

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 532 210**

51 Int. Cl.:

A61K 31/415 (2006.01)

A61K 31/426 (2006.01)

A61K 45/06 (2006.01)

A61P 11/06 (2006.01)

A61P 19/06 (2006.01)

A61K 31/522 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.09.2011 E 11758053 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.11.2014 EP 2613780**

54 Título: **Métodos para el tratamiento concomitante de teofilina y febuxostat**

30 Prioridad:

10.09.2010 US 381482 P

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

25.03.2015

73 Titular/es:

**TAKEDA PHARMACEUTICALS U.S.A., INC.
(100.0%)
One Takeda Parkway
Deerfield IL 60015, US**

72 Inventor/es:

**GUNAWARDHANA, LHANOO;
NAIK, HIMANSHU y
TSAI, MAX**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 532 210 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 para el tratamiento concomitante de teofilina y febuxostat

Información de solicitud relacionada

5 Esta solicitud reivindica prioridad de la solicitud de patente provisional de EE.UU. nº 61/381.482 presentada el 10 de septiembre, 2010.

Campo

10 La presente descripción se refiere a nuevos métodos para tratar la hiperuricemia en pacientes que también requieren tratamiento con teofilina. Específicamente, la invención se dirige a la administración de teofilina junto con uno o más inhibidores de xantina oxidorreductasa, de modo que los inhibidores de xantina oxidorreductasa no produzcan alteraciones en las concentraciones plasmáticas de teofilina.

Antecedentes

Un número sustancial de pacientes están afectados con enfermedades del sistema respiratorio, incluyendo asma, bronquitis aguda, bronquitis crónica, enfisema, apnea neonatal y bradicardia neonatal. Uno de los tratamientos principales para enfermedades respiratorias es el uso de la teofilina.

15 La teofilina es un medicamento útil usado con frecuencia como un agente para tratar síntomas del asma bronquial. Se conoce en la técnica que el intervalo de concentraciones eficaces en la sangre es de 10 a 20 µg/ml. Sin embargo, si la concentración de teofilina en la sangre supera 20 µg/ml, a veces aparecen efectos secundarios graves en relación al sistema cardiovascular y el sistema nervioso central. Además, hay una gran diferencia en los niveles en la sangre entre individuos. Diferentes afecciones (p. ej., insuficiencia cardíaca, enfermedad hepática y renal, etc.), las
20 diferencias de edad, fumar, etc. también tienen efectos grandes. Además, la teofilina tiene una semivida biológica corta de aproximadamente 6 h para adultos. Con el fin de mantener el nivel eficaz en la sangre, se han considerado necesarias 4 dosis al día. Sin embargo, dicha dosificación frecuente es problemática para los pacientes, reduce el cumplimiento de los pacientes y hace que la enfermedad empeore. En particular, a menudo se producen ataques de asma bronquial al amanecer. No se pueden prevenir suficientemente dichos ataques con la ingestión de teofilina
25 justo antes de acostarse, y por lo tanto, es necesaria la ingestión repetida cerca del amanecer. Por lo tanto, en el pasado, se han hecho esfuerzos continuos para desarrollar una formulación de teofilina de tipo liberación sostenida. Ya están disponibles en el comercio varias formulaciones.

Otra enfermedad que afecta a un número sustancial de pacientes es la gota. La gota afecta de 3 a 5 millones de individuos en los Estados Unidos de América (EE.UU.) y está aumentando la incidencia y prevalencia. La gota es un
30 estado de salud grave caracterizado por ataques de artritis aguda, artropatía gotosa crónica, tofos y urolitiasis por ácido úrico, y está asociada con una amplia variedad de comorbilidades, incluyendo enfermedad cardiovascular, enfermedad renal crónica y síndrome metabólico. A nivel de las articulaciones, un ataque de gota está mejor caracterizado como un proceso de artropatía monoartrítica aguda con reacción ósea proliferativa que puede afectar a cualquier articulación y después puede evolucionar a poliartritis crónica. Los ataques de gota tienden a ocurrir
35 mayoritariamente en las extremidades inferiores y con el tiempo pueden estar implicadas articulaciones adicionales.

La aberración metabólica subyacente en la gota es la hiperuricemia, que es una afección definida como una elevación del nivel de urato en el suero (AUs) $\geq 6,8$ m/dl. La hiperuricemia evoluciona a gota cuando los cristales de urato se forman a partir de fluidos corporales supersaturados y se depositan en las articulaciones, tofos y órganos parenquimatosos debido a un trastorno en el metabolismo del urato. El ácido úrico es el producto final del
40 metabolismo de purinas y es generado en la cascada de hipoxantina \rightarrow xantina \rightarrow ácido úrico.

La terapia reductora de urato (ULT) se usa para tratar la hiperuricemia en sujetos con gota. El objetivo de la ULT es reducir el AUs a 6,0 mg/dl o menos, por debajo de la concentración a la que el urato monosódico satura el fluido extracelular. Usando la ULT para reducir y mantener los niveles de AUs $<6,0$ mg/dl, finalmente mejora los síntomas clínicos de la gota reduciendo la frecuencia de los ataques de gota, disminuyendo el tamaño y número de los tofos y mejorando la calidad de vida. Una alternativa que se puede usar para el tratamiento de la gota es la administración de inhibidores de la xantina oxidasa, tales como el alopurinol. En general, el alopurinol se considera uno de los
45 tratamientos principales de la gota y ha desarrollado un uso amplio como tratamiento para la gota.

Sin embargo, los médicos tienen pocas opciones de tratamiento para los pacientes hiperuricémicos que también padecen enfermedades respiratorias, tales como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, asma, bronquitis aguda, bronquitis crónica, enfisema, apnea neonatal, y bradicardia neonatal. Uno de los tratamientos principales para estas enfermedades respiratorias es la administración de teofilina, un broncodilatador. Aunque la teofilina proporciona un tratamiento para las enfermedades respiratorias descritas en la presente memoria, el intervalo terapéutico de las concentraciones de teofilina en la sangre se cree que es muy estrecho, variando de aproximadamente 10 a aproximadamente 20 µg/ml. Por lo tanto, si la administración de teofilina no proporciona una
55 concentración mínima en la sangre de 10 µg/ml, no se proporciona al paciente suficiente alivio de la afección respiratoria, y con concentraciones en la sangre mayores de 20 µg/ml, el paciente puede ser susceptible a efectos

adversos tales como dolor abdominal, cefalea, calambres musculares, temblores, taquicardia y ataques epilépticos. Por lo tanto, los médicos deben actuar con cautela al determinar las opciones de tratamiento para pacientes que requieren tratamiento con teofilina, y deben hacer un estrecho seguimiento de las potenciales interacciones del fármaco que pueden aumentar o disminuir las concentraciones de teofilina en la sangre.

5 Se sabe además en la técnica, que la administración de alopurinol interacciona con el metabolismo de la teofilina, haciendo que la teofilina sea metabolizada lentamente, y conduciendo a mayores concentraciones en la sangre. Como se describe en la técnica, el área bajo la curva (AUC) para la teofilina en pacientes a los que se coadministra alopurinol y teofilina se ha descrito que aumenta en hasta 27%, la semivida aumentaba en aproximadamente 25%, y el aclaramiento de la teofilina podía disminuir en 21% (Manfredi BA, et al., *Clin. Pharmacol. Ther.*, 1981; 29(2), pág. 224-229). Por consiguiente, se requiere que los médicos alteren la dosificación de la teofilina y/o la dosificación del alopurinol con la esperanza de establecer una dosis terapéutica para ambas enfermedades, a la vez que se evitan los efectos adversos indeseados que pueden resultar de las mayores concentraciones de teofilina.

10 Se sabe además que en voluntarios sanos, el aclaramiento de la teofilina no es alterado por el alopurinol, si el compuesto se usa con dosis bajas. Se observa un cambio en el metabolismo, ya que es excretada 1-metilxantina en la orina en lugar de ácido 1-metilúrico (Delorme N. et al., *Annales Medicales de Nancy et de l'Est*, 1987, 26, pág. 403-404).

También se ha mostrado que la potencia inhibidora de febuxostat en cualquier enzima CYP es débil (Mukoyoshi M., et al., *Xenobiotica*, 2008, 38(5), pág. 496-510).

15 Por lo tanto, en vista de estas consideraciones, existe en la técnica una necesidad de desarrollar una opción de tratamiento para los pacientes hiperuricémicos que también padecen trastornos respiratorios, por la cual el médico pueda administrar la dosificación típica de teofilina sin el ajuste para las interacciones adversas del fármaco.

Resumen

20 La presente descripción se dirige a al menos un inhibidor de xantina oxidoreductasa para usar en el tratamiento de la hiperuricemia en pacientes que requieren tratamiento con teofilina. El inhibidor de xantina oxidoreductasa de la presente invención evita las interacciones de fármacos asociadas típicamente con la administración de teofilina y el tratamiento concomitante con inhibidores de xantina oxidada.

La presente invención se define en las reivindicaciones adjuntas. La materia objeto que no está abarcada por el alcance de las reivindicaciones no forma parte de la invención.

25 En una realización, la presente descripción proporciona una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un inhibidor de xantina oxidoreductasa para usar en el tratamiento de la hiperuricemia y teofilina para el tratamiento de al menos una afección secundaria en el paciente que necesita dicho tratamiento, en donde el al menos un inhibidor de xantina oxidoreductasa y la teofilina son para la administración concomitante, y en donde (i) la administración del al menos un inhibidor de xantina oxidoreductasa a dicho paciente no produce la toxicidad de la teofilina en dicho paciente; y (ii) la teofilina es para la administrar en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 90% a aproximadamente 110% de una cantidad de dosificación de teofilina recomendada por el fabricante en ausencia de la administración de al menos un inhibidor de xantina oxidoreductasa, y en donde el inhibidor de xantina oxidoreductasa es el ácido 2-[3-ciano-4-(2-metilpropoxi)fenil]-4-metiltiazol-5-carboxílico o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

30 La enfermedad secundaria puede incluir la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, asma, bronquitis aguda, bronquitis crónica, enfisema, apnea neonatal, bradicardia neonatal, y combinaciones de las mismas.

35 Una dosis de teofilina puede estar en el intervalo de aproximadamente 95% a aproximadamente 105%, y de aproximadamente 99% a aproximadamente 101% de una cantidad de dosificación de teofilina recomendada por el fabricante en ausencia de la administración de al menos un inhibidor de xantina oxidoreductasa. Esta realización de la presente invención también puede incluir pacientes que padecen una tercera enfermedad, que incluye gota, hipertensión, insuficiencia renal, nefrolitiasis, artritis gotosa aguda, artropatía gotosa crónica, gota tofácea, urolitiasis por ácido úrico, nefropatía por ácido úrico, enfermedad renal progresiva, y combinaciones de las mismas. Además, los usos de la presente descripción incluyen el tratamiento de la hiperuricemia en pacientes que estaban recibiendo previamente tratamiento con teofilina antes del tratamiento con un inhibidor de xantina oxidoreductasa.

