

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 614 914**

51 Int. Cl.:

C07D 249/12 (2006.01)

A61K 31/4196 (2006.01)

A61P 9/00 (2006.01)

A61K 31/426 (2006.01)

A61K 31/522 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **28.12.2011** **PCT/US2011/067657**

87 Fecha y número de publicación internacional: **05.07.2012** **WO2012092395**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.12.2011** **E 11853861 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.12.2016** **EP 2658846**

54 Título: **Formas polimórficas de ácido 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acético y usos de las mismas**

30 Prioridad:

30.12.2010 US 201061428660 P

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

02.06.2017

73 Titular/es:

ARDEA BIOSCIENCES, INC. (100.0%)
4939 Directors Place
San Diego, CA 92121, US

72 Inventor/es:

GALVIN, GABRIEL;
TREIBER, LASZLO R.;
ZAMANSKY, IRINA y
GIRARDET, JEAN-LUC

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 614 914 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

Formas polimórficas de ácido 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acético y usos de las mismas.

Referencia cruzada

- 5 Esta solicitud reivindica prioridad para la Solicitud Provisional de Patente de EE.UU. N° 61/428.660, presentada el 30 de diciembre de 2.010, que se incorpora en la presente memoria como referencia en su totalidad.

Campo de la invención

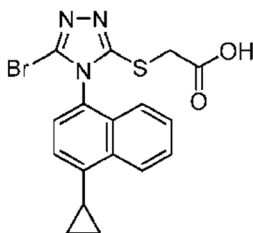
Se describen en la presente memoria formas polimórficas de ácido 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acético, que se sabe que disminuye los niveles de ácido úrico.

10 Antecedentes de la invención

La gota se asocia a niveles elevados de ácido úrico que cristaliza y se deposita en las articulaciones, tendones y tejidos circundantes. La gota se caracteriza por ataques recurrentes de articulaciones rojas, blandas, calientes y/o hinchadas. Se puede hacer referencia a los siguientes documentos: Patente de EE.UU. 2010/056464, Patente de EE.UU. 2009/197825, Patente Internacional WO 2009/070740 y Patente europea EP2521716.

15 Sumario de la invención

Se describen en la presente memoria polimorfos cristalinos de ácido 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acético:



- 20 En un aspecto se describen en la presente memoria polimorfos cristalinos de ácido 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acético caracterizado por picos a 10,32, 18,84 y 20,75°2θ±0,1°2θ. En otros aspectos, dicho polimorfo cristalino se caracteriza además por al menos dos picos más a 6,80, 21,54, 24,97, 25,53, 27,28 y 27,60°2θ ± 0,1°2θ. En otros aspectos más, el polimorfo cristalino presenta un patrón de difracción de rayos X de polvo sustancialmente igual que el patrón de difracción de rayos X de polvo mostrado en la FIGURA 1.
- 25 En otros aspectos más, el polimorfo cristalino presenta un patrón de difracción de rayos X de polvo sustancialmente igual que el patrón de difracción de rayos X de polvo mostrado en la FIGURA 2. En un aspecto relacionado se describen en la presente memoria polimorfos cristalinos de ácido 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acético, caracterizados por un comienzo de punto endotérmico a aproximadamente 151°C, cuando se determina por calorimetría diferencial de barrido. En un aspecto más, el polimorfo cristalino está caracterizado por un patrón de calorimetría diferencial de barrido sustancialmente igual que el patrón de calorimetría diferencial de barrido mostrado en la FIGURA 3. En otro aspecto relacionado descrito en la presente memoria, está la forma 1 polimorfa cristalina de ácido 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acético. También se describen en la presente memoria formas polimórficas cristalinas de ácido 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acético preparadas por un método que comprende la etapa de cristalizar ácido 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acético amorfo de una mezcla de agua y ácido acético. En un aspecto
- 35 relacionado descrito en la presente memoria, son composiciones farmacéuticas sólidas que comprenden una cantidad eficaz del polimorfo cristalino caracterizado por los patrones de difracción ya mencionados, una cantidad eficaz del polimorfo cristalino caracterizado por los patrones de calorimetría diferencial de barrido ya mencionados o una cantidad eficaz de la forma 1 polimorfa cristalina, como un principio activo y al menos un excipiente o portador.
- 40 En una realización, se describen en la presente memoria polimorfos cristalinos de ácido 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acético caracterizados por picos a 10,46, 18,76 y 19,83 °2θ±0,1°2θ. En otras realizaciones, dicho polimorfo cristalino se caracteriza además por al menos un pico más a 18,21 ó 23,08°2θ ± 0,1°2θ. En otras realizaciones más, el polimorfo cristalino presenta un patrón de difracción de rayos X de polvo sustancialmente igual que el patrón de difracción de rayos X de polvo mostrado en la FIGURA 5. En otras
- 45 realizaciones más, el polimorfo cristalino presenta un patrón de difracción de rayos X de polvo sustancialmente igual que el patrón de difracción de rayos X de polvo mostrado en la FIGURA 6. En un aspecto relacionado se describen en la presente memoria polimorfos cristalinos de ácido 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acético, caracterizado por un comienzo de punto endotérmico a aproximadamente 175°C, cuando se determina por calorimetría diferencial de barrido. En una realización más, el polimorfo cristalino está caracterizado por un

patrón de calorimetría diferencial de barrido sustancialmente igual que el patrón de calorimetría diferencial de barrido mostrado en la FIGURA 8. En otro aspecto relacionado se describe en la presente memoria la forma 2 polimorfa cristalina de ácido 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acético. También se describen en la presente memoria formas polimórficas cristalinas de ácido 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acético preparado por un método que comprende la etapa de cristalizar ácido 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acético amorfo de una mezcla de agua y acetato de etilo. En un aspecto relacionado se describen en la presente memoria composiciones farmacéuticas sólidas que comprenden una cantidad eficaz del polimorfo cristalino caracterizado por los patrones de difracción ya mencionados, una cantidad eficaz del polimorfo cristalino caracterizado por los patrones de calorimetría diferencial de barrido ya mencionados o una cantidad eficaz de la forma 2 polimorfa cristalina, como un principio activo y al menos un excipiente o portador. También se describe en la presente memoria la forma 2 polimorfa cristalina para uso en métodos para tratar o evitar hiperuricemia o una enfermedad causada por niveles elevados de ácido úrico, que comprenden administrar una cantidad eficaz del polimorfo cristalino caracterizado por los patrones de difracción ya mencionados, una cantidad eficaz del polimorfo cristalino caracterizado por los patrones de calorimetría diferencial de barrido ya mencionados o una cantidad eficaz de la forma 2 polimorfa cristalina. También se describe en la presente memoria la forma 2 polimorfa cristalina para uso en métodos para tratar o evitar la gota, que comprenden administrar una cantidad eficaz del polimorfo cristalino caracterizado por los patrones de difracción ya mencionados, una cantidad eficaz del polimorfo cristalino caracterizado por los patrones de calorimetría diferencial de barrido ya mencionados o una cantidad eficaz de la forma 2 polimorfa cristalina.

También se describen en la presente memoria composiciones farmacéuticas sólidas que comprenden una cantidad eficaz de al menos dos de las formas polimorfas cristalinas ya mencionadas de ácido 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acético y al menos un excipiente o portador.

Breve descripción de los dibujos

Las nuevas características de la invención se explican con particularidad en las reivindicaciones adjuntas. Se obtendrá un mejor entendimiento de las características y ventajas de la presente invención por referencia a la siguiente descripción detallada que explica realizaciones ilustrativas, en las que se utilizan los principios de la invención, y los dibujos adjuntos de los cuales:

La FIGURA 1 representa un patrón de difracción de rayos X de polvo ilustrativo de la Forma 1 polimorfa (Datos sin procesar).

La FIGURA 2 representa un patrón de difracción de rayos X de polvo ilustrativo de la Forma 1 polimorfa (Fondo sustraído y $K\alpha_2$ eliminada).

La FIGURA 3 representa un patrón de calorimetría diferencial de barrido ilustrativo de la Forma 1 polimorfa.

La FIGURA 4 representa análisis termogravimétricos ilustrativos (a) Rep 1 y (b) Rep 2 de la forma 1 polimorfa.

La FIGURA 5 representa un patrón de difracción de rayos X de polvo ilustrativo de la Forma 2 polimorfa (Datos sin procesar).

La FIGURA 6 representa un patrón de difracción de rayos X de polvo ilustrativo de la Forma 2 polimorfa (Fondo sustraído y $K\alpha_2$ eliminada).

La FIGURA 7 representa una superposición ilustrativa de patrones de difracción de rayos X de polvo de la Forma 1 polimorfa (inferior) y forma 2 (superior).

La FIGURA 8 representa un patrón de calorimetría diferencial de barrido ilustrativo de la Forma 2 polimorfa.

La FIGURA 9 representa un espectro RMN de ^1H (DMSO- d_6) ilustrativo de la Forma 2 polimorfa.

La FIGURA 10 representa una traza HPLC ilustrativa de la Forma 2 polimorfa.

La FIGURA 11 representa una traza de análisis termogravimétrico ilustrativa de la Forma 2 polimorfa.

La FIGURA 12 representa un estudio de sorción gravimétrica de vapor ilustrativa de la Forma 1 y 2 polimorfa.

Descripción detallada de la invención

Mientras se han mostrado y descrito en la presente memoria algunas realizaciones de la presente invención, será obvio para los expertos en la materia que dichas realizaciones se proporcionan como ejemplo solamente. Existirán numerosas variaciones, cambios y sustituciones para los expertos en la materia sin apartarse de la invención. Se debería entender que se emplean varias alternativas a las realizaciones descritas en la presente memoria, en algunas circunstancias, en la práctica de la invención. Se desea que las siguientes reivindicaciones definan el

alcance de la invención y que estén cubiertos así los métodos y estructuras dentro del alcance de estas reivindicaciones y sus equivalentes.

Los títulos de sección usados en la presente memoria son sólo para fines de organización y no se deben interpretar como limitantes de la materia descrita. Todos los documentos, o porciones de los documentos, citados en la solicitud incluyendo, sin limitación, patentes, solicitudes de patente, artículos, libros, manuales y tratados se incorporan expresamente por la presente como referencia en su totalidad para cualquier fin.

La presente invención se refiere a formas polimórficas de ácido 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acético, que se sabe que disminuye los niveles de ácido úrico.

