocer a efectos de referencia, es una cantidad de aproximadamente 25 mg a aproximadamente 150 mg una vez al día durante al menos dos días, convenientemente durante al menos 5 días, convenientemente durante al menos 7 días, convenientemente durante al menos 14 días.

Algunas realizaciones de la divulgación proporcionan un método para incrementar los recuentos sanguíneos de plaquetas en un sujeto que comprende administrar una dosis de carga del Compuesto A o Compuesto B seguida de una pauta de dosis de mantenimiento. En algunas realizaciones, los recuentos sanguíneos de plaquetas pueden aumentar de aproximadamente un 30% a aproximadamente un 40% con respecto al valor inicial, de aproximadamente un 40% a aproximadamente un 50% con respecto al valor inicial, de aproximadamente un 50% a aproximadamente un 60% con respecto al valor inicial, de aproximadamente un 60% a aproximadamente un 80% con respecto al valor inicial, de aproximadamente un 50% a aproximadamente un 60% con respecto al valor inicial, de aproximadamente un 60% a aproximadamente un 80% con respecto al valor inicial, de aproximadamente un 80% a aproximadamente un 100% con respecto al valor inicial o de aproximadamente un 100% a aproximadamente un 150% con respecto al valor inicial sobre la base de la administración de la pauta de dosis de carga. Por ejemplo, los recuentos sanguíneos de plaquetas pueden incrementar de aproximadamente un 30% a aproximadamente un 150% con respecto a una lectura de los recuentos sanguíneos de plaquetas en el sujeto antes del tratamiento de una pauta de dosis de carga con el Compuesto A o Compuesto B.

Algunas realizaciones de la divulgación proporcionan un método de aumento de los recuentos sanguíneos de plaquetas en un sujeto que comprende administrar una dosis de carga del Compuesto A o Compuesto B seguida de una dosis de mantenimiento del Compuesto A o Compuesto B, respectivamente. En algunas realizaciones de la divulgación, la cantidad de dosis de mantenimiento del Compuesto A o Compuesto B puede ser de aproximadamente 25 mg a aproximadamente 75 mg, de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 100 mg o de aproximadamente 75 mg a aproximadamente 150 mg administrados al día.

En algunas realizaciones de la divulgación, la cantidad de dosis de mantenimiento puede ser de aproximadamente 25 mg a aproximadamente 150 mg al día y la cantidad de dosis de carga puede ser de aproximadamente 200 mg a aproximadamente 600 mg al día. Por ejemplo, la cantidad de dosis de mantenimiento puede ser de aproximadamente 25 mg a aproximadamente 100 mg al día y la cantidad de dosis de carga puede ser de aproximadamente 200 mg a aproximadamente 500 mg al día. Convenientemente, la cantidad de dosis de mantenimiento puede ser de aproximadamente 25 mg a aproximadamente 75 mg y la cantidad de dosis de carga puede ser de aproximadamente 200 mg a aproximadamente 400 mg al día.

Algunas realizaciones de la divulgación proporcionan un método de tratamiento de la neutropenia en un sujeto que comprende administrar una dosis de carga del Compuesto A o Compuesto B seguida de una dosis de mantenimiento del Compuesto A, Compuesto B o una sal farmacéuticamente aceptable del Compuesto B, respectivamente. En algunas realizaciones, la cantidad de dosis de mantenimiento del Compuesto A o Compuesto B puede ser de aproximadamente 25 mg a aproximadamente 150 mg, de aproximadamente 25 mg a aproximadamente 100 mg o de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 75 mg administrados al día.

En algunas realizaciones de la divulgación, se puede alcanzar una concentración en el plasma sanguíneo en estado de equilibrio en menos de 24 h tras la administración de una única dosis de un modulador de TPO. Por ejemplo, se puede alcanzar la concentración en el plasma sanguíneo en estado de equilibrio mediante la administración del modulador de TPO en una cantidad que varía de aproximadamente 150 mg a aproximadamente 600 mg, de aproximadamente 200 mg a aproximadamente 500 mg, de aproximadamente 300 mg a aproximadamente 450 mg y de aproximadamente 300 mg a aproximadamente 600 mg.