40 En otra realización más, la presente descripción proporciona una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un inhibidor de xantina oxidoreductasa para usar en el tratamiento de la hiperuricemia en un paciente que padece gota y teofilina para el tratamiento de al menos una tercera enfermedad en el paciente que necesita dicho tratamiento, en donde el al menos un inhibidor de xantina oxidoreductasa y la teofilina son para la administración concomitante, y en donde además (i) la administración del al menos un inhibidor de xantina oxidoreductasa a dicho paciente no produce la toxicidad de la teofilina en dicho paciente; y (ii) la teofilina es para administrar en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 90% a aproximadamente 110% de una cantidad de dosificación de teofilina recomendada por el fabricante en ausencia de la administración de al menos un inhibidor de xantina oxidoreductasa, y en donde el inhibidor de xantina oxidoreductasa es el ácido 2-[3-ciano-4-(2-metilpropoxi)fenil]-4-

metiltiazol-5-carboxílico o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

La tercera enfermedad puede incluir la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, asma, bronquitis aguda, bronquitis crónica, enfisema, apnea neonatal, bradicardia neonatal, y combinaciones de las mismas.

5 Una dosis de teofilina puede estar en el intervalo de aproximadamente 95% a aproximadamente 105%, y de aproximadamente 99% a aproximadamente 101% de una cantidad de dosificación de teofilina recomendada por el fabricante en ausencia de la administración de al menos un inhibidor de xantina oxidoreductasa. Esta realización de la presente invención también puede incluir pacientes que padecen una cuarta enfermedad, que incluye hipertensión, angina estable crónica, insuficiencia renal, nefrolitiasis, artritis gotosa aguda, artropatía gotosa crónica, gota tofácea, urolitiasis por ácido úrico, nefropatía por ácido úrico, enfermedad renal progresiva, y combinaciones de las mismas.

10 En otra realización más, la presente descripción proporciona una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un inhibidor de xantina oxidoreductasa para usar en el tratamiento de al menos una primera enfermedad y teofilina para usar en el tratamiento de al menos una segunda enfermedad en un paciente que lo necesite, en donde la primera enfermedad es gota, prostatitis, enfermedad inflamatoria del intestino, prolongación del intervalo QT, infarto de miocardio, hipertrofia cardíaca, hipertensión, nefrolitiasis, insuficiencia renal, enfermedad renal crónica, síndrome metabólico, diabetes, nefropatía diabética, insuficiencia cardíaca congestiva o combinaciones de las mismas, y en donde el al menos un inhibidor de xantina oxidoreductasa y la teofilina son para la administración concomitante, y en donde (i) la administración del al menos un inhibidor de xantina oxidoreductasa a dicho paciente no produce la toxicidad de la teofilina en dicho paciente; y (ii) la teofilina es para administrar en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 90% a aproximadamente 110% de una cantidad de dosificación de teofilina recomendada por el fabricante en ausencia de la administración de al menos un inhibidor de xantina oxidoreductasa, y en donde el inhibidor de xantina oxidoreductasa es el ácido 2-[3-ciano-4-(2-metilpropoxi)fenil]-4-metiltiazol-5-carboxílico o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

15 La enfermedad secundaria puede incluir la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, asma, bronquitis aguda, bronquitis crónica, enfisema, apnea neonatal, bradicardia neonatal, y combinaciones de las mismas.

20 Una dosis de teofilina puede estar en el intervalo de aproximadamente 95% a aproximadamente 105%, y de aproximadamente 99% a aproximadamente 101% de una cantidad de dosificación de teofilina recomendada por el fabricante en ausencia de la administración de al menos un inhibidor de xantina oxidoreductasa. Esta realización de la presente invención también puede incluir pacientes que padecen una tercera enfermedad, que incluye gota, hipertensión, insuficiencia renal, nefrolitiasis, artritis gotosa aguda, artropatía gotosa crónica, angina estable crónica, insuficiencia renal, nefrolitiasis, artritis gotosa aguda, artropatía gotosa crónica, gota tofácea, urolitiasis por ácido úrico, nefropatía por ácido úrico, enfermedad renal progresiva, y combinaciones de las mismas.

Breve descripción del dibujo

25 La figura 1 muestra los perfiles de concentración plasmática media de teofilina-tiempo después de una dosis oral de 400 mg de teofilina coadministrada con 80 mg de ácido 2-[3-ciano-4-(2-metilpropoxi)fenil]-4-metiltiazol-5-carboxílico (conocido también como "febuxostat") o el correspondiente placebo como se describe en el ejemplo 1.

Descripción detallada de la invención

I. Definiciones

Los encabezamientos de las secciones como se usan en esta sección, no se pretende que sean limitantes.

35 Como se usa en la presente memoria, las formas singulares "un", "una", "el" y "la" incluyen las referencias plurales salvo que el contexto indique claramente otra cosa. Cuando se indican intervalos numéricos en la presente memoria, cada número intermedio entre estos se contempla explícitamente con el mismo grado de precisión. Por ejemplo, para el intervalo 6-9, están contemplados los números 7 y 8 además de 6 y 9, y para el intervalo de 6,0-7,0, están contemplados explícitamente los números 6,0, 6,1, 6,2, 6,3, 6,4, 6,5, 6,6, 6,7, 6,8, 6,9 y 7,0.

40 Como se usa en la presente memoria, el término "aproximadamente" se usa de forma sinónima con el término "aproximado". De forma ilustrativa, el uso del término "aproximadamente" indica aquellos valores ligeramente fuera de los valores citados, en particular, más o menos 10%. Por lo tanto, dichas dosificaciones están abarcadas por el alcance de las reivindicaciones citando los términos "aproximadamente" y "aproximado".

45 Como se usa en la presente memoria, el término "AUC" se refiere al área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo del agente activo, y que se calcula usando la regla trapezoidal. El término "AUC_t" significa el área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo desde el tiempo 0 a 120 horas después de la administración, en unidades de ng·h/l determinado usando la regla trapezoidal. El término "AUC_∞" significa el área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo desde el tiempo cero al tiempo infinito. El AUC_∞ se calcula como AUC_t + LMT/(-β), donde "LMT" es la última concentración plasmática medible y β es la constante de velocidad de eliminación de la fase terminal. Salvo que se indique otra cosa en la presente memoria, el valor descrito para el AUC es el valor central del AUC. El

“valor central” del AUC es el AUC media \pm desviación típica.

Los términos “administrar”, “administra”, “administrado” o “administración” se refieren a cualquier forma de proporcionar un fármaco (tal como un inhibidor de xantina oxidoreductasa o una de sus sales farmacéuticamente aceptables) a un sujeto o paciente. Las vías de administración se pueden llevar a cabo por cualquier medio conocido por los expertos en la técnica. Dichos medios incluyen, pero no se limitan a la vía oral, bucal, intravenosa, subcutánea, intramuscular, transdérmica, por inhalación y similares.

La expresión “agente activo” como se usa en la presente memoria se refiere a (1) un inhibidor de xantina oxidoreductasa o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, o (2) un inhibidor de xantina oxidasa o una de sus sales farmacéuticamente aceptables. Las expresiones “agente activo” y “fármaco” se usan de forma intercambiable en la presente memoria. La forma de estado sólido del agente activo usada para preparar las formas farmacéuticas de la presente descripción no es crítica. Por ejemplo, el agente activo usado para preparar formas farmacéuticas de liberación modificada de la presente descripción puede ser amorfo o cristalino. La forma farmacéutica final contiene al menos una cantidad detectable de agente activo cristalino. La naturaleza cristalina del agente activo se puede detectar usando análisis de difracción de rayos X de polvo, por calorimetría diferencial de barrido o cualquier otra técnica conocida en la materia.

El término “ $C_{m\acute{a}x}$ ” se refiere a la concentración plasmática máxima observada de un inhibidor de xantina oxidoreductasa o su sal, producida por la ingestión de las formas farmacéuticas de la presente descripción. Salvo que se indique otra cosa, el valor descrito para la $C_{m\acute{a}x}$ es el valor central de la $C_{m\acute{a}x}$. El “valor central” de la $C_{m\acute{a}x}$ es la $C_{m\acute{a}x}$ media \pm desviación típica.

La expresión “forma farmacéutica” se refiere a cualquier objeto sólido, composición semisólida o líquida, destinada a contener una cantidad predeterminadas (es decir, dosis) de un agente activo determinado. Las formas farmacéuticas adecuadas pueden ser sistemas farmacéuticos de suministro de fármaco, incluyendo aquellos para la administración oral, administración bucal, administración rectal, suministro tópico o sobre mucosa o implantes subcutáneos, u otros sistemas implantados de suministro de fármaco. En un aspecto, se considera que las formas farmacéuticas de la presente descripción son sólidas, sin embargo, pueden contener componentes líquidos o semisólidos. En otro aspecto, la forma farmacéutica es un sistema administrado por vía oral, para el suministro de un agente activo al tracto gastrointestinal de un sujeto. La forma farmacéutica de la presente descripción presenta liberación modificada del agente activo.

Por una “cantidad eficaz” o una “cantidad terapéuticamente eficaz” de un agente activo se entiende una cantidad del agente activo no tóxica pero suficiente para proporcionar el efecto deseado. La cantidad del agente activo que es “eficaz” variará de un sujeto a otro, dependiendo de la edad y estado general del individuo y el agente o agentes activos particulares. Por lo tanto, no siempre se puede especificar una “cantidad eficaz” exacta. Sin embargo, una “cantidad eficaz” adecuada en cualquier caso individual la puede determinar el experto en la técnica usando experimentación rutinaria. Por ejemplo, la cantidad diaria terapéuticamente eficaz o profilácticamente eficaz de compuestos inhibidores de xantina oxidoreductasa administrados a un paciente en una sola dosis o dosis divididas está en el intervalo de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 750 miligramos por kilogramo de peso corporal al día (mg/kg/día). Más específicamente, se puede administrar a un paciente de aproximadamente 5,0 mg a aproximadamente 300 mg diarios, de aproximadamente 20 mg a aproximadamente 240 mg diarios y de aproximadamente 40 mg a aproximadamente 120 mg diarios de compuestos inhibidores de xantina oxidoreductasa. Por supuesto, el experto en la técnica entenderá que se pueden usar otros regímenes de dosificación, tal como administración más de una vez al día, usando formas farmacéuticas de liberación prolongada, controlada o modificada, con el fin de lograr el resultado deseado.

Por “farmacéuticamente aceptable”, tal como cuando se cita en un “excipiente farmacéuticamente aceptable” o un “aditivo farmacéuticamente aceptable”, se entiende un material que no es biológicamente o de otra forma indeseable, es decir, el material se puede incorporar en una composición farmacéutica administrada a un paciente sin causar efectos biológicos indeseables.

El término “sujeto” se refiere a un animal. En un aspecto, el animal es un mamífero, incluyendo un ser humano o no humano. Los términos paciente y sujeto se pueden usar de forma intercambiable en la presente memoria.

Los términos “tratar” y “tratamiento” se refieren a la reducción en la gravedad y/o frecuencia de los síntomas, eliminación de los síntomas y/o causa subyacente, prevención de la aparición de síntomas y/o su causa subyacente, y mejora o remedio del daño. Por lo tanto, por ejemplo, “tratar” un paciente implica la prevención de un trastorno particular o suceso adverso fisiológico en un individuo susceptible, así como el tratamiento de un individuo clínicamente sintomático inhibiendo o produciendo el retroceso de un trastorno o enfermedad.