El término "forma 1 polimorfa" se refiere a una forma cristalina de ácido 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acético que presenta un patrón de difracción de polvo de rayos X sustancialmente igual que el mostrado en la FIGURA 1 y/o FIGURA 2 y/o un perfil de calorimetría diferencial de barrido sustancialmente igual que el mostrado en la FIGURA 3.

El término "forma 2 polimorfa" se refiere a una forma cristalina de ácido 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acético que presenta un patrón de difracción de polvo de rayos X sustancialmente igual que el mostrado en la FIGURA 5 y/o FIGURA 6 y/o un perfil de calorimetría diferencial de barrido sustancialmente igual que el mostrado en la FIGURA 8.

La presente invención también se refiere a composiciones farmacéuticas sólidas, que comprenden, como un principio activo, una cantidad eficaz de ácido 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acético, como la forma 1 polimorfa cristalina, la forma 2 polimorfa cristalina o una combinación de las mismas.

También se describen procedimientos para la preparación de las formas 1 y 2 polimorfas cristalinas.

Ácido 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acético.

Se describen en la presente memoria formas polimorfas de ácido 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acético que se sabe que disminuye los niveles de ácido úrico. Se describe ácido 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acético y compuestos relacionados en las publicaciones de solicitud de patente de EE.UU. 2008-0176850, patente de EE.UU. 2009-0197825, patente de EE.UU. 2010-0056464, patente de EE.UU. 2010-0056465, patente de EE.UU. 2010-0069645 y patente de EE.UU. 2010-0081827.

Forma 1 polimorfa

En un aspecto, la forma 1 polimorfa de 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acetato presenta un patrón de difracción de polvo de rayos X caracterizado por el patrón de difracción resumido en la Tabla 1A o Tabla 1B. En algunos aspectos, se describe en la presente memoria un polimorfo de 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acetato que comprende al menos 3 picos de ($\pm 0,1^\circ 2\theta$) de la Tabla 1A o 1B. En algunos aspectos, se describe en la presente memoria un polimorfo de 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acetato que comprende al menos 4 picos de ($\pm 0,1^\circ 2\theta$) de la Tabla 1A o 1B, al menos 5 picos de ($\pm 0,1^\circ 2\theta$) de la Tabla 1A o 1B, al menos 6 picos de ($\pm 0,1^\circ 2\theta$) de la Tabla 1A o 1B, al menos 8 picos de ($\pm 0,1^\circ 2\theta$) de la Tabla 1A o 1B, al menos 10 picos de ($\pm 0,1^\circ 2\theta$) de la Tabla 1A, al menos 15 picos de ($\pm 0,1^\circ 2\theta$) de la Tabla 1A, al menos 20 picos de ($\pm 0,1^\circ 2\theta$) de la Tabla 1A, al menos 25 picos de ($\pm 0,1^\circ 2\theta$) de la Tabla 1A o al menos 30 picos de ($\pm 0,1^\circ 2\theta$) de la Tabla 1A.

TABLA 1A

forma 1		
$^\circ 2\theta$	<i>d</i> espacio (Å)	Intensidad (%)
10,32	8,562	100
18,84	4,706	32,7
20,75	4,277	23,2
27,28	3,266	13,6
27,60	3,229	11
21,54	4,123	10,4
25,53	3,487	9,8
6,80	12,989	9,4
24,97	3,563	9,1
28,43	3,137	8,4
19,98	4,441	6,9

TABLA 1B

forma 1		
$^\circ 2\theta$	<i>d</i> espacio (Å)	Intensidad (%)
10,32	8,562	100
18,84	4,706	32,7
20,75	4,277	23,2
27,28	3,266	13,6

29,35	3,040	6,7
15,88	5,577	5,4
23,13	3,842	4,8
26,34	3,381	4,8
18,56	4,777	4,1

En un aspecto descrito en la presente memoria, la forma 1 polimorfa de 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acetato está caracterizada por picos de patrón de difracción de polvo de rayos X a 10,32, 18,84 y 20,75 °2 θ ±0,1°2 θ . En otros aspectos, la forma 1 polimorfa se caracteriza además por al menos un pico que aparece a 6,80, 21,54, 24,97, 25,53, 27,28 y 27,60 °2 θ ±0,1°2 θ . En otros aspectos, la forma 1 polimorfa se caracteriza además por al menos dos picos que aparecen a 6,80, 21,54, 24,97, 25,53, 27,28 y 27,60 °2 θ ±0,1°2 θ . En incluso otros aspectos más, el polimorfo presenta un patrón de difracción de polvo de rayos X sustancialmente igual que el patrón de difracción de polvo de rayos X mostrado en la FIGURA 1.

Forma 2 polimorfa

En una realización, la forma 2 polimorfa de 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acetato presenta un patrón de difracción de polvo de rayos X caracterizado por el patrón de difracción resumido en la Tabla 2A o Tabla 2B. En algunas realizaciones, se proporciona en la presente memoria un polimorfo de 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acetato que comprende al menos 3 picos de (±0,1°2 θ) de la Tabla 2A o 2B. En algunas realizaciones, se proporciona en la presente memoria un polimorfo de 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acetato que comprende al menos 4 picos de (±0,1°2 θ) de la Tabla 2A o 2B, al menos 5 picos de (±0,1°2 θ) de la Tabla 2A o 2B, al menos 6 picos de (±0,1°2 θ) de la Tabla 2A o 2B, al menos 8 picos de (±0,1°2 θ) de la Tabla 2A o 2B, al menos 10 picos de (±0,1°2 θ) de la Tabla 2A, al menos 15 picos de (±0,1°2 θ) de la Tabla 2A, al menos 20 picos de (±0,1°2 θ) de la Tabla 2A, al menos 25 picos de (±0,1°2 θ) de la Tabla 2A o al menos 30 picos de (±0,1°2 θ) de la Tabla 2A.

TABLA 2A

forma 2 Observada		
°2 θ	d espacio (Å)	Intensidad (%)
7,97	11,086	13,8
9,66	9,148	26,1
10,46	8,449	83,8
11,96	7,394	41,3
12,55	7,046	16,7
12,94	6,836	15,7
13,82	6,402	41,6
16,19	5,471	49,8
18,21	4,867	74,0
18,76	4,727	81,4
19,02	4,662	35,6
19,51	4,548	15,9
19,83	4,474	100,0
20,40	4,349	13,4
21,36	4,157	12,3
22,50	3,948	36,7
22,88	3,884	30,6
23,08	3,850	56,1
24,01	3,704	42,1
25,15	3,539	35,2
25,46	3,496	20,5
26,06	3,417	13,4
26,51	3,360	35,7
27,97	3,187	26,8

TABLA 2B

forma 2 Representativa		
°2 θ	d espacio (Å)	Intensidad (%)
19,83	4,474	100,0
10,46	8,449	83,8
18,76	4,727	81,4
18,21	4,867	74,0
23,08	3,850	56,1

29,93	2,983	37,0
30,42	2,936	12,4
31,77	2,814	17,1
32,35	2,765	38,2
34,26	2,615	12,8
38,01	2,366	16,5
38,88	2,314	10,0

En una realización proporcionada en la presente memoria, la forma 2 polimorfa de 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acetato está caracterizada por picos de patrón de difracción de polvo de rayos X a 10,46, 18,76 y 19,83 °2 θ ±0,1°2 θ . En otras realizaciones, la forma 2 polimorfa se caracteriza además por al menos un pico que aparece a 18,21 ó 23,08 °2 θ ±0,1°2 θ . En otras realizaciones, la forma 2 polimorfa se caracteriza además por dos picos que aparecen a 18,21 ó 23,08 °2 θ ±0,1°2 θ . En incluso otras realizaciones más, la forma 2 polimorfa presenta un patrón de difracción de polvo de rayos X sustancialmente igual que el patrón de difracción de polvo de rayos X mostrado en la FIGURA 5.

En algunos casos, se encontró que los polimorfos cristalinos de 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acetato presentaban estabilidad aumentada en comparación con la forma de estado sólido, amorfa, del ácido carboxílico. En algunos casos, la estabilidad mejorada de los polimorfos cristalinos de 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acetato proporciona la preparación de formas farmacéuticas que muestran variabilidad reducida en la dosis presente en una forma farmacéutica determinada, reducción en presencia de impurezas en el producto farmacéutico final y una semivida mejorada de las formas farmacéuticas formuladas cuando se compara con la forma farmacéutica preparada con la forma de estado sólido, amorfa, del ácido carboxílico. En algunas realizaciones, un polimorfo descrito en la presente memoria (por ej., Forma 1 o Forma 2) no muestra degradación (por ej., menor que 0,01%, menor que 0,1%, menor que 0,5% en peso) durante al menos 3 meses en condiciones aceleradas (por ej., 40°C-75% de HR), durante al menos 4 meses en condiciones aceleradas (por ej., 40°C-75% de HR), durante al menos 5 meses en condiciones aceleradas (por ej., 40°C-75% de HR), durante al menos 6 meses en condiciones aceleradas (por ej., 40°C-75% de HR), durante al menos 9 meses en condiciones aceleradas (por ej., 40°C-75% de HR), durante al menos 12 meses en condiciones aceleradas (por ej., 40°C-75% de HR) y/o (ii) durante al menos 12 meses en condiciones a largo plazo (por ej., 25°C-60% de HR), durante al menos 18 meses en condiciones a largo plazo (por ej., 25°C-60% de HR), durante al menos 24 meses en condiciones a largo plazo (por ej., 25°C-60% de HR).

Adicionalmente, en algunos casos, se encontró que los polimorfos cristalinos de 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acetato presentan higroscopicidad disminuida comparado con otras formas de estado sólido cuando se determina por estudios de sorción gravimétrica de vapor (GVS, por sus siglas en inglés). La FIGURA 12 ilustra un estudio de GVS de forma 1 y forma 2. Se encontró que la forma 1 adsorbía <0,2% p/p a humedad alta y se encontró que la forma 2 adsorbía <0,1% p/p a humedad alta. Esta propiedad de higroscopicidad disminuida ayuda enormemente en la preparación de formas farmacéuticas sólidas.

Mezcla con formas de estado sólido amorfas.

En algunas realizaciones, cualquiera de los polimorfos descritos en la presente memoria (por ej., Forma 1) comprende opcionalmente (o está entremezclado o en asociación con) una cierta cantidad de 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acetato, amorfo. En algunas realizaciones, el componente amorfo del polimorfo (por ej., Forma 1) o combinación de polimorfos comprende menos de 50% en peso del polimorfo o combinación de polimorfos, menos de 25% en peso del polimorfo o combinación de polimorfos, menos de 15% en peso del polimorfo o combinación de polimorfos, menos de 10% en peso del polimorfo o combinación de polimorfos o menos de 5% en peso del polimorfo o combinación de polimorfos.