En algunas realizaciones de la divulgación, se puede lograr una concentración en el plasma sanguíneo en estado de equilibrio de un modulador de TPO en un sujeto utilizando una dosis de carga de un modulador de TPO y una dosis de mantenimiento posterior del modulador de TPO. En algunas realizaciones de la divulgación, la cantidad de la dosis de mantenimiento administrada al sujeto al día puede ser de aproximadamente un 10% a aproximadamente un 50% de la dosis de carga. Convenientemente, la cantidad de la dosis de mantenimiento administrada al sujeto al día puede ser de aproximadamente un 20% a aproximadamente un 50% de la dosis de carga. Convenientemente, la cantidad de la dosis de mantenimiento administrada al sujeto al día puede ser de aproximadamente un 25% a aproximadamente un 50% de la dosis de carga.

En algunas realizaciones de la divulgación, una pauta terapéutica que incluye una dosis de carga de un modulador de TPO puede incrementar el recuento sanguíneo de plaquetas en un sujeto más rápido que una pauta terapéutica sin una dosis de carga. Por ejemplo, la dosis de carga del modulador de TPO se puede administrar al sujeto el día uno de la pauta terapéutica seguida de la administración de una dosis de mantenimiento durante el resto de la pauta terapéutica. En cambio, una pauta terapéutica puede tener una dosis de mantenimiento de un modulador de TPO administrada al sujeto el día uno y que continúe a lo largo del resto de la pauta terapéutica. La pauta terapéutica con la dosis de carga del modulador de TPO puede incrementar el recuento sanguíneo de plaquetas más rápido que la pauta terapéutica sin la dosis de carga. En una realización típica, la dosis de carga del modulador de TPO puede ser de aproximadamente 2 veces a aproximadamente 6 veces la cantidad del modulador de TPO administrada en la dosis de mantenimiento. Por ejemplo, si la dosis de carga es 200 mg del modulador de TPO entonces la dosis de mantenimiento puede variar de aproximadamente 25 mg a aproximadamente 100 mg del modulador de TPO, si la dosis de carga es 300 mg del modulador de TPO entonces la dosis de mantenimiento puede variar de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 150 mg del modulador de TPO, si la dosis de carga es 600 mg del modulador de TPO entonces la dosis de mantenimiento puede variar de aproximadamente 75 mg a aproximadamente 150 mg del modulador de TPO.

En algunas realizaciones de la divulgación, la dosis de carga del modulador de TPO se puede administrar al sujeto de 1 a 4 veces en un periodo de 24 horas, una vez cada 24 horas, de 1 a 4 veces en un periodo de 24 horas durante de 1 a 14 días, convenientemente de 1 a 7 días, seguida de una dosis de mantenimiento una vez al día durante la tanda de tratamiento. Convenientemente, el modulador de TPO se administra una vez cada 24 horas en una cantidad que puede variar dentro del intervalo de aproximadamente 25 mg a aproximadamente 600 mg.

El modulador de TPO puede ser un múltiplo de la cantidad del compuesto seleccionado administrada al día como una dosis de mantenimiento de dicho compuesto.

En sujetos que experimentan situaciones trombocitopénicas límites; se puede administrar una dosis alta tal como se define en una reivindicación del Compuesto A o Compuesto B para incrementar rápidamente la concentración sanguínea del fármaco hasta un nivel terapéuticamente eficaz. Por consiguiente, una dosis alta del Compuesto A o Compuesto B se puede administrar durante al menos 35 días, convenientemente durante al menos 21 días, convenientemente durante al

menos 14 días, convenientemente durante al menos 10 días, convenientemente durante al menos 5 días, convenientemente durante al menos 2 días, convenientemente durante al menos 1 día; convenientemente durante de 1 a 21 días.