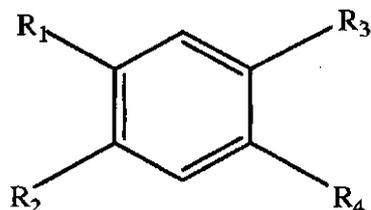
Como se usa en la presente memoria, la expresión “xantina oxidoreductasa” se refiere a al menos una forma de enzima de xantina oxidoreductasa, en particular la xantina oxidasa y/o la xantina deshidrogenasa.

Como se usa en la presente memoria, la frase “inhibidor de xantina oxidoreductasa” se refiere a cualquier compuesto que (1) es un inhibidor de una xantina oxidoreductasa, tal como la xantina oxidasa; y (2) químicamente, no contiene un anillo de purina en su estructura (es decir, es un análogo de “tipo no purina”). La frase “inhibidor de

xantina oxidorreductasa” como se define en la presente memoria, también incluye metabolitos, polimorfos, solvatos y profármacos de dichos compuestos, incluyendo metabolitos, polimorfos, solvatos y profármacos de los compuestos de ejemplo descritos como fórmula I y fórmula II más adelante. Los ejemplos de inhibidores de xantina oxidorreductasa incluyen el ácido 2-[4-(2-carboxipropoxi)-3-cianofenil]-4-metil-5- tiazolcarboxílico y compuestos que

5

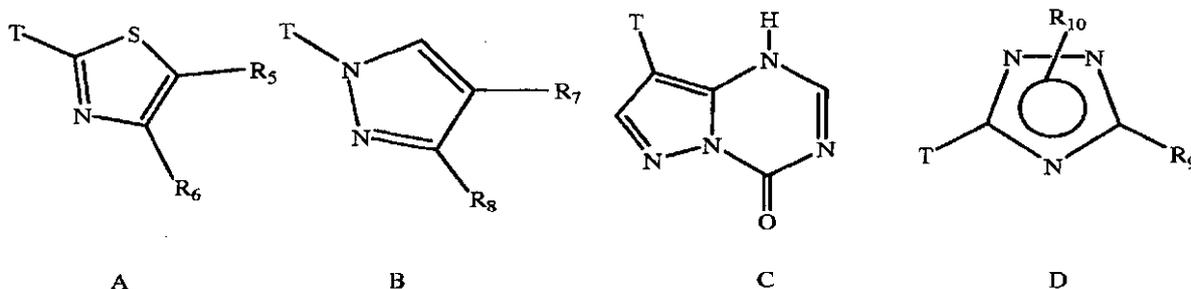
Compuestos de fórmula I:



en donde R₁ y R₂ son cada uno independientemente un hidrógeno, un grupo hidroxilo, un grupo COOH, un grupo alquilo C₁-C₁₀ no sustituido o sustituido, un alcoxi C₁-C₁₀ no sustituido o sustituido, un hidroxialcoxi no sustituido o sustituido, un grupo fenilsulfinilo o un grupo ciano (-CN);

10

en donde R₃ y R₄ son cada uno independientemente un hidrógeno o A, B, C o D como se muestra a continuación:



en donde T conecta o une a A, B, C o D con el anillo aromático mostrado antes en R₁, R₂, R₃ o R₄.

en donde R₅ y R₆ son cada uno independientemente un hidrógeno, un grupo hidroxilo, un grupo COOH, un grupo alquilo C₁-C₁₀ no sustituido o sustituido, un alcoxi C₁-C₁₀ no sustituido o sustituido, un hidroxialcoxi no sustituido o sustituido, COO-glucurónico o COO-sulfato;

15

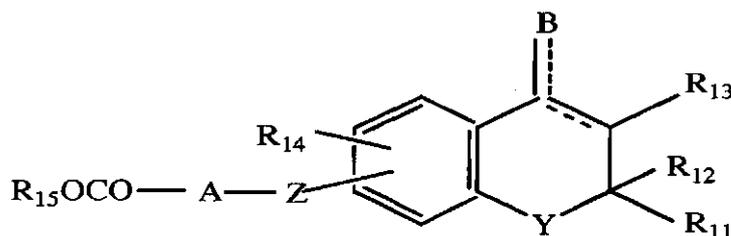
en donde R₇ y R₈ son cada uno independientemente un hidrógeno, un grupo hidroxilo, un grupo COOH, un grupo alquilo C₁-C₁₀ no sustituido o sustituido, un alcoxi C₁-C₁₀ no sustituido o sustituido, un hidroxialcoxi no sustituido o sustituido, COO-glucurónico o COO-sulfato;

20

en donde R₉ es un grupo piridilo no sustituido o un grupo piridilo sustituido; y

en donde R₁₀ es un hidrógeno o un grupo alquilo inferior, un grupo alquilo inferior sustituido con un grupo pivaloiloxi y en cada caso R₁₀ se une a uno de los átomos de nitrógeno en el anillo de 1,2,4-triazol mostrado antes en la fórmula I.

Compuestos de fórmula II:



25

en donde R₁₁ y R₁₂ son cada uno independientemente un hidrógeno, un grupo alquilo inferior sustituido o no sustituido, un fenilo sustituido o no sustituido (el fenilo sustituido en esta fórmula II se refiere a un fenilo sustituido con un halógeno o alquilo inferior, los ejemplos incluyen p-tolilo y p-clorofenilo), o R₁₁ y R₁₂ juntos pueden formar un anillo de carbonos de 4 a 8 miembros junto con el átomo de carbono al que están unidos;

en donde R₁₃ es un hidrógeno o un grupo alquilo inferior sustituido o no sustituido;

5 en donde R₁₄ es uno o dos radicales seleccionados de un grupo que consiste en un hidrógeno, un halógeno, un grupo nitro, un grupo alquilo inferior sustituido o no sustituido, un fenilo sustituido o no sustituido (el fenilo sustituido en esta fórmula II se refiere a un fenilo sustituido con un halógeno o grupo alquilo inferior, los ejemplos incluyen p-tolilo y p-clorofenilo); -OR₁₆ y -SO₂NR₁₇R_{17'}, en donde R₁₆ es un hidrógeno, un alquilo inferior sustituido o no sustituido, un alquilo inferior sustituido con fenilo, un carboximetilo o éster del mismo, un hidroxietilo o éter del mismo, o un alilo; R₁₇ y R_{17'} son cada uno independientemente un hidrógeno o un grupo alquilo inferior sustituido o no sustituido;

en donde R₁₅ es un hidrógeno o un grupo que forma éster farmacéuticamente activo;

10 en donde A es un radical hidrocarbonado lineal o ramificado que tiene de 1 a 5 átomos de carbono;

en donde B es un halógeno, un oxígeno o un etilenditio;

en donde Y es un oxígeno, un azufre, un nitrógeno o un nitrógeno sustituido; en donde Z es un oxígeno, un nitrógeno o un nitrógeno sustituido; y

15 la línea punteada se refiere a un enlace sencillo, un doble enlace o dos dobles enlaces (por ejemplo, cuando B es etilenditio, la línea punteada mostrada en la estructura de anillo puede ser dos enlaces sencillos).

Como se usa en la presente memoria, la expresión grupo(s) "alquilo inferior" se refiere a un grupo alquilo C₁-C₇, incluyendo, pero no limitado a metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, isopentilo, hexilo, heptal.

20 Como se usa en la presente memoria, la expresión "alcoxi inferior" se refiere a aquellos grupos formados por la unión de un grupo alquilo inferior a un átomo de oxígeno, incluyendo metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, pentoxi, hexoxi, heptoxi.

Como se usa en la presente memoria, la expresión "grupo alquiltio inferior" se refiere a aquellos grupos formados por la unión de un alquilo inferior a un átomo de azufre.

Como se usa en la presente memoria, el término "halógeno" se refiere a flúor, cloro, bromo y yodo.

25 Como se usa en la presente memoria, la expresión "piridilo sustituido" se refiere a un grupo piridilo que puede estar sustituido con un halógeno, un grupo ciano, un alquilo inferior, un alcoxi inferior o un grupo alquiltio inferior.

Como se usa en la presente memoria, la expresión "anillo carbonos de 4 a 8 miembros" se refiere a ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo.

30 Como se usa en la presente memoria, la frase "grupo que forma éster farmacéuticamente activo" se refiere a un grupo que se une a un grupo carboxilo a través de un enlace éster. Dichos grupos que forman éster se pueden seleccionar de grupos protectores de carboxi usados habitualmente para preparar sustancias farmacéuticamente activas, en especial profármacos. Para el propósito de la presente descripción, dicho grupo se debe seleccionar de aquellos capaces de unirse a compuestos que tienen la fórmula II en donde R₁₅ es hidrógeno, por un enlace éster. Los ésteres resultantes son eficaces para aumentar la estabilidad, solubilidad y absorción en el tracto gastrointestinal de las correspondientes formas no esterificadas de dichos compuestos que tienen la fórmula II, y así prolongar el nivel eficaz en la sangre de los mismos. Además, el enlace éster se puede escindir fácilmente al pH del fluido fisiológico o por acciones enzimáticas in vivo, para proporcionar una forma biológicamente activa del compuesto que tiene la fórmula II. Los grupos que forman éster farmacéuticamente activo preferidos incluyen, pero no se limitan a grupos alquilo C₂ a C₁₅ 1-(sustituido con oxígeno), por ejemplo, grupos alcanoiloxialquilo lineales, ramificados, en forma de anillo, o parcialmente en forma de anillo, tales como acetoximetilo, acetoxietilo, propioniloximetilo, pivaloiloximetilo, pivaloiloxietilo, ciclohexanoacetoxietilo, ciclohexanocarboniloxiciclohexilmetilo, grupos alcocarboniloxialquilo C₃ a C₁₅, tales como etoxicarboniloxietilo, isopropoxicarboniloxietilo, isopropoxicarboniloxipropilo, t-butoxicarboniloxietilo, isopentiloxicarboniloxipropilo, ciclohexiloxicarboniloxietilo, borniloxicarboniloxiisopropilo, alcóxialquilos C₂ a C₈, tales como metoximetilo, metoxietilo, 2-oxacicloalquilos C₄ a C₈ tales como tetrahidropirano, tetrahidrofuranilo, aralquilos C₈ a C₁₂, por ejemplo, fenacilo, ftalidilo, arilo C₆ a C₁₂, por ejemplo, fenilxililo, indanilo, alqueno C₂ a C₁₂, por ejemplo, alilo, (2-oxo-1,3-dioxolil)metilo, y similares, y [4,5-dihidro-4-oxo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]metilo.

50 En R₁₆ en la fórmula II, el término "éster" como se usa en la frase "el éster de carboximetilo" se refiere a un éster de alquilo inferior tal como éster de metilo o etilo; y el término "éter" usado en la frase "el éter de hidroxietilo" significa un éter que se forma por sustitución del átomo de hidrógeno del grupo hidroxilo en el grupo hidroxietilo por grupo alquilo aromático, tal como bencilo.

Los grupos protectores de carboxi pueden estar sustituidos en varias formas. Los ejemplos de sustituyentes incluyen átomo de halógeno, grupo alquilo, grupos alcoxi, grupos alquiltio y grupos carboxi.