Tamaño de partícula

En algunas realizaciones, se proporciona en la presente memoria una partícula polimorfa de 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acetato (por ej., cristalina o que comprende un componente cristalino). En algunas realizaciones, se proporciona en la presente memoria un polimorfo de 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acetato (por ej., cristalino o que comprende un componente cristalino) con un tamaño de partícula de aproximadamente 5-50 micrómetros. En algunas realizaciones, el tamaño medio de partícula es al menos 10 micrómetros, 15-50 micrómetros, 15-35 micrómetros, 35-45 micrómetros, 35-40 micrómetros, aproximadamente 40 micrómetros o similares. En algunas realizaciones, las partículas de 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acetato (por ej., cristalinas o que comprenden un componente cristalino, tal como un polimorfo de la Forma 1) con un diámetro medio mayor que 5 ó 10 micrómetros, presentan parámetros de estabilidad mejorados comparado con diámetros menores.

El ácido úrico es el resultado de la oxidación de xantina. Los trastornos del metabolismo del ácido úrico incluyen, pero no se limitan a, policitemia, metaplasia mieloide, gota, ataque de gota recurrente, artritis gotosa, hiperuricemia,

hipertensión, enfermedad cardiovascular, cardiopatía coronaria, síndrome de Lesch-Nyhan, síndrome de Kelley-Seegmiller, enfermedad renal, cálculos renales, fallo renal, inflamación de las articulaciones, artritis, urolitiasis, plumbismo, hiperparatiroidismo, psoriasis o sarcoidosis.

Definiciones

- 5 El término "sujeto", como se usa en la presente memoria con referencia a individuos que padecen un trastorno y similar, incluye mamíferos y no mamíferos. En una realización de los métodos y composiciones proporcionados en la presente memoria, el mamífero es un ser humano.

Los términos "cantidad eficaz", "cantidad terapéuticamente eficaz" o "cantidad farmacéuticamente eficaz" como se usan en la presente memoria, se refieren a una cantidad de al menos un agente o compuesto que se administra que es suficiente para tratar o evitar la enfermedad o afección particular. El resultado es la reducción y/o alivio de los signos, síntomas o causas de una enfermedad o cualquier otra alteración deseada de un sistema biológico. Por ejemplo, una "cantidad eficaz" para usos terapéuticos es la cantidad de la composición que comprende un compuesto como se describe en la presente memoria requerido para proporcionar una disminución clínicamente significativa en una enfermedad. Una cantidad "eficaz" apropiada en cualquier caso individual se determina usando técnicas tales como un estudio de escalado de la dosis.

El término "sustancialmente igual que" como se usa en la presente memoria, se refiere a un patrón de difracción de rayos x de polvo o patrón de calorimetría diferencial de barrido que no es idéntico a los representados en la presente memoria, pero que se encuentra dentro de los límites de error experimental, cuando es considerado por un experto en la materia.

20 Modulación de la actividad de URAT-1.

También se describe en la presente memoria la forma 2 polimorfa cristalina para uso en métodos para modular la actividad de URAT-1 poniendo en contacto URAT-1 con una cantidad de una forma polimórfica de ácido 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acético, como se describe en la presente memoria, suficiente para modular la actividad de URAT-1. El término "modular" se refiere a inhibir o activar la actividad de URAT-1. En algunos aspectos, se describe en la presente memoria la forma 2 polimorfa cristalina para uso en métodos para inhibir la actividad de URAT-1 poniendo en contacto URAT-1 con una cantidad de una forma polimórfica de ácido 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acético, como se describe en la presente memoria, suficiente para inhibir la actividad de URAT-1. En algunos aspectos, se describe en la presente memoria la forma 2 polimorfa cristalina para uso en métodos para inhibir la actividad de URAT-1 en una disolución poniendo en contacto dicha disolución con una cantidad de una forma polimórfica de ácido 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acético, como se describe en la presente memoria suficiente para inhibir la actividad de URAT-1 en dicha disolución. En algunos aspectos, se describe en la presente memoria la forma 2 polimorfa cristalina para uso en métodos para inhibir la actividad de URAT-1 en una célula poniendo en contacto dicha célula con una cantidad de una forma polimórfica de ácido 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acético, como se describe en la presente memoria, suficiente para inhibir la actividad de URAT-1 en dicha célula. En algunos aspectos, se describe en la presente memoria la forma 2 polimorfa cristalina para uso en métodos para inhibir la actividad de URAT-1 en un tejido poniendo en contacto dicho tejido con una cantidad de una forma polimórfica de ácido 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acético, como se describe en la presente memoria, suficiente para inhibir la actividad de URAT-1 en dicho tejido. En algunos aspectos, se describe en la presente memoria la forma 2 polimorfa cristalina para uso en métodos para inhibir la actividad de URAT-1 en sangre poniendo en contacto la sangre con una cantidad de una forma polimórfica de ácido 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acético, como se describe en la presente memoria, suficiente para inhibir la actividad de URAT-1 en sangre. En algunos aspectos, se describe en la presente memoria la forma 2 polimorfa cristalina para uso en métodos para inhibir la actividad de URAT-1 en plasma poniendo en contacto el plasma con una cantidad de una forma polimórfica de ácido 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acético, como se describe en la presente memoria, suficiente para inhibir la actividad de URAT-1 en plasma. En algunos aspectos, se describe en la presente memoria la forma 2 polimorfa cristalina para uso en métodos para inhibir la actividad de URAT-1 en un animal poniendo en contacto dicho animal con una cantidad de una forma polimórfica de ácido 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acético, como se describe en la presente memoria suficiente para inhibir la actividad de URAT-1 en dicho animal. En algunos aspectos, se describe en la presente memoria la forma 2 polimorfa cristalina para uso en métodos para inhibir la actividad de URAT-1 en un mamífero poniendo en contacto dicho mamífero con una cantidad de una forma polimórfica de ácido 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acético, como se describe en la presente memoria suficiente para inhibir la actividad de URAT-1 en dicho mamífero. En algunos aspectos, se describe en la presente memoria la forma 2 polimorfa cristalina para uso en métodos para inhibir la actividad de URAT-1 en un ser humano poniendo en contacto dicho ser humano con una cantidad de una forma polimórfica de ácido 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acético, como se describe en la presente memoria, suficiente para inhibir la actividad de URAT-1 en dicho ser humano.

Composiciones farmacéuticas

Se describen en la presente memoria composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad eficaz de una forma polimórfica de ácido 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acético, como se describe en la presente memoria. En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas comprenden una cantidad eficaz de una forma polimórfica de ácido 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acético, como se describe en la presente memoria y al menos un portador farmacéuticamente aceptable. En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas comprenden una cantidad eficaz de forma 1 polimórfica, como se describe en la presente memoria y al menos un portador farmacéuticamente aceptable. En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas comprenden una cantidad eficaz de forma 2 polimórfica, como se describe en la presente memoria y al menos un portador farmacéuticamente aceptable. En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas comprenden una cantidad eficaz de una asociación de forma 1 y forma 2 polimórficas, como se describe en la presente memoria y al menos un portador farmacéuticamente aceptable. En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas son para el tratamiento de trastornos. En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas son para el tratamiento de trastornos en un mamífero. En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas son para el tratamiento de trastornos en un ser humano. En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas son para el tratamiento o profilaxis de trastornos de metabolismo de ácido úrico. En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas son para el tratamiento o profilaxis de hiperuricemia. En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas son para el tratamiento o profilaxis de la gota.

Modos de administración, formulaciones y formas farmacéuticas.

Se describen en la presente memoria composiciones farmacéuticas que comprenden una forma polimórfica de ácido 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acético, como se describe en la presente memoria. El compuesto, formulaciones de compuestos y composiciones descritos en la presente memoria son administrados solos o en asociación con, portadores, excipientes o diluyentes farmacéuticamente aceptables en una composición farmacéutica, según la práctica farmacéutica habitual. La administración se efectúa por cualquier método que permita el suministro de los compuestos al sitio de acción. Estos métodos incluyen, aunque no se limitan a, suministro por vías enterales (incluyendo sonda de alimentación oral, gástrica o duodenal, supositorio rectal y enema rectal), vías parenterales (inyección o infusión, incluyendo intraarterial, intracardiaca, intradérmica, intraduodenal, intramedular, intramuscular, intraósea, intraperitoneal, intratecal, intravascular, intravenosa, intravítrea, epidural y subcutánea), administración por inhalación, transdérmica, transmucosal, sublingual, bucal y tópica (incluyendo epicutánea, dérmica, enema, gotas oculares, gotas para los oídos, intranasal, vaginal), aunque la vía más adecuada depende de, por ejemplo, la afección y el trastorno del receptor. Los expertos en la materia estarán familiarizados con las técnicas de administración que se pueden emplear con los compuestos, formulaciones de los compuestos, composiciones y métodos descritos en la presente memoria. Como ejemplo sólo, los compuestos, formulaciones de compuestos y composiciones descritos en la presente memoria, en algunas realizaciones, son administrados de manera local al área con necesidad de tratamiento, por ejemplo, por infusión local durante cirugía, aplicación tópica tal como cremas o pomadas, inyección, catéter o implante, preparado dicho implante por ejemplo fuera de un material poroso, no poroso o gelatinoso, incluyendo membranas, tales como membranas sialásticas o fibras. La administración es, en algunas realizaciones, por inyección directa en el sitio de un tejido u órgano deseado.

Las composiciones farmacéuticas se describen en la presente memoria, por ejemplo, en una forma adecuada para administración oral como un comprimido, cápsula, píldora, polvo, formulaciones de liberación prolongada, disolución, suspensión, para inyección parenteral como una disolución, suspensión o emulsión, estéril, para administración tópica como una pomada o crema o para administración rectal como un supositorio. La composición farmacéutica está, en algunas realizaciones, en formas farmacéuticas unitarias adecuadas para administración única de dosis precisas. Las composiciones farmacéuticas incluyen un compuesto o formulación de compuestos como se describe en la presente memoria como un principio activo y un portador o excipiente farmacéutico convencional. En algunas realizaciones, estas composiciones incluyen otros agentes medicinales o farmacéuticos adicionales, portadores, adyuvantes, etc.

Las composiciones farmacéuticas se presentan convenientemente en forma farmacéutica unitaria. En algunas realizaciones, se preparan con una cantidad específica de compuesto activo por cualquiera de los métodos conocidos o evidentes para los expertos en las técnicas farmacéuticas.