5 La cantidad del Compuesto A o Compuesto B administrada como una dosis alta de acuerdo con la presente invención será una cantidad seleccionada de aproximadamente 125 mg a aproximadamente 400 mg; convenientemente, la cantidad se seleccionará de aproximadamente 150 mg a aproximadamente 375 mg; convenientemente, la cantidad se seleccionará de aproximadamente 175 mg a aproximadamente 350 mg; convenientemente, la cantidad se seleccionará de aproximadamente 200 mg a aproximadamente 300 mg; convenientemente, la cantidad será 125 mg; convenientemente, la cantidad será 150 mg; convenientemente, la cantidad será 175 mg; convenientemente, la cantidad será 200 mg; convenientemente, la cantidad será 225 mg; convenientemente, la cantidad será 250 mg; convenientemente, la cantidad será 275 mg; convenientemente, la cantidad será 300 mg; convenientemente, la cantidad será 325 mg; convenientemente, la cantidad será 350 mg; convenientemente, la cantidad será 375 mg; convenientemente, la cantidad será 400 mg;. Por consiguiente, la cantidad del Compuesto A o Compuesto B administrada como parte de una dosis alta de la presente invención será una cantidad seleccionada de aproximadamente 125 mg a aproximadamente 400 mg. Por ejemplo, la cantidad del Compuesto A o Compuesto B administrada como parte de una dosis alta de acuerdo con la presente invención se selecciona convenientemente de 125 mg, 150 mg, 175 mg, 200 mg, 225 mg, 250 mg, 275 mg, 300 mg, 325 mg, 350 mg, 375 mg y 400 mg. Convenientemente, la cantidad seleccionada del Compuesto A o Compuesto B se administra una vez al día, en uno o más comprimidos.

20 Los expertos en la técnica podrán determinar fácilmente la eficacia de la presente divulgación comparando el protocolo de dosificación reivindicado con un protocolo de mantenimiento, con una cantidad de dosificación estándar o con un protocolo de placebo en, por ejemplo, un ensayo clínico. Un ejemplo de un ensayo de este tipo se describe en un resumen presentado en el congreso de la Sociedad Estadounidense de Oncología Clínica (ASCO, por sus siglas en inglés) en junio de 2010 (tales resúmenes eran de acceso público al menos a fecha del 26 de mayo de 2010). El resumen se titula: «An open-label, dose-ranging study to assess the safety, efficacy, and pharmacokinetics of eltrombopag in treating thrombocytopenia in patients with advanced sarcomas receiving doxorubicin and ifosfamide» de Chawla *et al.* Incluir un protocolo de dosis alta o un protocolo de dosis de carga antes de un protocolo de mantenimiento es útil, por ejemplo, cuando el sujeto ha experimentado o se espera que experimente una disminución drástica en el nivel o recuento de plaquetas tal como cuando el sujeto ha estado expuesto a niveles altos de radiación.

Los compuestos o combinaciones de la presente invención se administran generalmente como composiciones o preparados farmacéuticos de sobra conocidos por los expertos en la técnica tales como los descritos en la Solicitud Internacional N.º PCT/US07/074918, que tiene una fecha de presentación Internacional del 1 de agosto de 2007; Publicación Internacional Número WO 2008/136843 y una fecha de Publicación Internacional del 13 de noviembre de 2008.

En una realización, la invención se refiere a una composición farmacéutica que contiene el Compuesto A o el Compuesto B y un portador farmacéuticamente aceptable, donde la cantidad de compuesto se selecciona de: de aproximadamente 125 mg a aproximadamente 400 mg; convenientemente, de aproximadamente 150 mg a aproximadamente 375 mg; convenientemente, de aproximadamente 175 mg a aproximadamente 350 mg; convenientemente, de aproximadamente 200 mg a aproximadamente 300 mg; convenientemente, 125 mg; convenientemente, 150 mg; convenientemente, 175 mg; convenientemente, 200 mg; convenientemente, 225 mg; convenientemente, 250 mg; convenientemente, 275 mg; convenientemente, 300 mg; convenientemente, 325 mg; convenientemente, 350 mg; convenientemente, 375 mg; convenientemente, 400 mg.

Los expertos en la técnica pueden determinar fácilmente las dosificaciones óptimas de los compuestos y las combinaciones inventados en la presente que se vayan a administrar, y estas variarán con los compuestos particulares o combinación que se use, la concentración del preparado, el modo de administración y el avance del estado patológico. Otros factores que dependen del paciente particular que se esté tratando, incluidos la edad, el peso, la dieta del paciente y el momento de la administración, harán que sea necesario ajustar las dosificaciones.