Como se usa en la presente memoria, la expresión “radical hidrocarbonado lineal o ramificado” en la definición de A en la fórmula II anterior, se refiere a metileno, etileno, propileno, metilmetileno o isopropileno.

Como se usa en la presente memoria, el sustituyente del “nitrógeno sustituido” en la definición de Y y Z en la fórmula II anterior, es hidrógeno, alquilo inferior o acilo.

- 5 Como se usa en la presente memoria, la expresión “alquilo inferior sustituido con fenilo” se refiere a un grupo alquilo inferior sustituido con fenilo, tal como bencilo, fenetilo o fenilpropilo.

Como se usa en la presente memoria, el término “profármaco” se refiere a un derivado de los compuestos mostrados en la fórmula I y fórmula II descritas antes, que tienen grupos escindibles química o metabólicamente y por solvolisis o en condiciones fisiológicas se convierte en compuestos que son farmacéuticamente activos in vivo.

- 10 Los ésteres de ácidos carboxílicos son un ejemplo de profármacos que se pueden usar en las formas farmacéuticas de la presente descripción. Los profármacos de éster de metilo se pueden preparar por reacción de un compuesto que tiene la fórmula descrita antes en un medio tal como metanol con un catalizador de esterificación ácido o base (p. ej., NaOH, H₂SO₄). Los profármacos de éster de etilo se preparan de una forma similar usando etanol en lugar de metanol.

- 15 Los ejemplos de compuestos que tienen la fórmula I anterior son: ácido 2-[3-ciano-4-(2-metilpropoxi)fenil]-4-metiltiazol-5-carboxílico (también conocido como “febuxostat”), ácido 2-[3-ciano-4-(3-hidroxi-2-metilpropoxi)fenil]-4-metil-5-tiazolcarboxílico, ácido 2-[3-ciano-4-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)fenil]-4-metil-5-tiazolcarboxílico, ácido 2-(3-ciano-4-hidroxifenil)-4-metil-5-tiazolcarboxílico, ácido 2-[4-(2-carboxipropoxi)-3-cianofenil]-4-metil-5-tiazolcarboxílico, ácido 1-(3-ciano-4-(2,2-dimetilpropoxi)fenil)-1H-pirazol-4-carboxílico, ácido 1-[3-ciano-4-(2,2-dimetilpropoxi)fenil]-1H-pirazol-4-carboxílico, pirazolo[1,5-a]-1,3,5-triazin-4-(1H)-ona, 8-[3-metoxi-4-(fenilsulfinil)fenilo] sal sódica (±) o 3-(2-metil-4-piridil)-5-ciano-4-isobutoxifenil)-1,2,4-triazol.
- 20

- Los compuestos preferidos que tienen la fórmula I anterior son: ácido 2-[3-ciano-4-(2-metilpropoxi)fenil]-4-metiltiazol-5-carboxílico (reivindicado), ácido 2-[3-ciano-4-(3-hidroxi-2-metilpropoxi)fenil]-4-metil-5-tiazolcarboxílico, ácido 2-[3-ciano-4-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)fenil]-4-metil-5-tiazolcarboxílico, ácido 2-(3-ciano-4-hidroxifenil)-4-metil-5-tiazolcarboxílico. También se ha encontrado que estos compuestos preferidos no tienen un efecto en una cantidad terapéuticamente eficaz en un sujeto en la actividad de cualquiera de las siguientes enzimas implicadas en el metabolismo de purinas y pirimidinas: guanina desaminasa, hipoxantina-guanina fosforribosiltransferasa, purina nucleótido fosforilasa, orotato fosforribosiltransferasa u orotidina-5-monofosfato descarboxilasa (es decir, lo que significa que es “selectivo” para ninguna de estas enzimas que están implicadas en el metabolismo de purinas y pirimidinas). Los ensayos para determinar la actividad para cada una de las enzimas descritas antes se describe en Yasuhiro Takano, et al., *Life Sciences*, 76: 1835-1847 (2005). Estos compuestos preferidos también se han denominado en la bibliografía inhibidores selectivos, de tipo no purinas de xantina oxidasa (NP/SIXO).
- 25
- 30

- Los ejemplos de compuestos que tienen la fórmula II anterior se describen en las patentes de EE.UU. nº 5.268.386 y EP 0415566 A1.
- 35

- Con la excepción del pirazolo[1,5-a]-1,3,5-triazin-4-(1H)-ona, 8-[3-metoxi-4-(fenilsulfinil)fenilo]-, sal sódica (±), los métodos para hacer compuestos que inhiben la xantina oxidoreductasa de fórmulas I y II para usar en los métodos de la presente descripción son conocidos en la técnica y se describen, por ejemplo, en las patentes de EE.UU. nº 5.268.386, 5.614.520, 6.225.474, 7.074.816 y EP 0415566 A1 y en las publicaciones de Ishibuchi, S. et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 11:879-882 (2001). Se pueden encontrar otros compuestos que inhiben la xantina oxidoreductasa usando xantina oxidoreductasa y xantina en ensayos para determinar si dichos compuestos candidatos inhiben la conversión de xantina en ácido úrico. Dichos ensayos son bien conocidos en la técnica.
- 40

- El pirazolo[1,5-a]-1,3,5-triazin-4-(1H)-ona, 8-[3-metoxi-4-(fenilsulfinil)fenilo]-, sal sódica (±), está disponible en Otsuka Pharmaceutical Co. Ltd. (Tokio, Japón) y se describe en las siguientes publicaciones: Uematsu T., et al., “Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Properties of a Novel Xanthine Oxidase Inhibitor, BOF-4272, in Healthy Volunteers, *J. Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 270:453-459 (Agosto 1994), Sato, S., A Novel Xanthine Deydrogenase Inhibitor (BOF-4272). En *Purine and Pyrimidine Metabolism in Man*, Vol. VII, Parte A, ed. por P.A. Harkness, pág. 135-138, Plenum Press, New York. El pirazolo[1,5-a]-1,3,5-triazin-4-(1H)-ona, 8-[3-metoxi-4-(fenilsulfinil)fenilo]-, sal sódica (±), se puede hacer usando técnicas rutinarias conocidos en la materia.
- 45

50 II. Usos terapéuticos

- La presente descripción se refiere al tratamiento de la hiperuricemia en pacientes que también requieren tratamiento con teofilina, sin tener que ajustar la dosis de teofilina para tener en cuenta el tratamiento de la hiperuricemia. Específicamente, la presente descripción proporciona en un aspecto, el tratamiento de la hiperuricemia en un paciente que necesite dicho tratamiento, que comprende la etapa de: administrar a un paciente que padece hiperuricemia y al menos una enfermedad secundaria, una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un inhibidor de xantina oxidoreductasa, en donde dicho sujeto también está recibiendo una administración concomitante de teofilina para tratar la al menos una segunda enfermedad, y además en donde (i) la administración del al menos un inhibidor de xantina oxidoreductasa a dicho paciente no produce la toxicidad de la teofilina en dicho
- 55

paciente; y (ii) la administración de la teofilina es en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 90% a aproximadamente 110% de una cantidad de dosificación de teofilina recomendada por el fabricante en ausencia de la administración de al menos un inhibidor de xantina oxidorreductasa. Más específicamente la administración de la teofilina puede ser en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 91% a aproximadamente 109%,

5 aproximadamente 91% a aproximadamente 108%, aproximadamente 91% a aproximadamente 107%,
aproximadamente 91% a aproximadamente 106%, aproximadamente 91% a aproximadamente 105%,
aproximadamente 91% a aproximadamente 104%, aproximadamente 91% a aproximadamente 103%,
aproximadamente 91% a aproximadamente 102%, aproximadamente 91% a aproximadamente 101%,
aproximadamente 92% a aproximadamente 109%, aproximadamente 92% a aproximadamente 108%,

10 aproximadamente 92% a aproximadamente 107%, aproximadamente 92% a aproximadamente 106%,
aproximadamente 92% a aproximadamente 105%, aproximadamente 92% a aproximadamente 104%,
aproximadamente 92% a aproximadamente 103%, aproximadamente 92% a aproximadamente 102%,
aproximadamente 92% a aproximadamente 101%, aproximadamente 93% a aproximadamente 109%,
aproximadamente 93% a aproximadamente 108%, aproximadamente 93% a aproximadamente 107%,

15 aproximadamente 93% a aproximadamente 106%, aproximadamente 93% a aproximadamente 105%,
aproximadamente 93% a aproximadamente 104%, aproximadamente 93% a aproximadamente 103%,
aproximadamente 93% a aproximadamente 102%, aproximadamente 93% a aproximadamente 101%,
aproximadamente 94% a aproximadamente 109%, aproximadamente 94% a aproximadamente 108%,
aproximadamente 94% a aproximadamente 107%, aproximadamente 94% a aproximadamente 106%,

20 aproximadamente 94% a aproximadamente 105%, aproximadamente 94% a aproximadamente 104%,
aproximadamente 94% a aproximadamente 103%, aproximadamente 94% a aproximadamente 102%,
aproximadamente 94% a aproximadamente 101%, aproximadamente 95% a aproximadamente 109%,
aproximadamente 95% a aproximadamente 108%, aproximadamente 95% a aproximadamente 107%,
aproximadamente 95% a aproximadamente 106%, aproximadamente 95% a aproximadamente 105%,

25 aproximadamente 95% a aproximadamente 104%, aproximadamente 95% a aproximadamente 103%,
aproximadamente 95% a aproximadamente 102%, aproximadamente 95% a aproximadamente 101%,
aproximadamente 96% a aproximadamente 109%, aproximadamente 96% a aproximadamente 108%,
aproximadamente 96% a aproximadamente 107%, aproximadamente 96% a aproximadamente 106%,
aproximadamente 96% a aproximadamente 105%, aproximadamente 96% a aproximadamente 104%,

30 aproximadamente 96% a aproximadamente 103%, aproximadamente 96% a aproximadamente 102%,
aproximadamente 96% a aproximadamente 101%, aproximadamente 97% a aproximadamente 109%,
aproximadamente 97% a aproximadamente 108%, aproximadamente 97% a aproximadamente 107%,
aproximadamente 97% a aproximadamente 106%, aproximadamente 97% a aproximadamente 105%,
aproximadamente 97% a aproximadamente 104%, aproximadamente 97% a aproximadamente 103%,

35 aproximadamente 97% a aproximadamente 102%, aproximadamente 97% a aproximadamente 101%,
aproximadamente 98% a aproximadamente 109%, aproximadamente 98% a aproximadamente 108%,
aproximadamente 98% a aproximadamente 107%, aproximadamente 98% a aproximadamente 106%,
aproximadamente 98% a aproximadamente 105%, aproximadamente 98% a aproximadamente 104%,
aproximadamente 98% a aproximadamente 103%, aproximadamente 98% a aproximadamente 102%,

40 aproximadamente 98% a aproximadamente 101%, aproximadamente 99% a aproximadamente 109%,
aproximadamente 99% a aproximadamente 108%, aproximadamente 99% a aproximadamente 107%,
aproximadamente 99% a aproximadamente 106%, aproximadamente 99% a aproximadamente 105%,
aproximadamente 99% a aproximadamente 104%, aproximadamente 99% a aproximadamente 103%,
aproximadamente 99% a aproximadamente 102% o aproximadamente 99% a aproximadamente 101% de una