Dosis

La cantidad de composiciones farmacéuticas administradas dependerá en primer lugar del mamífero que se esté tratando. En los casos en los que se administran composiciones farmacéuticas a un sujeto humano, la dosis diaria será determinada normalmente por el médico que lo prescribe variando la dosis en general de acuerdo con la edad, sexo, dieta, peso, salud general y respuesta del paciente individual, la importancia de los síntomas del paciente, la indicación o afección precisa que se esté tratando, la importancia de la indicación o afección que se esté tratando, tiempo de administración, vía de administración, la disposición de la composición, velocidad de excreción, asociación de fármacos y la discreción del médico que lo prescribe. También, la vía de administración varía dependiendo de la afección y su importancia. La composición farmacéutica está, en algunas realizaciones, en forma farmacéutica unitaria. En dicha forma, la preparación se subdivide en dosis unitarias que contienen cantidades apropiadas del componente activo, por ej., una cantidad eficaz para conseguir el fin deseado. La determinación de la dosis apropiada para una situación particular está dentro del alcance del experto en la materia. Por conveniencia, en

algunas realizaciones, la dosis diaria total se divide y se administra en porciones durante el día si se desea. La cantidad y frecuencia de administración se regularán según el criterio del médico relacionado considerando tales factores, como se describió anteriormente. Así, la cantidad de composición farmacéutica para administrar es variable dependiendo de las circunstancias. La administración tiene lugar en una cantidad de entre aproximadamente 0,001 mg/kg de peso corporal a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal al día (administrado en dosis únicas o divididas) o al menos aproximadamente 0,1 mg/kg de peso corporal al día. Una dosis terapéutica particular incluye, en algunas realizaciones, de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 7.000 mg de compuesto o, de aproximadamente 0,05 mg a aproximadamente 2.500 mg. La cantidad de compuesto activo en una dosis unitaria de preparación, en algunas realizaciones, se varía o ajusta de aproximadamente 0,1 mg a 1.000 mg, de aproximadamente 1 mg a 300 mg o 10 mg a 200 mg, según la aplicación particular. En algunos casos, la dosis terapéutica particular es aproximadamente 200 mg, aproximadamente 300 mg, aproximadamente 400 mg, aproximadamente 500 mg, aproximadamente 600 mg, aproximadamente 700 mg o aproximadamente 800 mg. En algunos casos, los niveles de la dosis por debajo del límite inferior del intervalo mencionado son más que adecuados, mientras que en otros casos se emplean dosis incluso mayores sin producir ningún efecto secundario perjudicial, por ej., dividiendo dichas dosis mayores en varias dosis pequeñas para administración durante todo el día. En aplicaciones combinadas en las que el compuesto no es el único tratamiento, es posible administrar cantidades menores de compuesto y aún presentar efecto terapéutico o profiláctico.

Tratamientos asociados

Los compuestos y las formulaciones de compuestos descritos en la presente memoria son administrados como un tratamiento único o en asociación con otro tratamiento o tratamientos.

Como ejemplo sólo, si uno de los efectos secundarios experimentados por un paciente cuando recibe un compuesto o formulación de compuestos como se describe en la presente memoria es hipertensión, entonces puede ser apropiado administrar un antihipertensor en asociación con el compuesto. O, como ejemplo sólo, la eficacia terapéutica de un compuesto o formulación de compuestos como se describe en la presente memoria puede ser mejorada por administración de un adyuvante (es decir, por sí mismo el adyuvante puede presentar sólo un beneficio terapéutico mínimo, pero en asociación con otro agente terapéutico, se mejora el beneficio terapéutico total para el paciente). O, como ejemplo sólo, el beneficio experimentado por un paciente puede aumentarse por administración de un compuesto o formulación de compuestos como se describe en la presente memoria con otro agente terapéutico (que también incluye un régimen terapéutico) que también presenta beneficio terapéutico. Sin tener en cuenta la enfermedad, trastorno o afección que se esté tratando, el beneficio total experimentado por el paciente puede ser simplemente aditivo de los dos agentes terapéuticos o el paciente puede experimentar un beneficio sinérgico.

En los casos en los que se administren los compuestos o formulaciones de compuestos como se describe en la presente memoria con otros agentes terapéuticos, no es necesario que se administren en la misma composición farmacéutica que otros agentes terapéuticos y pueden administrarse, debido a las diferentes características físicas y químicas, por una vía diferente. Por ejemplo, el compuesto o la formulación de compuestos como se describe en la presente memoria se pueden administrar por vía oral para generar y mantener buenos niveles en sangre de los mismos, mientras que el otro agente terapéutico se puede administrar por vía intravenosa. La determinación del modo de administración y la conveniencia de administración, en el caso de que sea posible, en la misma composición farmacéutica, forma parte del conocimiento del médico. La administración inicial puede realizarse según protocolos establecidos conocidos en la técnica y después, basándose en los efectos observados, la dosis, los modos de administración y los tiempos administración pueden ser modificados por el médico.

Los compuestos, las formulaciones de compuestos y las composiciones, descritos en la presente memoria (y en el caso de que sea apropiado otro agente quimioterapéutico) pueden administrarse conjuntamente (por ejemplo, de manera simultánea, esencialmente de manera simultánea o en el mismo protocolo de tratamiento) de manera secuencial o por separado, dependiendo de la naturaleza de la enfermedad, la afección del paciente y la elección real de otro agente quimioterapéutico que se tenga que administrar. Para aplicaciones y usos combinados, no se requiere que los compuestos, las formulaciones de compuestos y las composiciones, descritos en la presente memoria y el agente quimioterapéutico se administren de manera simultánea o esencialmente de manera simultánea. Así, los compuestos, las formulaciones de compuestos y las composiciones, como se describen en la presente memoria se pueden administrar primero seguido por la administración del agente quimioterapéutico o el agente quimioterapéutico se puede administrar primero seguido por la administración de los compuestos, formulaciones de compuestos y composiciones como se describe en la presente memoria. Esta administración alternativa puede repetirse durante un único protocolo de tratamiento. La determinación del orden de administración y el número de repeticiones de administración de cada agente terapéutico durante un protocolo de tratamiento, forma parte del conocimiento del médico después de la evaluación de la enfermedad que se esté tratando y la afección del paciente. Por ejemplo, el agente quimioterapéutico se puede administrar primero, especialmente si es un agente citotóxico y después se continúa el tratamiento con la administración de los compuestos, formulaciones de compuestos y composiciones como se describe en la presente memoria seguido, en caso de que se determine ventajoso, por la administración del agente quimioterapéutico, etc., hasta que se complete el protocolo de tratamiento. Así, según la experiencia y el conocimiento, el médico en ejercicio puede modificar cada protocolo de administración para tratamiento de acuerdo con las necesidades del paciente individual, a medida que transcurra el

tratamiento. El médico interviniente, considerando si el tratamiento es eficaz a la dosis administrada, considerará el bienestar general del paciente así como signos más definidos tales como alivio de los síntomas relacionados con la enfermedad. El alivio de los síntomas relacionados con la enfermedad tales como el dolor y la mejora del estado general también pueden usarse para ayudar a juzgar la eficacia del tratamiento.

5 Ejemplos no limitantes, específicos, de posibles tratamientos asociados incluyen el uso de los compuestos, formulaciones de compuestos y composiciones descritos en la presente memoria con Febuxostat, Alopurinol, Probenecid, Sulfinpirazona, Losartán, Fenofibrato, Benzbromarona o inhibidores de PNP (tal como, pero no limitado a Forodesina, BCX-1777 o BCX-4208). No se debería interpretar que esta lista esté cerrada, sino que en su lugar sirve como un ejemplo ilustrativo común al área terapéutica relevante en el momento presente. Además, los
10 tratamientos asociados pueden incluir una variedad de vías de administración, incluyendo, pero no limitándose a oral, intravenosa, intraocular, subcutánea, dérmica y tópica inhalada.

Enfermedades

Se describe en la presente memoria la forma 2 polimorfa cristalina para uso en métodos para tratar una enfermedad o trastorno en un individuo que padece la enfermedad o el trastorno que comprenden administrar a dicho individuo una cantidad eficaz de una forma polimorfa como se describe en la presente memoria de ácido 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acético.

También se describe en la presente memoria la forma 2 polimorfa cristalina para uso en métodos para evitar una enfermedad o trastorno en un individuo que comprenden administrar a dicho individuo una cantidad eficaz de una forma polimorfa como se describe en la presente memoria de ácido 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acético.

La invención se extiende al uso de los compuestos, formulaciones de compuestos y composiciones, descritos en la presente memoria, en la fabricación de un medicamento para tratar o evitar una enfermedad o trastorno.

En algunas realizaciones, la enfermedad o el trastorno es hiperuricemia. En algunos casos, la hiperuricemia está caracterizada por niveles en sangre mayores de lo normal de ácido úrico, prolongado durante largos periodos de
25 tiempo. En algunos casos, los niveles de urato en sangre aumentados pueden ser debidos a una producción aumentada de ácido úrico (~10-20%) y/o excreción renal reducida (~80-90%) de ácido úrico. En algunos casos, las causas de hiperuricemia pueden incluir obesidad/ganancia de peso, uso excesivo del alcohol, ingesta excesiva de purina en la dieta (alimentos tales como mariscos, huevas de pescado, vieiras, guisantes, lentejas, judías, carne roja, en particular vísceras – sesos, riñones, callos, hígado), ciertas medicaciones, incluyendo aspirina a dosis bajas, diuréticos, niacina, ciclosporina, pirazinamida, etambutol, algunos fármacos para la tensión arterial alta y algunos
30 quimioterapéuticos para el cáncer, inmunosupresores y agentes citotóxicos, condiciones patológicas específicas, en particular las asociadas a una alta tasa de recambio celular (tal como tumor maligno, leucemia, linfoma o psoriasis) y también incluyendo tensión arterial alta, enfermedades de la hemoglobina, anemia hemolítica, anemia falciforme, varias nefropatías, enfermedades mieloproliferativas y linfoproliferativas, hiperparatiroidismo, insuficiencia renal, afecciones asociadas a la resistencia a la insulina y diabetes mellitus y en receptores de trasplantes y posiblemente
35 cardiopatía, defectos enzimáticos heredados, función renal anormal (por ej., recambio de ATP aumentado, filtración glomerular de urato reducida) y exposición a plomo (plumbismo o "gota saturnina").