El método de esta invención de tratamiento de la trombocitopenia en los seres humanos comprende la administración in vivo a un sujeto que lo necesita de una cantidad terapéuticamente eficaz de un modulador de TPO de acuerdo con un protocolo de dosificación de la presente invención.

El método de esta divulgación de tratamiento de la neutropenia en los seres humanos comprende la administración in vivo a un sujeto que lo necesita de una cantidad terapéuticamente eficaz de un modulador de TPO de acuerdo con un protocolo de dosificación de la presente divulgación.

60 El método de esta divulgación de aumento del número de hemocitoblastos periféricos obtenidos a partir de un donante comprende la administración in vivo a un sujeto que lo necesita de una cantidad terapéuticamente eficaz de un modulador de TPO de acuerdo con un protocolo de dosificación de la presente divulgación.

El método de esta divulgación de aumento de la producción de plaquetas en los seres humanos comprende la administración in vivo a un sujeto que lo necesita de una cantidad terapéuticamente eficaz de un modulador de TPO de acuerdo con un protocolo de dosificación de la presente divulgación.

5 La divulgación también contempla el uso de acuerdo con un protocolo de dosificación de la presente invención de un modulador de TPO en la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento de la trombocitopenia en los seres humanos.

10 La invención también contempla el uso de un modulador de TPO en la fabricación de un medicamento para su uso en terapia tal como se reivindica.

La divulgación también contempla una composición farmacéutica para su uso de acuerdo con un protocolo de dosificación de la presente invención en el tratamiento de la trombocitopenia que comprende un modulador de TPO y un portador farmacéuticamente aceptable.

15 La divulgación también contempla el uso de acuerdo con un protocolo de dosificación de la presente invención de un modulador de TPO en la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento de la trombocitopenia.

20 La divulgación también contempla el uso de acuerdo con un protocolo de dosificación de la presente invención de un modulador de TPO en la fabricación de un medicamento o combinación para su uso en terapia.

La divulgación también contempla una composición farmacéutica para su uso de acuerdo con un protocolo de dosificación de la presente invención, en el tratamiento de la trombocitopenia que comprende un modulador de TPO y un portador farmacéuticamente aceptable.

25 Particularmente, la presente divulgación o donde se mencione la invención contempla las siguientes realizaciones:

R1: Un método de tratamiento de la trombocitopenia en un ser humano que lo necesita que comprende administrar una dosis de carga del compuesto ácido 3'-[(2Z)-[1-(3,4-dimetilfenil)-1,5-dihidro-3-metil-5-oxo-4H-pirazol-4-ilideno]hidrazino]-2'-hidroxi-[1,1'-bifenil]-3-carboxílico o una sal farmacéuticamente aceptable de este,

35 donde la dosis de carga del compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, es una cantidad que varía de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 150 mg administrados de 2 a 4 veces en un día durante de 1 a 14 días, o es una cantidad que varía de aproximadamente 200 mg a aproximadamente 600 mg administrados una vez al día durante de 1 a 14 días,

seguida de la administración de una dosis de mantenimiento del compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este,

40 donde la dosis de mantenimiento del compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, es una cantidad de aproximadamente 25 mg a aproximadamente 150 mg al día durante al menos dos días más.

R2: El método de R1, donde el compuesto es ácido 3'-[(2Z)-[1-(3,4-dimetilfenil)-1,5-dihidro-3-metil-5-oxo-4H-pirazol-4-ilideno]hidrazino]-2'-hidroxi-[1,1'-bifenil]-3-carboxílico bis-(monoetanolamina).

45 R3: El método de R2, donde la dosis de carga para el compuesto es una cantidad que varía de aproximadamente 200 mg a aproximadamente 600 mg administrados una vez al día durante de 1 a 7 días.

R4: El método de R3, donde la dosis de mantenimiento del compuesto es una cantidad de aproximadamente 50 mg.