45 cantidad de dosificación de teofilina recomendada por el fabricante en ausencia de la administración de al menos un inhibidor de xantina oxidorreductasa.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un uso en el tratamiento de la hiperuricemia en un paciente que necesite dicho tratamiento, que comprende la etapa de: administrar a un paciente que padece hiperuricemia y al menos una enfermedad secundaria, una cantidad terapéuticamente de al menos un inhibidor de xantina oxidorreductasa, en donde dicho sujeto también estará recibiendo una administración concomitante de teofilina

50 (“también estará recibiendo” significa simultáneamente con el inhibidor de xantina oxidorreductasa, o posteriormente al inicio del tratamiento con el inhibidor de xantina oxidorreductasa) para tratar la al menos una segunda enfermedad, y además en donde (i) la administración del al menos un inhibidor de xantina oxidorreductasa a dicho paciente no produce la toxicidad de la teofilina en dicho paciente; y (ii) la administración de la teofilina es en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 90% a aproximadamente 110% de una cantidad de dosificación de teofilina recomendada por el fabricante en ausencia de la administración de al menos un inhibidor de xantina oxidorreductasa. Más específicamente la administración de la teofilina puede ser en una cantidad en el intervalo de

aproximadamente 91% a aproximadamente 109%, aproximadamente 91% a aproximadamente 108%,
aproximadamente 91% a aproximadamente 107%, aproximadamente 91% a aproximadamente 106%,

60 aproximadamente 91% a aproximadamente 105%, aproximadamente 91% a aproximadamente 104%,
aproximadamente 91% a aproximadamente 103%, aproximadamente 91% a aproximadamente 102%,
aproximadamente 91% a aproximadamente 101%, aproximadamente 92% a aproximadamente 109%,
aproximadamente 92% a aproximadamente 108%, aproximadamente 92% a aproximadamente 107%,
aproximadamente 92% a aproximadamente 106%, aproximadamente 92% a aproximadamente 105%,

65 aproximadamente 92% a aproximadamente 104%, aproximadamente 92% a aproximadamente 103%,

aproximadamente 92% a aproximadamente 102%, aproximadamente 92% a aproximadamente 101%,
aproximadamente 93% a aproximadamente 109%, aproximadamente 93% a aproximadamente 108%,
aproximadamente 93% a aproximadamente 107%, aproximadamente 93% a aproximadamente 106%,
aproximadamente 93% a aproximadamente 105%, aproximadamente 93% a aproximadamente 104%,
5 aproximadamente 93% a aproximadamente 103%, aproximadamente 93% a aproximadamente 102%,
aproximadamente 93% a aproximadamente 101%, aproximadamente 94% a aproximadamente 109%,
aproximadamente 94% a aproximadamente 108%, aproximadamente 94% a aproximadamente 107%,
aproximadamente 94% a aproximadamente 106%, aproximadamente 94% a aproximadamente 105%,
aproximadamente 94% a aproximadamente 104%, aproximadamente 94% a aproximadamente 103%,
10 aproximadamente 94% a aproximadamente 102%, aproximadamente 94% a aproximadamente 101%,
aproximadamente 95% a aproximadamente 109%, aproximadamente 95% a aproximadamente 108%,
aproximadamente 95% a aproximadamente 107%, aproximadamente 95% a aproximadamente 106%,
aproximadamente 95% a aproximadamente 105%, aproximadamente 95% a aproximadamente 104%,
aproximadamente 95% a aproximadamente 103%, aproximadamente 95% a aproximadamente 102%,
15 aproximadamente 95% a aproximadamente 101%, aproximadamente 96% a aproximadamente 109%,
aproximadamente 96% a aproximadamente 108%, aproximadamente 96% a aproximadamente 107%,
aproximadamente 96% a aproximadamente 106%, aproximadamente 96% a aproximadamente 105%,
aproximadamente 96% a aproximadamente 104%, aproximadamente 96% a aproximadamente 103%,
aproximadamente 96% a aproximadamente 102%, aproximadamente 96% a aproximadamente 101%,
20 aproximadamente 97% a aproximadamente 109%, aproximadamente 97% a aproximadamente 108%,
aproximadamente 97% a aproximadamente 107%, aproximadamente 97% a aproximadamente 106%,
aproximadamente 97% a aproximadamente 105%, aproximadamente 97% a aproximadamente 104%,
aproximadamente 97% a aproximadamente 103%, aproximadamente 97% a aproximadamente 102%,
aproximadamente 97% a aproximadamente 101%, aproximadamente 98% a aproximadamente 109%,
25 aproximadamente 98% a aproximadamente 108%, aproximadamente 98% a aproximadamente 107%,
aproximadamente 98% a aproximadamente 106%, aproximadamente 98% a aproximadamente 105%,
aproximadamente 98% a aproximadamente 104%, aproximadamente 98% a aproximadamente 103%,
aproximadamente 98% a aproximadamente 102%, aproximadamente 98% a aproximadamente 101%,
aproximadamente 99% a aproximadamente 109%, aproximadamente 99% a aproximadamente 108%,
30 aproximadamente 99% a aproximadamente 107%, aproximadamente 99% a aproximadamente 106%,
aproximadamente 99% a aproximadamente 105%, aproximadamente 99% a aproximadamente 104%,
aproximadamente 99% a aproximadamente 103%, aproximadamente 99% a aproximadamente 102% o
aproximadamente 99% a aproximadamente 101% de una cantidad de dosificación de teofilina recomendada por el
fabricante en ausencia de la administración de al menos un inhibidor de xantina oxidoreductasa.

35 Los usos de la presente invención comprenden la coadministración de un inhibidor de xantina oxidoreductasa como
se reivindica y teofilina. En general, la expresión xantina oxidoreductasa incluye múltiples compuestos terapéuticos,
que se han descrito previamente. En general, los inhibidores de xantina oxidoreductasa son compuestos que
inhiben la actividad de la xantina oxidasa, una enzima implicada en el metabolismo de purinas. En seres humanos,
la inhibición de la xantina oxidasa reduce la producción de ácido úrico, el cual conduce a enfermedades secundarias
40 tales como la gota y otras enfermedades relacionadas. Los inhibidores de xantina oxidoreductasa se clasifican
típicamente como uno de dos tipos: análogos de purina y análogos de tipo no purina. Los inhibidores de xantina
oxidoreductasa de la presente descripción incluyen análogos de tipo no purina, y como se ha indicado previamente,
carecen de un anillo de purina en su estructura química. El inhibidor de xantina oxidoreductasa de la invención es
el ácido 2-[3-ciano-4-(2-metilpropoxi)fenil]-4-metiltiazol-5-carboxílico (también conocido como "febuxostat"). También
45 se describen el ácido 2-[3-ciano-4-(3-hidroxi-2-metilpropoxi)fenil]-4-metil-5-tiazolcarboxílico, ácido 2-[3-ciano-4-(2-
hidroxi-2-metilpropoxi)fenil]-4-metil-5-tiazolcarboxílico, ácido 2-(3-ciano-4-hidroxifenil)-4-metil-5-tiazolcarboxílico,
ácido 2-[4-(2-carboxipropoxi)-3-cianofenil]-4-metil-5-tiazolcarboxílico, ácido 1-(3-ciano-4-(2,2-dimetilpropoxi)fenil)-1H-
pirazol-4-carboxílico, ácido 1-[3-ciano-4-(2,2-dimetilpropoxi)fenil]-1H-pirazol-4-carboxílico, pirazolol[1,5-a]-1,3,5-
triazin-4-(1H)-ona, 8-[3-metoxi-4-(fenilsulfinil)fenilo]- sal sódica (\pm) o 3-(2-metil-4-piridil)-5-ciano-4-isobutoxifenil)-
50 1,2,4-triazol. El inhibidor de xantina oxidoreductasa es el ácido 2-[3-ciano-4-(2-metilpropoxi)fenil]-4-metiltiazol-5-
carboxílico y sus sales del mismo farmacéuticamente aceptables.

La expresión "sal(es) farmacéuticamente aceptable(s)", como se usa en la presente memoria, se refiere a aquellas
sales de los compuestos de la invención que son seguras y eficaces para administrar a un paciente y que no afectan
de forma adversa a las cualidades terapéuticas del compuesto. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen
55 sales de grupos ácidos o básicos presentes en los compuestos de la invención. Las sales de adición de ácido
farmacéuticamente aceptables incluyen sales de hidrocioruro, hidrobromuro, hidroyoduro, nitrato, sulfato, bisulfato,
fosfato, fosfato ácido, isonicotinato, acetato, lactato, salicilato, citrato, tartrato, pantotenato, bitartrato, ascorbato,
succinato, maleato, gentsinato, fumarato, gluconato, glucaronato, sacarato, formiato, benzoato, glutamato,
metanosulfonato, etanosulfonato, bencenosulfonato, p-toluenosulfonato y pamoato (es decir, 1,1'-metilen-bis-(2-
60 hidroxí-3-naftoato)). Algunos compuestos de la invención pueden formar sales farmacéuticamente aceptables con
diferentes aminoácidos. Las sales de base adecuadas incluyen sales de aluminio, calcio, litio, magnesio, potasio,
sodio, cinc y dietanolamina. Para una revisión sobre la sales farmacéuticamente aceptables véase Berge et al., *J.*
Pharm. Sci., 1977; 66: 1-19.

Un experto en la técnica entenderá también que los inhibidores de xantina oxidoreductasa incorporados en los usos de la presente invención, también pueden incorporar excipientes farmacéuticamente aceptables. Las formas farmacéuticas de la presente descripción incluirán típicamente excipientes farmacéuticamente aceptables. Como saben los expertos en la técnica, los excipientes farmacéuticos se incorporan de forma rutinaria en formas farmacéuticas sólidas para alterar las características físicas y químicas de la forma farmacéutica. Esto se hace para facilitar el procedimiento de fabricación así como para mejorar el rendimiento de la forma farmacéutica. Los excipientes comunes incluyen diluyentes, agentes de carga, lubricantes, aglutinantes, conservantes, antioxidantes y combinaciones de los mismos.

Como se usa en la presente memoria, la expresión “hiperuricemia” indica una enfermedad en la que el paciente tiene un aumento de los niveles de urato en el suero (AUs) mayor o igual a 6,0 mg/dl en mujeres y hombres. Muchos factores contribuyen a la hiperuricemia incluyendo: genética, resistencia a la insulina, hipertensión, insuficiencia renal, obesidad, dieta, uso de diuréticos y consumo de bebidas alcohólicas. Las causas de la hiperuricemia se pueden clasificar en tres tipos funcionales: mayor producción de ácido úrico, menor excreción de ácido úrico, y tipo mixto, que incorpora ambas de las etiologías previas. Las etiologías de producción aumentada resultan de los niveles altos de purina en la dieta y el metabolismo de purina aumentado. Las etiologías de excreción reducidas resultan de enfermedad renal, algunos fármacos y competición por la excreción entre el ácido úrico y otras moléculas. Las causas mixtas incluyen niveles altos de alcohol y/o fructosa en la dieta y desnutrición. La hiperuricemia típicamente evoluciona a gota cuando se forman cristales de urato de los fluidos corporales supersaturados y se depositan en las articulaciones, tofos y órganos parenquimatosos debido a un trastorno en el metabolismo del urato. El ácido úrico es el producto final del metabolismo de las purinas y es generado en la cascada de hipoxantina → xantina → ácido úrico.