En algunos casos, la hiperuricemia puede ser asintomática, aunque esté asociada a las siguientes condiciones: gota, artritis gotosa, cálculos del ácido úrico en el tracto urinario (urolitiasis), depósitos de ácido úrico en el tejido
40 blando (tofós), depósitos de ácido úrico en los riñones (nefropatía por ácido úrico) y función renal deficiente, conduciendo posiblemente a fallo renal crónico y agudo.

En más realizaciones o realizaciones adicionales, la enfermedad o el trastorno es la gota, que es una afección que resulta de cristales de ácido úrico que se depositan en tejidos del cuerpo. Con frecuencia se relaciona con una anomalía heredada en la capacidad del cuerpo para tratar el ácido úrico, pero puede exacerbarse también por
45 una dieta rica en purina. El tratamiento defectuoso del ácido úrico puede conducir a niveles elevados de ácido úrico en la sangre ocasionando ataques recurrentes de inflamación de las articulaciones (artritis), depósitos de ácido úrico en y alrededor de las articulaciones, gota tofácea, la formación de tofos, función renal disminuida y cálculos renales. Aproximadamente 3-5 millones de personas en los Estados Unidos padecen ataques de gota con ataques más prevalentes en hombres que en mujeres. En algunos casos, la gota es una de las formas más comunes de artritis, justificando aproximadamente 5% de todos los casos de artritis. En algunos casos, tiene lugar fallo renal y urolitiasis
50 en el 10-18% de individuos con gota y son fuentes comunes de morbilidad y mortalidad de la enfermedad.

La gota se asocia a la hiperuricemia. En algunos casos, los individuos que padecen gota excretan aproximadamente 40% menos ácido úrico que los individuos que no padecen gota para cualquier concentración de urato en plasma determinada. En algunos casos, los niveles de urato aumentan hasta que se alcanza el punto de saturación. En
55 algunos casos, tiene lugar precipitación de cristales de urato cuando se alcanza el punto de saturación. En algunos casos, estos depósitos cristalizados, endurecidos, (tofós) se forman en las articulaciones y la piel, ocasionando la inflamación de las articulaciones (artritis). En algunos casos, se hacen depósitos en el fluido de la articulación (fluido sinovial) y/o revestimiento de la articulación (revestimiento sinovial). Las áreas comunes para estos depósitos son el

dedo gordo del pie, pies, tobillos y manos (áreas menos comunes incluyen las orejas y los ojos). En algunos casos, la piel alrededor de una articulación afectada llega a enrojecer y brillar estando el área afectada blanda y dolorosa al tacto. En algunos casos, los ataques de gota aumentan en frecuencia. En algunos casos, los ataques de gota agudos no tratados conducen a un daño de la articulación permanente y discapacidad. En algunos casos, la deposición de urato en el tejido conduce a: artritis inflamatoria aguda, artritis crónica, deposición de cristales de urato en parénquima renal y urolitiasis. En algunos casos, la incidencia de artritis gotosa aumenta 5 veces en individuos con niveles de urato en suero de 7 a 8,9 mg/dl y hasta 50 veces en individuos con niveles > 9 mg/dl (530 μ moles/l). En algunos casos, los individuos con gota desarrollan insuficiencia renal e insuficiencia renal terminal (es decir, "nefropatía gotosa"). En algunos casos, la nefropatía gotosa se caracteriza por una nefropatía intersticial crónica, que se fomenta por deposición medular de urato monosódico.

En algunos casos, la gota incluye ataques dolorosos de artritis inflamatoria, monoarticular, aguda, deposición de cristales de urato en articulaciones, deposición de cristales de urato en parénquima renal, urolitiasis (formación de cálculos en el tracto urinario) y nefrolitiasis (formación de cálculos renales). En algunos casos, tiene lugar gota secundaria en individuos con cáncer, en particular leucemia y aquéllos con otras enfermedades en la sangre (por ej., policitemia, metaplasia mieloide, etc.).

En algunos casos, los ataques de gota fomentan que tenga lugar muy rápidamente, frecuentemente, el primer ataque durante la noche. En algunos casos, los síntomas incluyen dolor de las articulaciones severo, repentino y sensibilidad extrema en área de la articulación, hinchamiento de la articulación y piel roja o púrpura brillante alrededor de la articulación. En algunos casos, es raro que los ataques duren 5-10 días, sin síntomas entre episodios. En algunos casos, los ataques llegan a ser más frecuentes y duran más tiempo, especialmente si la enfermedad no está controlada. En algunos casos, los episodios dañan la articulación o las articulaciones afectadas dando como resultado rigidez, hinchazón, movimiento limitado y/o dolor persistente de leve a moderado.

El plumbismo o "gota saturnina", es una hiperuricemia inducida por plomo que resulta de la inhibición del plomo del transporte de urato tubular ocasionando la excreción renal disminuida de ácido úrico. En algunos casos, más del 50% de los individuos que padecen nefropatía por plomo padecen gota. En algunos casos, los ataques agudos de gotas saturnina tienen lugar en la rodilla con más frecuencia que en el dedo gordo del pie. En algunos casos, la insuficiencia renal es más frecuente y más severa en gota saturnina que en gota primaria. En algunos casos, el tratamiento consiste en excluir al individuo de más exposición a plomo, el uso de agentes quelantes para retirar el plomo y controlar la artritis gotosa aguda e hiperuricemia. En algunos casos, la gota saturnina se caracteriza por ataques menos frecuentes que la gota primaria. En algunos casos, la gota asociada al plomo tiene lugar en mujeres premenopáusicas, una aparición no común en gota no asociada a plomo.

En algunos casos, el síndrome de Lesch-Nyhan (LNS o síndrome de Nyhan) afecta aproximadamente a uno en 100.000 niños nacidos vivos. En algunos casos, se produce LNS por una deficiencia genética de la enzima hipoxantina-guanina fosforribosiltransferasa (HGPRT, por sus siglas en inglés). En algunos casos, LNS es una enfermedad recesiva ligada a X. En algunos casos, LNS está presente en el nacimiento en bebés. En algunos casos, la enfermedad conduce a gota severa, deficiente control muscular y retraso mental moderado, que aparece en el primer año de vida. En algunos casos, la enfermedad también da como resultado conductas de automutilación (por ej., morderse los labios y los dedos, darse cabezazos) empezando en el segundo año de vida. En algunos casos, la enfermedad también da como resultado hinchazón de tipo de la gota en las articulaciones y problemas severos de riñón. En algunos casos, la enfermedad conduce a síntomas neurológicos, incluyen muecas faciales, movimientos involuntarios de escritura y repetitivos de los brazos y piernas similares a los observados en la enfermedad de Huntington. El pronóstico para los individuos con LNS es deficiente. En algunos casos, la esperanza de vida de un individuo no tratado con LNS es menor que aproximadamente 5 años. En algunos casos, la esperanza de vida de un individuo tratado con LNS es mayor que aproximadamente 40 años.

En algunos casos, se encuentra hiperuricemia en individuos con enfermedad cardiovascular (CVD, por sus siglas en inglés) y/o insuficiencia renal. En algunos casos, se encuentra hiperuricemia en individuos con prehipertensión, hipertensión, reabsorción de sodio proximal aumentada, microalbuminuria, proteinuria, enfermedad renal, obesidad, hipertrigliceridemia, bajo colesterol de lipoproteína de alta densidad, hiperinsulinemia, hiperleptinemia, hipoadiponectinemia, arteriopatía periférica, carótida y coronaria, aterosclerosis, insuficiencia cardíaca congestiva, apoplejía, síndrome de lisis tumoral, disfunción endotelial, estrés oxidativo, niveles elevados de renina, niveles elevados de endotelina y/o niveles elevados de proteína C-reactiva. En algunos casos, se encuentra hiperuricemia en individuos con obesidad (por ej., obesidad central), tensión arterial alta, hiperlipidemia y/o alteración de la glucosa en ayunas. En algunos casos, se encuentra hiperuricemia en individuos con síndrome metabólico. En algunos casos, la artritis gotosa es indicativa de un riesgo aumentado de infarto agudo de miocardio. En algunas realizaciones, la administración de un compuesto descrito en la presente memoria a un individuo es útil para disminuir la probabilidad de un acontecimiento clínico asociado a una enfermedad o afección ligada a hiperuricemia, incluyendo, pero no limitado a, prehipertensión, hipertensión, reabsorción de sodio proximal aumentada, microalbuminuria, proteinuria, enfermedad renal, obesidad, hipertrigliceridemia, bajo colesterol de lipoproteína de alta densidad, hiperinsulinemia, hiperleptinemia, hipoadiponectinemia, arteriopatía periférica, carótida y coronaria, aterosclerosis, insuficiencia cardíaca congestiva, apoplejía, síndrome de lisis tumoral, disfunción endotelial, estrés oxidativo, niveles elevados de renina, niveles elevados de endotelina y/o niveles elevados de proteína C-reactiva.

En algunas realizaciones, se administra un compuesto o formulación de compuestos como se describe en la presente memoria a un individuo que padece una enfermedad o afección que requiere tratamiento con un diurético. En algunas realizaciones, se administra un compuesto o formulación de compuestos como se describe en la presente memoria a un individuo que padece una enfermedad o afección que requiere tratamiento con un diurético, en el caso de que el diurético ocasione retención renal de urato. En algunas realizaciones, la enfermedad o afección es insuficiencia cardíaca congestiva o hipertensión esencial.

En algunas realizaciones, la administración de un compuesto o formulación de compuestos como se describe en la presente memoria a un individuo es útil para mejorar la movilidad o mejorar la calidad de vida.

En algunas realizaciones, la administración de un compuesto o formulación de compuestos como se describe en la presente memoria a un individuo es útil para tratar o disminuir los efectos secundarios de tratamiento contra el cáncer.

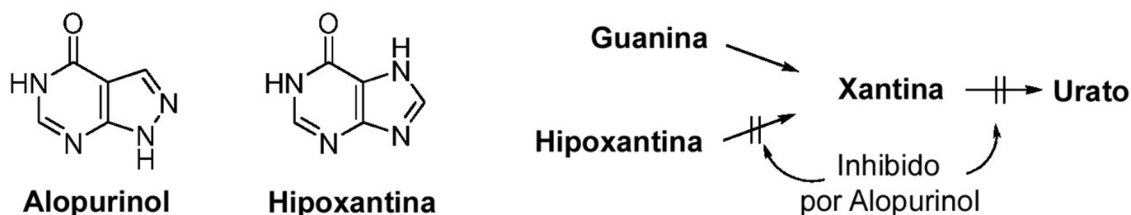
En algunas realizaciones, la administración de un compuesto o formulación de compuestos como se describe en la presente memoria a un individuo es útil para disminuir la toxicidad en el riñón de cis-platino.