50 R5: El método de R3, donde la dosis de mantenimiento del compuesto es una cantidad de aproximadamente 75 mg.

R6: El método de R3, donde la dosis de mantenimiento del compuesto es una cantidad de aproximadamente 150 mg.

55 R7: Un método de tratamiento de la neutropenia en un ser humano que lo necesita que comprende administrar una dosis de carga del compuesto ácido 3'-[(2Z)-[1-(3,4-dimetilfenil)-1,5-dihidro-3-metil-5-oxo-4H-pirazol-4-ilideno]hidrazino]-2'-hidroxi-[1,1'-bifenil]-3-carboxílico o una sal farmacéuticamente aceptable de este,

60 donde la dosis de carga del compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, es una cantidad que varía de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 150 mg administrados de 2 a 4 veces en un día durante de 1 a 14 días, o es una cantidad que varía de aproximadamente 200 mg a aproximadamente 600 mg administrados una vez al día durante de 1 a 14 días,

seguida de la administración de una dosis de mantenimiento del compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este,

65 donde la dosis de mantenimiento del compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, es una cantidad de aproximadamente 25 mg a aproximadamente 150 mg al día durante al menos dos días más.

R8: El método de R7, donde el compuesto es ácido 3'-[(2Z)-[1-(3,4-dimetilfenil)-1,5-dihidro-3-metil-5-oxo-4H-pirazol-4-ilideno]hidrazino]-2'-hidroxi-[1,1'-bifenil]-3-carboxílico bis-(monoetanolamina).

5 R9: El método de R8, donde la dosis de carga para el compuesto es o es una cantidad que varía de aproximadamente 200 mg a aproximadamente 600 mg administrados una vez al día durante de 1 a 7 días.

R10: El método de R9, donde la dosis de mantenimiento del compuesto es una cantidad de aproximadamente 50 mg.

10 R11: El método de R9, donde la dosis de mantenimiento del compuesto es una cantidad de aproximadamente 75 mg.

R12: El método de R9, donde la dosis de mantenimiento del compuesto es una cantidad de aproximadamente 150 mg.

15 R13: Un método de aumento de la producción de plaquetas en un ser humano que lo necesita que comprende administrar una dosis de carga del compuesto ácido 3'-[(2Z)-[1-(3,4-dimetilfenil)-1,5-dihidro-3-metil-5-oxo-4H-pirazol-4-ilideno]hidrazino]-2'-hidroxi-[1,1'-bifenil]-3-carboxílico o una sal farmacéuticamente aceptable de este,

20 donde la dosis de carga del compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, es una cantidad que varía de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 150 mg administrados de 2 a 4 veces en un día durante de 1 a 14 días, o es una cantidad que varía de aproximadamente 200 mg a aproximadamente 600 mg administrados una vez al día durante de 1 a 14 días,

seguida de la administración de una dosis de mantenimiento del compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este,

25 donde la dosis de mantenimiento del compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, es una cantidad de aproximadamente 25 mg a aproximadamente 150 mg al día durante al menos dos días más.

30 R14: El método de R13, donde el compuesto es ácido 3'-[(2Z)-[1-(3,4-dimetilfenil)-1,5-dihidro-3-metil-5-oxo-4H-pirazol-4-ilideno]hidrazino]-2'-hidroxi-[1,1'-bifenil]-3-carboxílico bis-(monoetanolamina).

R15: El método de R14, donde la dosis de carga para el compuesto es o es una cantidad que varía de aproximadamente 200 mg a aproximadamente 600 mg administrados una vez al día durante de 1 a 7 días.

35 R16: El método de R15, donde la dosis de mantenimiento del compuesto es una cantidad de aproximadamente 50 mg.

R17: El método de R15, donde la dosis de mantenimiento del compuesto es una cantidad de aproximadamente 75 mg.

R18: El método de R15, donde la dosis de mantenimiento del compuesto es una cantidad de aproximadamente 150 mg.

40 R19: El método de la R14, donde la producción de plaquetas se incrementa antes de una trombocitaféresis, donación de sangre o donación de plaquetas.