Además de padecer de hiperuricemia y al menos una segunda enfermedad, los pacientes que se tratan de acuerdo con los usos de la presente descripción también pueden padecer al menos una enfermedad tercera (o más). Estas tercera o más enfermedades adicionales incluyen gota, hipertensión, angina estable crónica, insuficiencia renal, nefrolitiasis, artritis gotosa aguda, artropatía gotosa crónica, gota tofácea, urolitiasis por ácido úrico, nefropatía por ácido úrico, enfermedad renal progresiva, y combinaciones de las mismas. Alternativamente, los pacientes que se tratan de acuerdo con los usos de la presente invención pueden padecer tanto gota como hiperuricemia. En dichos casos, el paciente también padecerá al menos una tercera enfermedad. Se administra o administrará al paciente simultáneamente teofilina para tratar la al menos tercera enfermedad. La al menos una tercera enfermedad incluye asma, bronquitis aguda, bronquitis crónica, enfisema, apnea neonatal, bradicardia neonatal y combinaciones de las mismas. Además, el paciente también puede padecer al menos una enfermedad cuarta (o más) adicional. Estas enfermedades cuarta o más adicionales incluyen, hipertensión, angina estable crónica, insuficiencia renal, nefrolitiasis, artritis gotosa aguda, artropatía gotosa crónica, gota tofácea, urolitiasis por ácido úrico, nefropatía por ácido úrico, enfermedad renal progresiva, y combinaciones de las mismas.

Los usos de la presente invención se dirigen a usos en el tratamiento de pacientes con enfermedades secundarias que están indicadas para, o requieren, el tratamiento con teofilina. La teofilina es un compuesto de metilxantina usado en el tratamiento de enfermedades respiratorias que resultan del estrechamiento de las vías respiratorias. La teofilina produce una respuesta fisiológica por dos mecanismos primarios, que incluyen el inhibidor de fosfodiesterasa no selectivo competitivo, que aumenta el cAMP intracelular, activa la PKA, inhibe el TNF-alfa e inhibe la síntesis de leucotrienos y reduce la inflamación e inmunidad innata; y el antagonismo del receptor de adenosina no selectivo, que antagoniza receptores A1, A2 y A3 casi por igual, lo que explica muchos de sus efectos cardíacos y algunos efectos antiasmático. Un experto en la técnica apreciará que el compuesto de teofilina, como se describe en la presente memoria, se conoce también con su nombre químico, 1,3-dimetil-7H-purina-2,6-diona, su número CAS, 58-55-9, y una multitud de nombres comerciales de productos farmacéuticos de teofilina, que incorporan teofilina como al menos uno de los ingredientes farmacéuticos activos. El componente teofilina de los presentes usos también abarca formulaciones de liberación inmediata, además de formulaciones de liberación modificada, incluyendo formas farmacéuticas de teofilina de liberación prolongada, liberación controlada y liberación retardada. Las formas farmacéuticas de la teofilina pueden incluir comprimidos, cápsulas, cápsulas dispersables, formulaciones líquidas, tales como soluciones y suspensiones, y formas farmacéuticas parenterales incluyendo formas farmacéuticas intravenosas, intramusculares, intraarteriales, intracerebrales, intradérmicas, intratecales e intracerebrales, y formas farmacéuticas subcutáneas.

Los usos de la presente descripción permiten que la teofilina se continúe administrando según la dosificación del compuesto sugerida por el fabricante. Como se usa en la presente memoria, la frase “dosificación sugerida por el fabricante” significa la dosificación descrita en el inserto del envase de la forma farmacéutica de la teofilina y disponible en una variedad de referencias de tratamiento farmacéutico. Los usos de la presente descripción abarcan la dosificación recomendada para todas las formas farmacéuticas, e incluyen el tratamiento de todos los pacientes, para todas las enfermedades en las que puede ser eficaz el tratamiento con teofilina. Por ejemplo, una dosificación sugerida por el fabricante para la teofilina oral puede ser 4-6 mg/kg. Por lo tanto, como se ha descrito previamente en la presente memoria, en la presente descripción, la administración de la teofilina es en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 90% a aproximadamente 110% de una cantidad de dosificación de teofilina recomendada por el fabricante en ausencia de la administración de al menos un inhibidor de xantina oxidoreductasa. Si la dosificación sugerida por el fabricante es 4-6 mg/kg, de aproximadamente 90% a aproximadamente 110% sería de aproximadamente 3,6 a aproximadamente 6,6 mg/kg.

Los usos de la presente descripción se dirigen a usos en el tratamiento de la hiperuricemia en paciente que tienen una enfermedad secundaria que está indicada para, o está siendo tratada con teofilina. Las enfermedades secundarias pueden incluir enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), neumopatía obstructiva crónica (COLD), enfermedad obstructiva crónica de las vías aéreas (COAD), limitación crónica del flujo de aire (CAL) y enfermedad respiratoria obstructiva crónica (CORD), asma, bronquitis aguda, bronquitis crónica, enfisema, apnea neonatal, bradicardia neonatal, y combinaciones de las mismas. También está contemplado que el paciente que requiere tratamiento para la hiperuricemia también puede padecer al menos una enfermedad adicional. En general, la al menos una enfermedad adicional puede ser secundaria a la hiperuricemia del paciente, o puede derivar de una etiología no relacionada con la hiperuricemia. Los ejemplos de la al menos una enfermedad adicional incluyen gota, hipertensión, insuficiencia renal, nefrolitiasis, artritis gotosa aguda, artropatía gotosa crónica, gota tofácea, urolitiasis por ácido úrico, nefropatía por ácido úrico, enfermedad renal progresiva, y combinaciones de las mismas.

Los usos de la presente descripción se basan en los descubrimientos sorprendentes de que determinados inhibidores de xantina oxidoreductasa se pueden administrar simultáneamente con la teofilina son afectar de forma adversa a los niveles séricos en la sangre de la teofilina, y por consiguiente, evitar el ajuste típico de la dosificación debido al tratamiento de la hiperuricemia. La teofilina es metabolizada por el citocromo P-450 (en lo sucesivo "CYP 450") a 1-metilxantina, 3-metilxantina y ácido 1,3-metilúrico. Además, el metabolismo de la 1-metilxantina al ácido 1-metilúrico es mediado por la xantina oxidasa. Los inhibidores de xantina oxidoreductasa descritos en la presente memoria no se espera que tengan ningún efecto inhibitor en el CYP 450 implicado en el metabolismo de la teofilina; sin embargo, debido a que los inhibidores de xantina oxidoreductasa son inhibidores selectivos de tipo no purina de xantina oxidasa, se espera en general que los compuestos afecten al metabolismo de la teofilina mediado por la xantina oxidasa y disminuyan el aclaramiento de la teofilina, conduciendo a niveles de teofilina en el suero aumentados. Como se ha expuesto previamente, la teofilina tiene una ventana terapéutica estrecha, e incluso aumentos pequeños de los niveles séricos en la sangre del compuesto pueden producir efectos adversos graves para el paciente. Sin embargo, los autores de la invención encontraron sorprendentemente que la administración de los inhibidores de xantina oxidoreductasa descritos en la presente memoria no afecta de forma adversa a los niveles séricos de teofilina, y que no es necesario el ajuste de las dosificaciones de tratamiento de teofilina. Se describen en los ejemplos detalles adicionales relacionados con los parámetros farmacocinéticos de la coadministración de un inhibidor de xantina oxidoreductasa y teofilina.

Antes del descubrimiento de la presente invención, en estudios previos que usan el inhibidor de xantina oxidoreductasa febuxostat, los sujetos con terapia concomitante con determinados medicamentos, incluyendo la teofilina, solo se podían incluir en el estudio si se interrumpía durante un determinado periodo de tiempo la determinada medicación excluida. Por ejemplo, como se muestra en la siguiente tabla 1, el estudio con febuxostat F-GT06-153 proporcionaba específicamente que los sujetos que tomaban teofilina no se podían incluir en el estudio, salvo que se interrumpiera la teofilina al menos 30 días antes del día 1 de la visita de aleatorización.

Tabla 1: Criterios de inclusión para el estudio con febuxostat F-GT06-153

<p>"5.2.4. Terapia concomitante prohibida</p> <p>Los sujetos no pueden tomar ninguna medicación (distinta de la del fármaco del estudio) con el propósito de disminuir los niveles de AUs. Los sujetos que han tomado cualquier a los medicamentos excluidos citados a continuación, antes del estudio, se pueden incluir en el estudio si el medicamento excluido se interrumpe al menos 30 días antes del día 1/Visita de aleatorización.</p> <p>Los siguientes medicamentos no deben administrarse 30 días antes o durante el estudio:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Cualquier otro fármaco reductor de urato, distinto del fármaco del estudio; - Uso de AINE e inhibidores de la COX-2 distintos de la terapia de profilaxis requerida por el protocolo (está permitido el uso a corto plazo de AINE e inhibidores de la COX-2 para el tratamiento de los ataques de gota); - Salicilatos (está permitido el uso crónico de aspirina ≤ 325 mg/día); - Diuréticos de tiazida; - Losartán; - Azatioprina; - Mercaptopurina; - Teofilina; - Colchicina IV;
--

- Ciclosporina;
- Ciclofosfamida;
- Pirazinamida;
- Sulfametoxazol/trimetoprim;
- Uso de corticosteroides (está permitido el uso de prednisona crónica ≤ 10 mg/día o su equivalente y el uso a corto plazo de dosis mayores de prednisona para el tratamiento de ataques de gota);
- Cambios en la terapia de reemplazo hormonal o terapia anticonceptiva oral en el plazo de 3 meses del día 1/visita de aleatorización o durante el estudio”.

Como es evidente a partir de la tabla 1 anterior, la coadministración de teofilina y terapias reductoras de urato es un problema clínico importante, y uno que debe considerarse previamente al inicio de las terapias reductoras de urato.

- 5 Aunque la hiperuricemia es una de las enfermedades primarias tratadas con los inhibidores de xantina oxidoreductasa descritos en la presente memoria, un experto en la técnica apreciará que los métodos de la presente descripción se pueden aplicar igualmente a otras enfermedades que se tratan típicamente mediante la administración de uno o más inhibidores de xantina oxidoreductasa. Estas otras enfermedades incluyen gota, prostatitis, enfermedad inflamatoria del intestino, prolongación del intervalo QT, infarto de miocardio, hipertrofia cardiaca, hipertensión, nefrolitiasis, insuficiencia renal, enfermedad renal crónica, síndrome metabólico (también denominado “síndrome X” e incluye al menos uno de obesidad abdominal, dislipidemia aterogénica, resistencia a la insulina, intolerancia a la glucosa, un estado protrombótico o un estado proinflamatorio), diabetes, nefropatía diabética, insuficiencia cardiaca congestiva o combinaciones de las mismas (estas afecciones a veces se denominan de forma colectiva en la presente memoria “al menos una primera enfermedad”). Por consiguiente, los usos actuales abarcan el uso en el tratamiento de un paciente que tiene una de las al menos una primera enfermedad mencionadas antes, y que también tiene una segunda enfermedad que requiere tratamiento con teofilina, mediante la administración de un inhibidor de xantina oxidoreductasa sin el ajuste significativo de la dosificación sugerida por el fabricante, y sin inducir toxicidad de la teofilina. Además, los usos actuales abarcan además el uso en el tratamiento de un paciente que tiene una de las al menos una primera enfermedad mencionadas antes, al menos una segunda enfermedad que requiere tratamiento con teofilina y al menos una tercera enfermedad. Además de padecer de hiperuricemia y al menos una segunda enfermedad, los pacientes que son tratados de acuerdo con los usos de la presente descripción, pueden padecer también al menos una tercera (o más) enfermedad adicional. Estas tercera o más enfermedades adicionales incluyen gota, hipertensión, agina estable crónica, insuficiencia renal, nefrolitiasis, artritis gotosa aguda, artropatía gotosa crónica, gota tofácea, urolitiasis por ácido úrico, nefropatía por ácido úrico, enfermedad renal progresiva, y combinaciones de las mismas.
- 10
- 15
- 20
- 25 A modo de ejemplo, ahora se darán ejemplos de la presente descripción.