En algunos casos, la gota es tratada disminuyendo la producción de ácido úrico. En algunos casos, la gota es tratada aumentando la excreción de ácido úrico. En algunos casos, la gota es tratada por un inhibidor de URAT 1, un inhibidor de xantina oxidasa, un inhibidor de xantina deshidrogenasa, un inhibidor de xantina oxidoreductasa, un inhibidor de purina nucleósido fosforilasa (PNP), un inhibidor de transportador de ácido úrico (URAT), un inhibidor de transportador de glucosa (GLUT), un inhibidor de GLUT-9, un inhibidor de la familia 2 de portador de soluto (transportador facilitado de glucosa), miembro 9 (SLC2A9), un inhibidor del transportador de anión orgánico (OAT), un inhibidor de OAT-4 o combinaciones de los mismos. En general, los objetivos del tratamiento de la gota son i) reducir el dolor, hinchazón y duración de un ataque agudo y ii) evitar ataques futuros y daño de las articulaciones. En algunos casos, los ataques de gota son tratados con éxito usando una asociación de tratamientos. En algunos casos, la gota es una de las formas más tratables de la artritis.

i) Tratar el ataque de gota. En algunos casos, el dolor y la hinchazón asociados a un ataque de gota agudo puede abordarse con medicaciones tales como: acetaminofeno, esteroides, fármacos antiinflamatorios no esteroideos (los AINE), hormona adrenocorticotrópica (ACTH) o colchicina. En algunos casos, la medicación apropiada controla la gota dentro de 12 a 24 horas y el tratamiento se detiene después de unos días. En algunos casos, se usa medicación junto con descanso, toma de fluidos aumentada, compresas de hielo, elevación y/o protección del área o las áreas afectadas. En algunos casos, los tratamientos mencionados no evitan ataques recurrentes y no afectan a las enfermedades subyacentes del metabolismo del ácido úrico anormal.

ii) Evitar futuros ataques. En algunos casos, reducir los niveles de ácido úrico en suero por debajo del nivel de saturación es el objetivo para evitar más ataques de gota. En algunos casos, esto se consigue disminuyendo la producción de ácido úrico (por ej., alopurinol) o aumentando la excreción de ácido úrico con agentes uricosúricos (por ej., probenecid, sulfipirazona, benzbromarona).

En algunos casos, alopurinol inhibe la formación de ácido úrico, dando como resultado una reducción en los niveles de ácido úrico tanto en suero como urinarios y llega a ser completamente eficaz después de 2 a 3 meses.



En algunos casos, alopurinol es un análogo estructural de hipoxantina (que difiere sólo en la transposición de los átomos de carbono y nitrógeno en las posiciones 7 y 8), que inhibe la acción de la xantina oxidasa, la enzima responsable de la conversión de hipoxantina en xantina y xantina en ácido úrico. En algunos casos, se metaboliza al correspondiente análogo de xantina, aloxantina (oxipurinol), que es también un inhibidor de la xantina oxidasa. En algunos casos, la aloxantina, aunque más potente en la inhibición de xantina oxidasa, es menos farmacéuticamente aceptable debido a la baja biodisponibilidad oral. En algunos casos, se han indicado reacciones fatales debido a hipersensibilidad, supresión de médula ósea, hepatitis y vasculitis con Alopurinol. En algunos casos, la incidencia de efectos secundarios puede ascender a 20% de todos los individuos tratados con el fármaco. El tratamiento para enfermedades de metabolismo de ácido úrico no ha evolucionado significativamente en las siguientes dos décadas desde la introducción de alopurinol.

En algunos casos, los agentes uricosúricos (por ej., probenecid, sulfipirazona y benzbromarona) aumentan la excreción de ácido úrico. En algunos casos, probenecid produce un aumento en la secreción de ácido úrico por los

túbulos renales y cuando se usa de manera crónica, moviliza los almacenes corporales de urato. En algunos casos, el 25-50% de los individuos tratados con probenecid fracasa en conseguir la reducción de los niveles en suero de ácido úrico < 6 mg/dl. En algunos casos, la insensibilidad a probenecid da como resultado la intolerancia a fármacos, ingestión concomitante de salicilato y daño renal. En algunos casos, un tercio de los individuos desarrolla intolerancia a probenecid. En algunos casos, la administración de agentes uricosúricos también da como resultado cálculos urinarios, obstrucción gastrointestinal, ictericia y anemia.

El tratamiento exitoso persigue reducir tanto el dolor asociado al brote de gota aguda como al daño a largo plazo a las articulaciones afectadas. Los objetivos terapéuticos incluyen proporcionar un alivio del dolor rápido y seguro, evitando más ataques, evitando la formación de tofos y posterior artritis y evitando la exacerbación de otras enfermedades. La iniciación de tratamiento depende de las causas subyacentes de hiperuricemia, tales como función renal, dieta y medicaciones. Aunque la gota es una afección tratable, hay tratamientos limitados disponibles para gestionar la gota aguda y crónica y se asocia una serie de efectos adversos a los tratamientos actuales. El tratamiento con medicación de la gota incluye gestión del dolor, prevención o disminución de la inflamación de la articulación durante un ataque de gota agudo y el tratamiento a largo plazo crónico para mantener los niveles de ácido úrico en suero disminuidos.

Los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (los AINE) son medicamentos antiinflamatorios eficaces para gota aguda, pero se asocian con frecuencia a irritación del tubo digestivo (TD) ulceración del estómago y los intestinos y ocasionalmente hemorragia intestinal. La colchicina se administra lo más comúnmente para gota aguda por vía oral como comprimidos (cada 1-2 horas hasta que hay una mejora significativa en el dolor o el paciente desarrolla efectos secundarios del TD tales como diarrea severa, náuseas y vómito) o por vía intravenosa. Los corticosteroides, proporcionados en cursos cortos, pueden administrarse por vía oral o inyectarse directamente en la articulación inflamada.

Hay disponibles medicaciones para reducir los niveles de ácido úrico en sangre que aumentan la excreción renal de ácido úrico por inhibición de la reabsorción o reducen la producción de ácido úrico por bloqueo de la xantina oxidasa. Estas medicinas no se inician en general hasta después de que la inflamación de la artritis gotosa aguda ha disminuido debido a que puede intensificar el ataque. Si ya se han tomado previamente al ataque, se continúa y sólo se ajusta después de que se ha resuelto el ataque. Puesto que muchos individuos con niveles de ácido úrico en sangre elevados pueden no desarrollar ataques gotosos o cálculos renales, la decisión de tratamiento prolongado con medicaciones que disminuyen el ácido úrico es individualizada.

Estuches

Los compuestos, formulaciones de compuestos, composiciones y métodos descritos en la presente memoria proporcionan estuches para el tratamiento de enfermedades y trastornos, tales como los descritos en la presente memoria. Estos estuches comprenden un compuesto, formulación de compuestos, compuestos, formulaciones de compuestos o composiciones, descritos en la presente memoria en un contenedor y, opcionalmente, instrucciones que explican el uso del estuche de acuerdo con los diversos métodos y propuestas descritos en la presente memoria. Dichos estuches, en algunas realizaciones, también incluyen información, tal como referencias de bibliografía científica, materiales de inserto de envase, resultados de pruebas clínicas y/o resúmenes de éstos y similares, que indican o establecen las actividades y/o ventajas de la composición y/o que describen la dosificación, administración, efectos secundarios, interacciones de fármacos u otra información útil para el profesional de salud. Dicha información puede basarse en los resultados de varios estudios, por ejemplo, estudios usando animales experimentales que impliquen modelos in vivo y estudios basados en pruebas clínicas humanas. Los estuches descritos en la presente memoria son proporcionados, comercializados y/o fomentados a los profesionales de la salud, incluyendo médicos, enfermeras, farmacéuticos, oficiales de formularios y similares. Los estuches también son comercializados, en algunas realizaciones, directamente al consumidor.

Se proporcionan en algunas realizaciones, composiciones o estuches que comprenden 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acetato (por ej., un polimorfo del mismo, tal como la Forma 1), una bolsa de plástico de polietileno de baja densidad doble y un contenedor de HDPE. En otras realizaciones, la composición o estuche comprende además una bolsa laminada (por ejemplo, una bolsa laminada anhidra, tal como una bolsa laminada anhidra termosellada). En algunas realizaciones, la composición o estuche comprende además un desecante; en otras realizaciones más, no es necesario y/o no está presente un desecante. En algunos casos, dicho envase mejora la estabilidad del 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acetato (por ej., Forma 1).

En algunas realizaciones, los compuestos, formulaciones de compuestos y composiciones farmacéuticas descritos en la presente memoria se utilizan para diagnósticos y como reactivos de investigación. Por ejemplo, en algunas realizaciones, los compuestos, formulaciones de compuestos y composiciones farmacéuticas, solos o en asociación con otros compuestos, se usan como herramientas en análisis diferencial y/o combinatorio para elucidar los patrones de expresión de genes expresados en células y tejidos. Como un ejemplo no limitante, los patrones de expresión en células o tejidos tratados con uno o más compuestos se comparan con células o tejidos de control no tratados con compuestos y se analiza en los patrones producidos niveles diferenciales de expresión de genes cuando pertenecen, por ejemplo, a una asociación de enfermedades, ruta de señalización, localización celular, nivel de

expresión, tamaño, estructura o función de los genes examinados. Estos análisis se realizan en células estimuladas o no estimuladas y en presencia o ausencia de otros compuestos que afectan a los patrones de expresión.

Además de ser útiles para el tratamiento de seres humanos, los compuestos, las formulaciones de compuestos y las composiciones farmacéuticas, descritos en la presente memoria, también son útiles para tratamiento veterinario de animales.

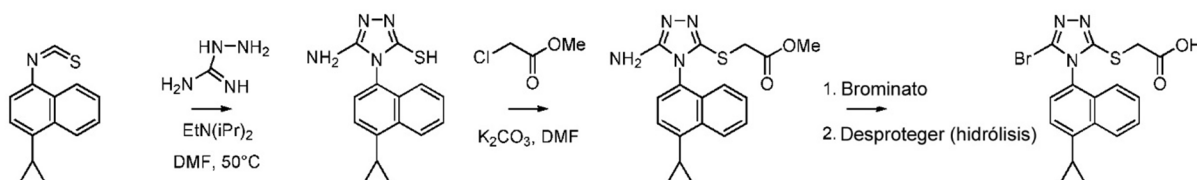
Los ejemplos y las preparaciones proporcionados a continuación ilustran además y ejemplifican los compuestos de la presente invención y los métodos para preparar dichos compuestos. Se tiene que entender que el alcance de la presente invención no está limitado de ningún modo por el alcance de los siguientes ejemplos y preparaciones.