45 R20: Un método para aumentar el número de hemocitoblastos periféricos obtenidos a partir de un donante que comprende administrar una dosis de carga del compuesto ácido 3'-[(2Z)-[1-(3,4-dimetilfenil)-1,5-dihidro-3-metil-5-oxo-4H-pirazol-4-ilideno]hidrazino]-2'-hidroxi-[1,1'-bifenil]-3-carboxílico o una sal farmacéuticamente aceptable de este, antes de una leucocitaféresis,

50 donde la dosis de carga del compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, es una cantidad que varía de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 150 mg administrados de 2 a 4 veces en un día durante de 1 a 14 días, o es una cantidad que varía de aproximadamente 200 mg a aproximadamente 600 mg administrados una vez al día durante de 1 a 14 días,

seguida de la administración de una dosis de mantenimiento del compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este,

55 donde la dosis de mantenimiento del compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, es una cantidad de aproximadamente 25 mg a aproximadamente 150 mg al día durante al menos dos días más.

60 R21: El método de R20 que comprende además coadministrar un agente movilizador de células hematopoyéticas seleccionado del grupo que consiste en: un factor estimulador de colonias, agonista de receptores de citocinas, citocina, quimiocina o interleucina, antagonistas de las moléculas de adhesión o anticuerpos.

R22: El método de R21, donde el agente movilizador se selecciona del grupo que consiste en G-CSF, GM-CSF, TPO, EPO, Gro-beta, IL-8, citoxano, inhibidores de VLA-4, SCF, ligando FLT3 o un derivado biológicamente activo de G-CSF, GM-CSF, TPO, EPO, Gro-beta e IL-8.

R23: Un método de tratamiento de la trombocitopenia en un ser humano que lo necesita que comprende administrar una dosis de carga del compuesto ácido 3'-[(2Z)-[1-(3,4-dimetilfenil)-1,5-dihidro-3-metil-5-oxo-4H-pirazol-4-ilideno]hidrazino]-2'-hidroxi-[1,1'-bifenil]-3-carboxílico o una sal farmacéuticamente aceptable de este,

5 seguida de la administración de una dosis de mantenimiento del compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, donde la dosis de mantenimiento del compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, es una cantidad menor que la dosis de carga y se administra durante al menos dos días.

10 R24: El método de R23, donde el compuesto es ácido 3'-[(2Z)-[1-(3,4-dimetilfenil)-1,5-dihidro-3-metil-5-oxo-4H-pirazol-4-ilideno]hidrazino]-2'-hidroxi-[1,1'-bifenil]-3-carboxílico bis-(monoetanolamina).

R25: El método de R24, donde la dosis de carga para el compuesto es o es una cantidad que varía de aproximadamente 200 mg a aproximadamente 600 mg administrados una vez al día durante de 1 a 7 días.

15 R26: El método de R25, donde la dosis de mantenimiento del compuesto es una cantidad de aproximadamente 75 mg.

R27: El método de R25, donde la dosis de mantenimiento del compuesto es una cantidad de aproximadamente 100 mg.

20 R28: El método de R25, donde la dosis de mantenimiento del compuesto es una cantidad de aproximadamente 150 mg.

R29: Un método de tratamiento de la neutropenia en un ser humano que lo necesita que comprende administrar una dosis de carga del compuesto ácido 3'-[(2Z)-[1-(3,4-dimetilfenil)-1,5-dihidro-3-metil-5-oxo-4H-pirazol-4-ilideno]hidrazino]-2'-hidroxi-[1,1'-bifenil]-3-carboxílico o una sal farmacéuticamente aceptable de este,

25 seguida de la administración de una dosis de mantenimiento del compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, donde la dosis de mantenimiento del compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, es una cantidad menor que la dosis de carga y se administra durante al menos dos días.

30 R30 (de acuerdo con la invención): Un método de tratamiento de la trombocitopenia en un ser humano que lo necesita que comprende administrar una dosis alta del compuesto ácido 3'-[(2Z)-[1-(3,4-dimetilfenil)-1,5-dihidro-3-metil-5-oxo-4H-pirazol-4-ilideno]hidrazino]-2'-hidroxi-[1,1'-bifenil]-3-carboxílico o una sal farmacéuticamente aceptable de este,

35 donde la dosis alta del compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, es una cantidad que varía de aproximadamente 125 mg a aproximadamente 400 mg administrados durante al menos 21 días.