Ejemplo 1: Efectos de dosis múltiples de febuxostat en la farmacocinética de la administración de teofilina

- Se llevó a cabo un experimento para determinar los efectos de dosis múltiples de un inhibidor de xantina oxidoreductasa, el ácido 2-[3-ciano-4-(2-metilpropoxi)fenil]-4-metiltiazol-5-carboxílico, conocido también como “febuxostat”, en las dosis de teofilina. El experimento era un estudio cruzado de 2 periodos, aleatorizado, con doble ocultación, en fase I, en el que se incluyeron 24 pacientes (12 hombres y 12 mujeres) en el estudio. Específicamente, la duración total del estudio era aproximadamente 8 semanas (60 días), que consistía en un periodo de cribado (días -28 a -2), registro (día -1) para el periodo 1, tratamiento de 7 días, un periodo de lavado (mínimo de 7 días), registro para el periodo 2, tratamiento de 7 días, salida del estudio o terminación anticipada, y llamada de teléfono de seguimiento 10 ± 2 días después de la última dosis del medicamento del estudio. Los sujetos recibieron tanto el régimen A como el B en un orden asignado aleatoriamente. Estos regímenes consistían en 7 dosis diarias, con doble ocultación, de 80 mg de febuxostat (A: dos comprimidos de 40 mg de febuxostat encapsulados, o B: el placebo correspondiente) y una dosis (el día 5 de cada periodo) de comprimido de teofilina de 400 mg, abierto.
- 30
- 35

- Los días 1 a 7 de cada periodo, los sujetos recibieron 80 mg de febuxostat o el placebo correspondiente aproximadamente a las 09:00 h después de un mínimo de 10 h de ayunas y seguido 1 hora después por un desayuno estandarizado. El día 5 de cada periodo, los sujetos recibieron una sola dosis oral de comprimidos de 400 mg de Uniphy® (teofilina, anhidra) junto con la dosis diaria de febuxostat o el placebo correspondiente; se permitió el primer alimento 4 horas después de la dosis. El agua estaba disponible a voluntad, excepto desde 1 hora antes a 1 hora después de la administración del fármaco del estudio. Sólo se permitieron 240 ml de agua durante la administración. Se dio el alta a los sujetos la mañana del día 8 de cada periodo (1 y 2), después de recoger muestras farmacocinéticas de plasma y orina, y se completaron todos los procedimientos del estudio. Para el día -1 del periodo 2, los sujetos volvieron a la clínica después de un periodo de lavado mínimo de 7 días. Para todos los sujetos que completaron tanto el periodo 1 como el 2 (o abandonaron el estudio de forma prematura en una visita de
- 40
- 45

5 terminación anticipada, es decir, retirados del estudio), se hizo una llamada de teléfono de seguimiento 10 ± 2 días después de la última dosis del medicamento del estudio o de la terminación anticipada (TA). Se evaluó el efecto de múltiples dosis orales de febusostat en la farmacocinética de una sola dosis oral de teofilina, mediante la medición de los niveles de concentración de teofilina en plasma y orina en los tiempos de medición indicados. Se evaluaron la seguridad, tolerancia y toxicidad de la teofilina a lo largo del estudio, mediante el control de los efectos adversos, ensayos clínicos de laboratorio, signos vitales, ECG y resultados del examen físico,

Las concentraciones plasmáticas de teofilina se determinaron de muestras de sangre de 7 ml obtenidas de acuerdo con el programa de la siguiente tabla 1. Las concentraciones plasmáticas mínimas de febusostat se determinaron de muestras de sangre de 6 ml obtenidas de acuerdo con el programa de la siguiente tabla 2.

10 Tabla 2: Periodo 1 y 2: Programa de recogida de sangre para la determinación de las concentraciones plasmáticas de teofilina y febusostat

Recogida de muestras de sangre para la farmacocinética			
	Teofilina	Febuxostat	
Día 5 de los periodos 1 y 2	Antes de la dosis (hasta 30 min antes de la administración [0 h] y a las 1, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12 y 14 h después la dosis	Antes de la dosis (hasta 30 min antes de la administración [0 h])	
Día 6 de los periodos 1 y 2	16, 24 y 32 h después de la administración del día 5	Antes de la dosis (hasta 30 min antes de la administración [0 h])	
Día 7 de los periodos 1 y 2	40, 48 y 56 h después de la administración del día 5	Nada	
Día 8 de los periodos 1 y 2	64 y 72 h después de la administración del día 5	Nada	

15 Además, para asegurar que los niveles plasmáticos del fármaco no eran alterados por afecciones secundarias y medicamentos, este experimento requería que los sujetos se abstuvieran de usar determinados medicamentos y otros agentes antes y durante los periodos de ensayo. Los medicamentos y agentes excluidos se resumen en la tabla 3 (con y sin prescripción), incluyendo especificaciones en los tiempos de medición aplicables hasta completarse todas las actividades del estudio.

Tabla 3: Medicamentos y agentes excluidos

6 semanas antes del registro (día -1)	28 días antes del registro (día -1)	14 días antes del registro (día -1)	48 horas antes del registro (día -1)
Productos que contienen nicotina	Medicamentos por prescripción	Alimentos o bebidas que contienen pomelo o naranjas trifoliadas	Productos que contienen alcohol
Anticonceptivos hormonales (oral, parche, implante, anillo vaginal o inyectable)	Medicamentos sin receta, vitaminas, productos a base de hierbas, o complementos dietéticos	Alimentos o bebidas que contienen cafeína o sustancias relacionadas con la xantina	
Terapia de reemplazo hormonal	Agentes que alteran el aclaramiento hepático o renal (eritromicina, cimetidina, barbitúricos, fenotiazinas, etc.)	Alimentos a la brasa	
Febuxostat o alopurinol			

20 Nota: Los medicamentos excluidos son desde los tiempos de medición hasta completarse todas las actividades del estudio.

Se instruyó a los sujetos para que no tomaran ningún medicamento o fármacos sin prescripción, vitaminas, complementos a base de hierbas, o complementos dietéticos en los 28 días antes del registro (día -1).

Se administró a los sujetos del presente experimento los regímenes de dosificación adecuados y se evaluaron los datos farmacocinéticos. Se representan en la figura 1 los perfiles de concentración plasmática media de teofilina

frente a tiempo (formatos lineal y log-lineal) para los dos regímenes de tratamiento. Además, en la tabla 4 a continuación se presentan los resultados estadísticos individuales y de resumen de las estimaciones de los parámetros farmacocinéticos no compartimentales para la teofilina después de la coadministración con febuxostat o placebo.

5 Tabla 4: Resumen de las estimaciones de parámetros farmacocinéticos de la teofilina después de una dosis oral de 400 mg de teofilina coadministrada con 80 mg de febuxostat o placebo correspondiente

	T _{máx} (h)	C _{máx} (µg/ml)	AUC(0-tucc) (µg.h/ml)	AUC(0-inf)(a) (µg.h/ml)	T _{1/2} (a) (h)	CL/F(a) (ml/h)	V _z /F(a) (ml)
Teofilina + Febuxostat (Régimen A)							
N	23	23	23	18	18	18	18
Media	8,43(b)	4,39	122	114	9,69(c)	4430	56900
SD	4,62	1,74	55,7	53,4	2,32	2370	20400
CV%	55	40	45	47	24	53	36
Teofilina + Placebo (Régimen B)							
N	23	23	23	18	18	18	18
Media	7,05(b)	4,14	115	107	9,69(c)	4430	58200
SD	2,88	1,19	50,3	49,9	2,07	1930	17200
CV%	41	29	44	46	21	44	30

Régimen A: 80 mg de febuxostat (dos comprimidos encapsulados de 40 mg) una vez al día durante 7 días consecutivos y una sola dosis oral de comprimido de 400 mg de teofilina anhidra el día 5.

10 Régimen B: El placebo correspondiente para 80 mg de febuxostat (dos comprimidos encapsulados de 40 mg) una vez al día durante 7 días consecutivos y una sola dosis oral de comprimido de 400 mg de teofilina anhidra el día 5.

(a) La fase terminal del perfil farmacocinético de la teofilina no se podía caracterizar adecuadamente en el resto de los sujetos.

(b) Los valores de la mediana del T_{máx} para los regímenes A y B eran 6,02 y 6,00 h, respectivamente.

(c) Las medias armónicas de los valores de T_{1/2} para los regímenes A y B eran 9,13 y 9,28 h, respectivamente.

15 Como se ilustra en la tabla 4 anterior, la teofilina era absorbida con un valor medio de T_{máx} de 7 a 9 horas (mediana = 6 horas) y era eliminada con una semivida terminal media de 9,69 horas después de la administración oral de 400 mg de teofilina con placebo o febuxostat. Los valores medios de C_{máx} de la teofilina eran 4,14 y 4,39 µg/ml para los sujetos a los que se coadministró placebo o febuxostat, respectivamente. Los valores medios de AUC(0-tucc) (tucc: tiempo de la última concentración cuantificable) de la teofilina eran 115 µg.h/ml y 122 µg.h/ml para los sujetos a los que se coadministró placebo y febuxostat, respectivamente. Igualmente, los valores medios de AUC(0-inf) también eran comparables entre regímenes. La variabilidad entre sujetos (%CV) de C_{máx} y AUC(0-tucc) de la teofilina variaba de 29% a 40% y de 44% a 45%, respectivamente. Los valores medios estimados de T_{1/2}, CL/F y V_z/F para la teofilina en general eran similares entre los 2 regímenes de tratamiento.

25 Tabla 5: Resumen de la cantidad total de teofilina y sus metabolitos excretada en la orina a lo largo de 72 horas después de una dosis oral de 400 mg de teofilina coadministrada con 80 mg de febuxostat o el placebo correspondiente

	Teofilina (mg)	Ácido 1,3-dimetilúrico (mg)	Ácido 1-metilúrico (mg)	1-Metilxantina (mg)	3-Metilxantina (mg)
Teofilina + Febuxostat (Régimen A)					
N	23	23	23	23	23
Media	35,0	105,2	3,1	40,1	26,9
SD	18,1	23,3	4,0	7,6	9,5
CV%	52	22	127	19	35
Teofilina + Placebo (Régimen B)					
N	23	23	23	23	23
Media	35,0	114,8	56,2	0,1	30,9
SD	16,8	32,2	17,4	0,4	11,6
CV%	48	28	31	337	38

Régimen A: 80 mg de febuxostat (dos comprimidos encapsulados de 40 mg) una vez al día durante 7 días consecutivos y una sola dosis oral de comprimido de 400 mg de teofilina anhidra el día 5.

Régimen B: El placebo correspondiente para 80 mg de febuxostat (dos comprimidos encapsulados de 40 mg) una vez al día durante 7 días consecutivos y una sola dosis oral de comprimido de 400 mg de teofilina anhidra el día 5.

- 5 Como se ilustra en la tabla 5 anterior, la cantidad media del fármaco original (es decir, teofilina) excretada en la orina a lo largo de un intervalo de 72 h, era comparable entre los grupos de los regímenes y estaba de acuerdo con la bibliografía. Véase, Melethil S et al., *Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol.*, 1982;35(2):341-4. Las cantidades medias de ácido 1,3-dimetilúrico y 3-metilxantina también eran similares entre los 2 regímenes. En cambio, el ácido 1-metilúrico disminuyó y la 1-metilxantina aumentó en sujetos a los que se administró teofilina con febuxostat comparado con aquellos sujetos a los que se administró teofilina con placebo.

- 15 También se llevó a cabo el análisis estadístico de los datos. Se evaluaron los efectos de la secuencia, periodo y régimen en $T_{m\acute{a}x}$, $\ln(C_{m\acute{a}x})$, $\ln(AUC[0-tucc])$ y $\ln(AUC[0-inf])$ después de coadministración de febuxostat o placebo. Ninguno de los efectos mencionado antes era estadísticamente significativo en los parámetros farmacocinéticos ($P > 0,05$) observados en el experimento. Además, se evaluó la biodisponibilidad de la teofilina coadministrada con febuxostat (régimen A) con respecto a la de la teofilina con placebo (régimen B) mediante estimaciones puntuales e intervalos de confianza de 90% para las relaciones de los valores centrales para $C_{m\acute{a}x}$, $AUC(0-tucc)$ y $AUC(0-inf)$, y se resumen en la tabla 6.

Tabla 6: Biodisponibilidad relativa de febuxostat después de la administración de una sola dosis oral de 80 mg de febuxostat

Parámetro	Estimación puntual	Intervalo de confianza de 90%
Régimen A frente a régimen B		
$C_{m\acute{a}x}$	1,03	(0,917, 1,149)
$AUC(0-tucc)$	1,04	(0,927, 1,156)
$AUC(0-inf)$	1,05	(0,924, 1,189)

- 20 Régimen A: 80 mg de febuxostat (dos comprimidos encapsulados de 40 mg) una vez al día durante 7 días consecutivos y una sola dosis oral de comprimido de 400 mg de teofilina anhidra el día 5.

Régimen B: El placebo correspondiente para 80 mg de febuxostat (dos comprimidos encapsulados de 40 mg) una vez al día durante 7 días consecutivos y una sola dosis oral de comprimido de 400 mg de teofilina anhidra el día 5.

- 25 Nota: Las estimaciones puntuales e intervalos de confianza se obtuvieron calculando la exponencial de los resultados del análisis de los datos transformados por el logaritmo natural.

A partir de los análisis estadísticos de los datos farmacocinéticos, las estimaciones puntuales para $C_{m\acute{a}x}$, $AUC(0-tucc)$ y $AUC(0-inf)$ de la teofilina eran cercanas a 100% y los intervalos de confianza de 90% para las relaciones estaban dentro del límite de bioequivalencia de 0,80 a 1,25.

ES 2 532 210 T3

Los resultados de este experimento mostraron que la concentración de teofilina máxima observada ($C_{m\acute{a}x}$) y la exposición a la teofilina (AUC) eran comparables entre el tratamiento con febuxostat y el tratamiento con placebo. Por lo tanto, no era necesario ajuste de la dosis de teofilina cuando se coadministraba con febuxostat.

REIVINDICACIONES

- 1.- Una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un inhibidor de xantina oxidorreductasa para usar en el tratamiento de la hiperuricemia y teofilina para usar en el tratamiento de al menos una segunda enfermedad en un paciente que necesita dicho tratamiento,
- 5 en donde el al menos un inhibidor de xantina oxidorreductasa y la teofilina son para la administración concomitante, y en donde (i) la administración del al menos un inhibidor de xantina oxidorreductasa al paciente no produce la toxicidad de la teofilina en el paciente; y (ii) la teofilina es para administrar en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 90% a aproximadamente 110% de una cantidad de dosificación de teofilina recomendada por el fabricante en ausencia de la administración de al menos un inhibidor de xantina oxidorreductasa, y en donde el
- 10 inhibidor de xantina oxidorreductasa es el ácido 2-[3-ciano-4-(2-metilpropoxi)fenil]-4-metiltiazol-5-carboxílico o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.
- 2.- La cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un inhibidor de xantina oxidorreductasa para usar en el tratamiento de la hiperuricemia y teofilina para usar en el tratamiento de al menos una segunda enfermedad de la reivindicación 1, en donde la segunda enfermedad comprende enfermedad pulmonar obstructiva crónica, asma, bronquitis aguda, bronquitis crónica, enfisema, apnea neonatal, bradicardia neonatal, y combinaciones de las mismas.
- 15 3.- La cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un inhibidor de xantina oxidorreductasa para usar en el tratamiento de la hiperuricemia y teofilina para usar en el tratamiento de al menos una segunda enfermedad de la reivindicación 1, en donde el paciente padece además al menos una tercera enfermedad, en donde la tercera enfermedad comprende gota, hipertensión, angina estable crónica, insuficiencia renal, nefrolitiasis, artritis gotosa aguda, artropatía gotosa crónica, gota tofácea, urolitiasis por ácido úrico, nefropatía por ácido úrico, enfermedad renal progresiva, y combinaciones de las mismas.
- 20 4.- Una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un inhibidor de xantina oxidorreductasa para usar en el tratamiento de al menos una primera enfermedad y teofilina para usar en el tratamiento de al menos una segunda enfermedad en un paciente que necesita dicho tratamiento, en donde la primera enfermedad es gota, prostatitis, enfermedad inflamatoria del intestino, prolongación del intervalo QT, infarto de miocardio, hipertrofia cardíaca, hipertensión, nefrolitiasis, insuficiencia renal, enfermedad renal crónica, síndrome metabólico, diabetes, nefropatía diabética, insuficiencia cardíaca congestiva o combinaciones de las mismas, y
- 25 en donde el al menos un inhibidor de xantina oxidorreductasa y la teofilina son para la administración concomitante, y
- 30 en donde (i) la administración del al menos un inhibidor de xantina oxidorreductasa al paciente no produce la toxicidad de la teofilina en el paciente; y (ii) la teofilina es para administrar en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 90% a aproximadamente 110% de una cantidad de dosificación de teofilina recomendada por el fabricante en ausencia de la administración de al menos un inhibidor de xantina oxidorreductasa, y
- 35 en donde el inhibidor de xantina oxidorreductasa es el ácido 2-[3-ciano-4-(2-metilpropoxi)fenil]-4-metiltiazol-5-carboxílico o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.
- 5.- La cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un inhibidor de xantina oxidorreductasa para usar en el tratamiento de al menos una primera enfermedad y teofilina para usar en el tratamiento de al menos una segunda enfermedad de la reivindicación 4, en donde la segunda enfermedad comprende enfermedad pulmonar obstructiva
- 40 crónica, asma, bronquitis aguda, bronquitis crónica, enfisema, apnea neonatal, bradicardia neonatal, y combinaciones de las mismas.
- 6.- La cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un inhibidor de xantina oxidorreductasa para usar en el tratamiento de al menos una primera enfermedad y teofilina para usar en el tratamiento de al menos una segunda enfermedad de la reivindicación 4, en donde el paciente padece además al menos una tercera enfermedad, en donde la tercera enfermedad comprende gota, hipertensión, angina estable crónica, insuficiencia renal, nefrolitiasis, artritis gotosa aguda, artropatía gotosa crónica, gota tofácea, urolitiasis por ácido úrico, nefropatía por ácido úrico, enfermedad renal progresiva, y combinaciones de las mismas.
- 45 7.- Una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un inhibidor de xantina oxidorreductasa para usar en el tratamiento de la hiperuricemia en un paciente que padece gota e hiperuricemia y teofilina para usar en el tratamiento de al menos una tercera enfermedad en el paciente que necesite dicho tratamiento,
- 50 en donde el al menos un inhibidor de xantina oxidorreductasa y la teofilina son para la administración concomitante, y en donde además (i) la administración del al menos un inhibidor de xantina oxidorreductasa al paciente no produce la toxicidad de la teofilina en dicho paciente; y (ii) la teofilina es para administrar en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 90% a aproximadamente 110% de una cantidad de dosificación de teofilina recomendada por el fabricante en ausencia de la administración de al menos un inhibidor de xantina oxidorreductasa, y
- 55

en donde el inhibidor de xantina oxidoreductasa es el ácido 2-[3-ciano-4-(2-metilpropoxi)fenil]-4-metiltiazol-5-carboxílico o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

- 5 8.- La cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un inhibidor de xantina oxidoreductasa para usar en el tratamiento de la hiperuricemia en un paciente que padece gota y teofilina para usar en el tratamiento de al menos una tercera enfermedad en el paciente de la reivindicación 7, en donde la tercera enfermedad comprende la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, asma, bronquitis aguda, bronquitis crónica, enfisema, apnea neonatal, bradicardia neonatal, y combinaciones de las mismas.
- 10 9.- La cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un inhibidor de xantina oxidoreductasa para usar en el tratamiento de la hiperuricemia en un paciente que padece gota y teofilina para usar en el tratamiento de al menos una tercera enfermedad en el paciente de la reivindicación 7, en donde el paciente padece además al menos una cuarta enfermedad, en donde la cuarta enfermedad es hipertensión, angina estable crónica, insuficiencia renal, nefrolitiasis, artritis gotosa aguda, artropatía gotosa crónica, gota tofácea, urolitiasis por ácido úrico, nefropatía por ácido úrico, enfermedad renal progresiva, y combinaciones de las mismas.
- 15 10.- La cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un inhibidor de xantina oxidoreductasa para usar en el tratamiento de la hiperuricemia en un paciente que padece gota y teofilina para usar en el tratamiento de al menos una tercera enfermedad en el paciente de la reivindicación 7, en donde el tratamiento del paciente que padece gota e hiperuricemia y la al menos una tercera enfermedad, se inicia con teofilina simultáneamente con el inhibidor de xantina oxidoreductasa, o posteriormente al inicio del tratamiento con el inhibidor de xantina oxidoreductasa.
- 20 11.- La cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un inhibidor de xantina oxidoreductasa para usar en el tratamiento de la hiperuricemia en un paciente que padece gota y teofilina para usar en el tratamiento de al menos una tercera enfermedad en el paciente de la reivindicación 7, en donde al paciente que padece gota e hiperuricemia y la al menos una tercera enfermedad, se le administra teofilina antes del inicio del tratamiento con el inhibidor de xantina oxidoreductasa.

Fig. 1