R31 (de acuerdo con la invención): El método de R30, donde el compuesto es ácido 3'-[(2Z)-[1-(3,4-dimetilfenil)-1,5-dihidro-3-metil-5-oxo-4H-pirazol-4-ilideno]hidrazino]-2'-hidroxi-[1,1'-bifenil]-3-carboxílico bis-(monoetanolamina).

40 R32 (de acuerdo con la invención): El método de R31, donde la dosis alta del compuesto es una cantidad que varía de aproximadamente 150 mg a aproximadamente 300 mg administrados una vez al día durante de 1 a 21 días.

45 R33 (de acuerdo con la invención): El método de R31, donde la dosis alta del compuesto es una cantidad que varía de aproximadamente 150 mg a aproximadamente 300 mg administrados una vez al día durante al menos 5 días.

R34 (de acuerdo con la invención): El método de R31, donde la dosis alta del compuesto es una cantidad que varía de aproximadamente 150 mg a aproximadamente 300 mg administrados una vez al día durante al menos 10 días.

50 R35 (de acuerdo con la invención): El método de R31, donde la dosis alta del compuesto es una cantidad que varía de aproximadamente 150 mg a aproximadamente 300 mg administrados una vez al día durante al menos 14 días.

R36 (de acuerdo con la invención): El método de R31, donde la dosis alta del compuesto es una cantidad que varía de aproximadamente 150 mg a aproximadamente 300 mg administrados una vez al día durante al menos 21 días.

55 R37 (de acuerdo con la invención): Una composición farmacéutica que comprende de aproximadamente 125 mg a aproximadamente 400 mg del compuesto es ácido 3'-[(2Z)-[1-(3,4-dimetilfenil)-1,5-dihidro-3-metil-5-oxo-4H-pirazol-4-ilideno]hidrazino]-2'-hidroxi-[1,1'-bifenil]-3-carboxílico bis-(monoetanolamina) y un portador farmacéutico.

60 R38 (de acuerdo con la invención): Una composición farmacéutica que comprende de aproximadamente 125 mg a aproximadamente 300 mg del compuesto ácido 3'-[(2Z)-[1-(3,4-dimetilfenil)-1,5-dihidro-3-metil-5-oxo-4H-pirazol-4-ilideno]hidrazino]-2'-hidroxi-[1,1'-bifenil]-3-carboxílico bis-(monoetanolamina) y un portador farmacéutico.

Datos experimentales

65 Ejemplo 1 - Composición en cápsula

Una forma farmacéutica oral para administrar un compuesto de la presente invención se produce rellenando una cápsula de gelatina dura de dos partes estándar con los ingredientes en las proporciones que se muestran en la Tabla I, a continuación.

5

Tabla I

<u>INGREDIENTES</u>	<u>CANTIDADES</u>
Ácido 3'-{N'-[1-(3,4-dimetilfenil)-3-metil-5-oxo-1,5-dihidropirazol-4-ilideno]hidrazino}-2'-hidroxibifenil-3-carboxílico	125 mg
Manitol	155 mg
Talco	16 mg
Estearato de magnesio	4 mg

10

Ejemplo 2 - Composición parenteral inyectable

Una forma inyectable para administrar un compuesto de la presente invención se produce agitando un 1,5% en peso de ácido 3'-{N'-[1-(3,4-dimetilfenil)-3-metil-5-oxo-1,5-dihidropirazol-4-ilideno]hidrazino}-2'-hidroxibifenil-3-carboxílico bis-

15

(monoetanolamina),

en un 10% en volumen de propilenglicol en agua.

Ejemplo 3 - Composición en comprimido

20

La sacarosa, celulosa microcristalina y un agonista de TPO no peptídico, tal como se muestran en la Tabla II a continuación, se mezclan y se granulan en las proporciones mostradas con una disolución de gelatina al 10%. Los gránulos húmedos se criban, se secan, se mezclan con el almidón, talco y ácido esteárico, a continuación se criban y se comprimen en forma de un comprimido.

25

Tabla II

<u>INGREDIENTES</u>	<u>CANTIDADES</u>
Ácido 3'-{N'-[1-(3,4-dimetilfenil)-3-metil-5-oxo-1,5-dihidropirazol-4-ilideno]hidrazino}-2'-hidroxibifenil-3-carboxílico bis-(monoetanolamina)	200 mg
Celulosa microcristalina	200 mg
sacarosa	40 mg
almidón	20 mg
talco	10 mg
ácido esteárico	5 mg

REIVINDICACIONES:

- 5 1. El compuesto ácido 3'-[(2Z)-[1-(3,4-dimetilfenil)-1,5-dihidro-3-metil-5-oxo-4H-pirazol-4-ilideno]hidrazino]-2'-hidroxi-[1,1'-bifenil]-3-carboxílico, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, para su uso en el tratamiento de la trombocitopenia en un ser humano que lo necesita que comprende administrar una dosis alta del compuesto,
 donde la dosis alta del compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable de este, es una cantidad que varía de aproximadamente 125 mg a aproximadamente 400 mg administrados durante al menos 1 día.
- 10 2. El compuesto para su uso de acuerdo con la Reivindicación 1, donde el compuesto es ácido 3'-[(2Z)-[1-(3,4-dimetilfenil)-1,5-dihidro-3-metil-5-oxo-4H-pirazol-4-ilideno]hidrazino]-2'-hidroxi-[1,1'-bifenil]-3-carboxílico bis-(monoetanolamina).
- 15 3. El compuesto para su uso de acuerdo con la Reivindicación 1, donde la dosis alta del compuesto es una cantidad que varía de aproximadamente 150 mg a aproximadamente 300 mg administrados una vez al día durante de 1 a 21 días.
- 20 4. El compuesto para su uso de acuerdo con la Reivindicación 1, donde la dosis alta del compuesto es una cantidad que varía de aproximadamente 150 mg a aproximadamente 300 mg administrados una vez al día durante al menos 5 días.
5. El compuesto para su uso de acuerdo con la Reivindicación 1, donde la dosis alta del compuesto es una cantidad que varía de aproximadamente 150 mg a aproximadamente 300 mg administrados una vez al día durante al menos 10 días.
- 25 6. El compuesto para su uso de acuerdo con la Reivindicación 1, donde la dosis alta del compuesto es una cantidad que varía de aproximadamente 150 mg a aproximadamente 300 mg administrados una vez al día durante al menos 14 días.
- 30 7. El compuesto para su uso de acuerdo con la Reivindicación 1, donde la dosis alta del compuesto es una cantidad que varía de aproximadamente 150 mg a aproximadamente 300 mg administrados una vez al día durante al menos 21 días.
8. Una composición farmacéutica que comprende de aproximadamente 125 mg a aproximadamente 400 mg del compuesto ácido 3'-[(2Z)-[1-(3,4-dimetilfenil)-1,5-dihidro-3-metil-5-oxo-4H-pirazol-4-ilideno]hidrazino]-2'-hidroxi-[1,1'-bifenil]-3-carboxílico, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y un portador farmacéutico.
- 35 9. Un fármaco de acuerdo con la reivindicación 8 donde el compuesto es ácido 3'-[(2Z)-[1-(3,4-dimetilfenil)-1,5-dihidro-3-metil-5-oxo-4H-pirazol-4-ilideno]hidrazino]-2'-hidroxi-[1,1'-bifenil]-3-carboxílico bis-(monoetanolamina).
- 40 10. Una composición farmacéutica que comprende de aproximadamente 125 mg a aproximadamente 300 mg del compuesto ácido 3'-[(2Z)-[1-(3,4-dimetilfenil)-1,5-dihidro-3-metil-5-oxo-4H-pirazol-4-ilideno]hidrazino]-2'-hidroxi-[1,1'-bifenil]-3-carboxílico bis-(monoetanolamina) y un portador farmacéutico.