Ejemplos

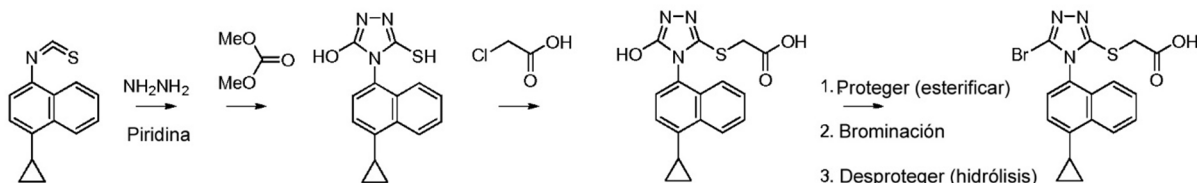
I. Preparación de ácido 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acético.

Ejemplo 1A: Preparación de ácido 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acético vía compuesto intermedio de 2-(5-amino-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acetato de metilo.

Se preparó ácido 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acético según procedimientos descritos previamente (véase la publicación de la solicitud de patente de EE.UU. 2009/0197825) como se indica en líneas generales en el esquema a continuación.



Ejemplo 1B: Preparación de ácido 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acético vía compuesto intermedio de ácido 2-(4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-5-hidroxi-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acético.



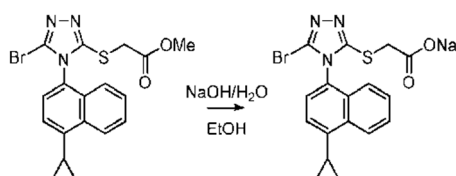
La preparación de 1-ciclopropil-4-isotiocianatonaftaleno se ha descrito previamente (véase la publicación de la solicitud de patente de EE.UU. 2009/0197825). En pocas palabras, se acopla 1-bromonaftaleno con bromuro de ciclopropilmagnesio para formar 1-ciclopropilnaftaleno. La reacción con nitrito de sodio forma el nitroderivado que se reduce por tratamiento con hidrógeno sobre Pd/C para formar 1-amino-4-ciclopropilnaftaleno. Finalmente, la reacción con tiofosgeno proporciona 1-ciclopropil-4-isotiocianatonaftaleno.

Se hace reaccionar 1-ciclopropil-4-isotiocianatonaftaleno con hidrazina y después se cicla en presencia de carbonato de dimetilo para formar 4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-5-mercapto-4H-1,2,4-triazol-3-ol.

El acoplamiento de 4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-5-mercapto-4H-1,2,4-triazol-3-ol con ácido 2-cloroacético proporciona ácido 2-(4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-5-hidroxi-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acético.

La bromación de ácido 2-(4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-5-hidroxi-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acético, utilizando grupos protectores cuando se requiera (tal como protección del ácido como el éster i-propílico), proporciona ácido 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acético.

Ejemplo 1C: Preparación de 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acetato de sodio a partir de 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acetato de metilo.

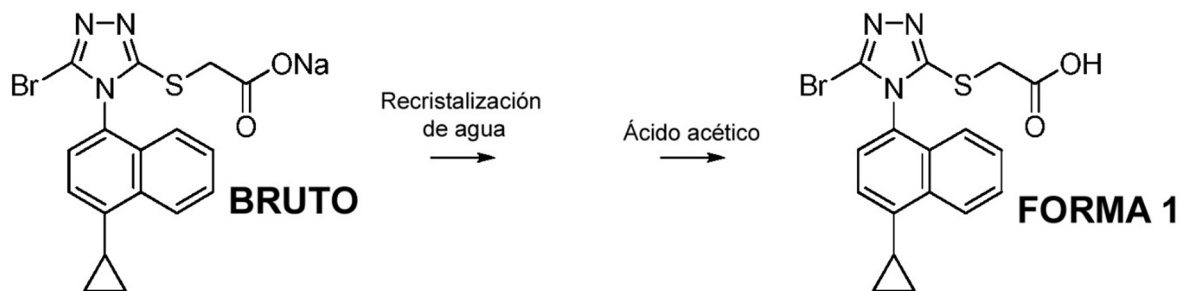


Se añadió disolución acuosa de hidróxido de sodio (1 N, 3,0 l, 3,0 moles, 1,25 eq) a una mezcla enfriada (15-18 °C) de 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acetato de metilo - forma 2 (1,0 kg, 2,39 moles, 1 eq) y etanol (9 l), a una velocidad para mantener una temperatura interna <25°C. Después se agitó la mezcla a 20-25 °C (manteniendo pH ≥ 12), al tiempo que se controlaba por HPLC y se consideró terminado cuando la suma de ésteres metílico y etílico <0,5%, (~3 horas). Se filtró la mezcla por un embudo de vidrio fritado medio (10-16 micrómetros) y se concentró el líquido filtrado a vacío (40°C) a un volumen final de 5,2 l. Se añadió agua (0,6 l) y se enfrió la disolución a 0-5°C con agitación. Se calentó la suspensión resultante (17-18°C) durante 1 h, se enfrió después (0-5°C) durante 2-3 h y se mantuvo a 0-5 °C durante unas 6-9 h adicionales. Se filtró después la suspensión por un embudo de filtro con camisa (0-5 °C) revestido con papel de filtro (3 micrómetros) o tela filtrante. Se lavó la torta resultante con agua enfriada previamente (3-5 °C) (3 x 1,25 l), se dejó que se eliminara el licor en el embudo (al menos 3 h) y se secó además en un horno de vacío (18-25°C, barrido con nitrógeno) hasta contenido en agua <13% p/p (~8 días). Se aisló 2-(5-amino-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acetato de sodio como un sólido amarillo claro (696,4 g; KF = 13%).

II. Preparación de formas cristalinas polimorfas de ácido 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acético.

Ejemplo 2: Preparación de ácido 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acético-forma 1.

Se prepara ácido 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acético-forma 1 a partir de 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acetato de sodio como se describe a continuación:

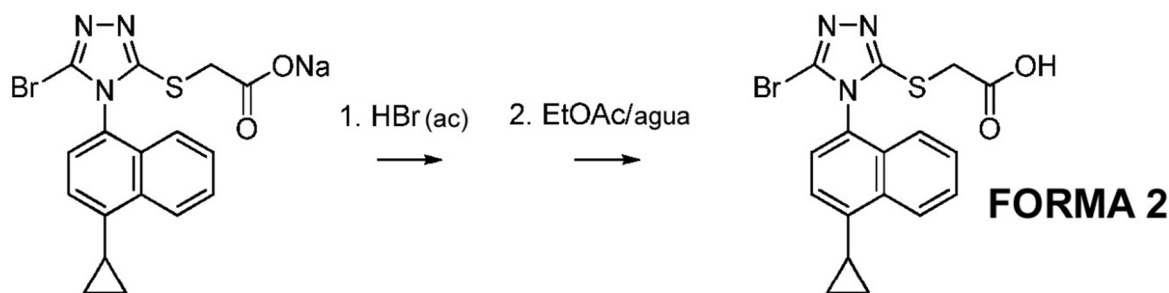


Etapas 1: Se agitó 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acetato de sodio (60 g) y agua (300 ml) y se calentó brevemente (40-50 °C) hasta que se disolvieron todos los sólidos. Se enfrió la disolución y se agitó en un baño de hielo durante 1-2 h, después de cuyo tiempo los cristales empezaron a formar (o si no había empezado la cristalización, se sembró la disolución con una pequeña cantidad de cristales de 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acetato de sodio). Se continuó con agitación en el baño de hielo hasta que se completó la cristalización y después se aisló el sólido por filtración por un embudo de filtro sinterizado (porosidad media) a vacío. Se lavó la torta de masa filtrante con agua enfriada en hielo (suficiente para cubrir la torta de masa filtrante) y se drenó completamente el líquido a vacío para proporcionar torta de masa filtrante húmeda (126,5 g).

Etapas 2: Se disolvió la torta de masa filtrante en agua (~70 g presentes en la torta de masa filtrante más 130 ml; concentración 200-250 mg/ml) a 60-70°C y se añadió lentamente a ácido acético (200 ml). La disolución de ácido acético/agua (1:1 v/v) se enfrió a temperatura ambiente con agitación continua y después se enfrió más a 0°C, dando como resultado la formación de cristales que se aislaron por filtración a vacío sobre un embudo de filtro sinterizado de porosidad media. Se lavaron los sólidos con ácido enfriado en hielo/agua (1:1 v/v) y se secó en un horno de vacío para proporcionar ácido 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acético (39,5 g, 78%).

Ejemplo 3: Preparación de ácido 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acético-forma 2.

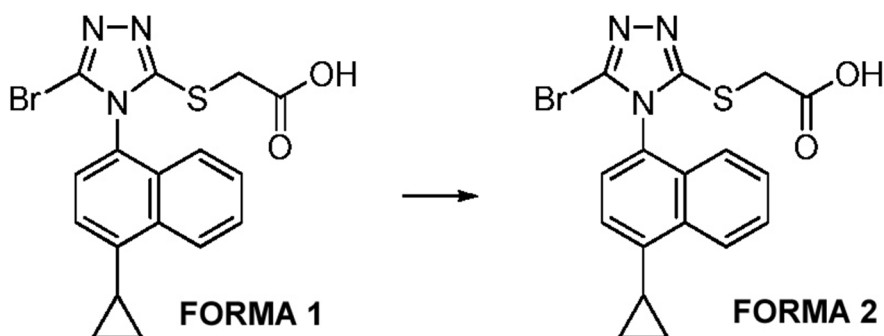
Se prepara ácido 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acético-forma 2 a partir de 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acetato de sodio como se describe a continuación:



Se calentó una suspensión de 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acetato de sodio (50,0 g de muestra bruta 97,6% a/a; KF=12,6%; 43,3 g calculado real) y agua desionizada (217 ml) (30-35°C) con agitación vigorosa durante 10-15 min, durante cuyo tiempo la suspensión se disolvió dejando sólo sólidos traza. Se filtró la mezcla por un embudo de filtro de vidrio fritado medio y se enfrió el líquido filtrado claro a 10°C. Aproximadamente la mitad de una mezcla de disolución acuosa de bromuro de hidrógeno (48% en peso, 18 g, 106,8 mmoles, 1,05 eq) y agua desionizada (~13 ml) se añadió al líquido filtrado durante 10 min, a 10-15 °C, durante cuyo tiempo se formaron algunos sólidos. Se añadió acetato de etilo (347 ml) con agitación vigorosa dando como resultado disolución de todos los sólidos. Se añadió la disolución de bromuro de hidrógeno restante durante 10 min a 10 °C y se continuó la agitación durante 5-10 min, durante cuyo tiempo se formó una suspensión turbia. Se detuvo la agitación, se dejó que se separaran las fases y se retiró la capa acuosa. Se lavó la capa orgánica con agua desionizada (110 ml) con agitación vigorosa durante 5-10 min y después de la separación de fases se retiró la capa acuosa. Se calentó la capa orgánica a 45-50°C y se retiraron los disolventes usando vacío suave, dando como resultado la formación de una suspensión (volumen final ~200 ml), que se calentó (45-50 °C) con agitación moderada durante 1 h, se enfrió gradualmente (3-4 h) a 20-25°C y se mantuvo a 20-25°C durante unas 12 h adicionales y finalmente se enfrió a 5-10°C y se mantuvo durante 20-30 min. Se filtró después la suspensión a vacío por un embudo Büchner revestido con papel de filtro Whatman N° 3. Hubo sólidos de filtración rápida y se reciclaron las aguas madres por el recipiente para recuperar los sólidos residuales que se recogieron con el lote inicial. Se lavaron los sólidos con acetato de etilo frío u (5 °C) (26 ml) y se dejó enfriar en el embudo durante al menos 10 min, después se empapó en n-heptano (30 ml) durante al menos 10 min y se volvió a aplicar vacío durante ~6 h. Se transfirieron los sólidos a una placa de secado y se secó en un horno de vacío (3,3 kPa (25 mm de Hg)) durante al menos 16 h a 35-40 °C, con barrido de nitrógeno. Se obtuvo ácido 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acético-forma 2 como un sólido blanco ligeramente oscurecido suelto (28,39 g, 69%), que contenía cantidades traza de agua (0,16 % en peso) y acetato de etilo (700 ppm).

Materiales	Cantidad
2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acetato de sodio	50,0 g bruto
	(43,3 g corregido)
Bromuro de hidrógeno (48% en peso)	18,0 g
Agua	217 ml
Acetato de etilo	346,7 ml
Agua (lavado 1)	108,3 ml
Agua (lavado 2)	108,3 ml
Acetato de etilo (lavado)	26 ml
n-Heptano (lavado)	30 ml

Ejemplo 4: Conversión de ácido 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acético-Forma 1 polimorfa en forma 2 polimorfa.

**Método 1**

5 Se añadió acetato de etilo (200 ml) a una disolución de ácido 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acético-forma 1 polimorfa (30 g) en acetona (200 ml) a 60°C. Se retiró una porción del disolvente (~200 ml) a bajo vacío y se añadió acetato de etilo fresco (200 ml), seguido por otro ciclo de destilación, durante el que empezó la cristalización. La temperatura del baño de agua aumentó lentamente a 70°C, durante cuyo tiempo se realizaron cuatro ciclos de adición/destilación de acetato de etilo adicionales para un volumen final de ~200 ml. Se dejó que se enfriara la mezcla lentamente a temperatura ambiente y después se puso en la nevera durante la noche.

10 Se aislaron los sólidos por filtración, se lavó con acetato de etilo enfriado en hielo y se secó en un horno de vacío para proporcionar ácido 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acético-forma 2.

Método 2

Se evaporó lentamente una disolución de ácido 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acético-forma 1 en uno de los disolventes enumerados a continuación a temperatura ambiente para cristalizar, se refrigeraron, se aislaron los cristales sólidos y se lavaron con disolvente para producir Forma 2 polimorfa sólida, conteniendo cantidades traza de disolvente y agua, como se indica.

15

Disolvente	Contenido en disolvente (%)	Contenido en agua (%)	Pureza	Forma polimorfa
Butan-2-ona	0,35	0,36		2
	0,49	0,53		
<i>terc</i> -Butanol	0,32	0,17	94%	2
	0,72	0,5	4% impurezas	
Diclorometano	0,3	0,5		2

Método 3

20 Se mantuvo en equilibrio la Forma 1 polimorfa sólida con su disolución saturada de acetonitrilo, acetato de etilo o tolueno a 60°C durante 6 días para producir Forma 2 polimorfa sólida.

La forma 1 polimorfa sólida mantenida en equilibrio con su disolución saturada de acetona a 60°C durante 6 días dio como resultado descomposición.

Método 4

25 Se calentó en la forma 1 polimorfa sólida y disolvente (20 µl) a 60°C durante 13 días para producir forma 2 polimorfa sólida.

forma 1 (mg)	Disolvente	Forma polimorfa aislada
928	DMF	2
927	Dioxano	2
883	Ácido acético	2
844	Tolueno	2
844	Acetonitrilo/tolueno (20 µl cada uno)	2
844	Acetonitrilo	1 y 2
867	iso-Propanol	1 y 2
944	Agua	1

III. Análisis de formas cristalinas polimorfas de ácido 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acético.

Ejemplo 5A: Análisis de difracción de rayos X de polvo de forma 1 polimorfa cristalina.

- 5 El patrón de difracción de polvo de rayos X de forma 1 polimorfa se muestra en la FIGURAS 1 (datos sin procesar) y 2 (fondo sustraído y K α 2 eliminada); los picos observados y representativos en el patrón XRPD se muestran en las tablas a continuación (generado en archivo de fondo corregido y K α 2 eliminada).

forma 1 Observada		
2θ	d espacio (Å)	Intensidad (%)
10,32	8,562	100
18,84	4,706	32,7
20,75	4,277	23,2
27,28	3,266	13,6
27,60	3,229	11
21,54	4,123	10,4
25,53	3,487	9,8
6,80	12,989	9,4
24,97	3,563	9,1
28,43	3,137	8,4
19,98	4,441	6,9
29,35	3,040	6,7
15,88	5,577	5,4
23,13	3,842	4,8
26,34	3,381	4,8
18,56	4,777	4,1

forma 1 Representativa		
2θ	d espacio (Å)	Intensidad (%)
10,32	8,562	100
18,84	4,706	32,7
20,75	4,277	23,2
27,28	3,266	13,6

Calorimetría diferencial de barrido (DSC, por sus siglas en inglés).

- 10 La traza de calorimetría diferencial de barrido para forma 1 se muestra en la FIGURA 3; se registró una temperatura de transición de 150,7°C.

Microscopía de barrido electrónico (SEM, por sus siglas en inglés)

El análisis SEM mostró que los cristales primarios de la forma 1 están constituidos por aglomerados (tamaño típico

~25 μm) de cristales tipo placa (tamaño ~5 μm).

Análisis termogravimétrico (TGA, por sus siglas en inglés)

Se muestran barridos TGA replica dos para la forma 1 en las FIGURAS 4 (a) y (b), indicando que el material no contiene niveles significativos de compuestos volátiles.

5 Solubilidad

Se pusieron Forma 1 (~25 mg) y tampón de acetato (25 mM, pH 5, 4 ml), preparados con y sin cloruro de sodio (fuerza iónica ajustada a = 0,1 M), en un vial de vidrio que se selló y se puso en un rotor de laboratorio en una incubadora a 25 °C. Después de 1, 5 y 7 días se filtraron las muestras y se ensayaron por HPLC. La solubilidad de la forma 1 (mg/ml), en los diversos instantes de tiempo, con y sin cloruro de sodio, se muestra en la tabla a continuación:

10

	Día 1	Día 5	Día 7
No NaCl	0,2652 (pH 4,95)	0,2134 (pH 4,85)	0,1569 (pH 4,75)
NaCl (I=0,1)	0,2995	0,2566 (pH 4,79)	0,3045 (pH 4,81)

Ejemplo 5B: Análisis de difracción de rayos X de polvo de forma 2 polimorfa cristalina.

El patrón de difracción de polvo de rayos X de forma 2 polimorfa se muestra en las FIGURAS 5 (datos sin procesar) y 6 (fondo sustraído y $K\alpha_2$ eliminada); se muestran los picos observados y representativos en el patrón XRPD en las tablas a continuación (generado en archivo de fondo corregido y $K\alpha_2$ eliminada).

15

forma 2 Observada		
2θ	d espacio (Å)	Intensidad (%)
7,97	11,086	13,8
9,66	9,148	26,1
10,46	8,449	83,8
11,96	7,394	41,3
12,55	7,046	16,7
12,94	6,836	15,7
13,82	6,402	41,6
16,19	5,471	49,8
18,21	4,867	74,0
18,76	4,727	81,4
19,02	4,662	35,6
19,51	4,548	15,9
19,83	4,474	100,0
20,40	4,349	13,4
21,36	4,157	12,3
22,50	3,948	36,7
22,88	3,884	30,6
23,08	3,850	56,1

forma 2 Representativa		
2θ	d espacio (Å)	Intensidad (%)
19,83	4,474	100,0
10,46	8,449	83,8
18,76	4,727	81,4
18,21	4,867	74,0
23,08	3,850	56,1

24,01	3,704	42,1
25,15	3,539	35,2
25,46	3,496	20,5
26,06	3,417	13,4
26,51	3,360	35,7
27,97	3,187	26,8
29,93	2,983	37,0
30,42	2,936	12,4
31,77	2,814	17,1
32,35	2,765	38,2
34,26	2,615	12,8
38,01	2,366	16,5
38,88	2,314	10,0

La FIGURA 7, muestra una superposición de los patrones XRPD (compensación en el eje y) de forma 1 (inferior) y forma 2 (superior).

Calorimetría diferencial de barrido (DSC)

- 5 La traza de calorimetría diferencial de barrido para la forma 2 se muestra en la FIGURA 8, se registró un punto de fusión a 174,7°C.

Espectroscopía RMN de ^1H

El espectro RMN de ^1H , tomado en DMSO- d_6 , de forma 2 polimorfa se muestra en la FIGURA 9 y los picos principales se enumeran en la tabla a continuación:

ppm	pico	integración
12,96	s	1,00
8,58	d	1,01
7,74	td	1,01
7,65	m	2,02
7,44	d	1,01
7,16	d	1,00
3,99	d	2,02
2,49-2,58	m	1,00
1,16	m	2,03
0,88	d	2,01

La traza HPLC de forma 2 polimorfa se muestra en la FIGURA 10. El pico que se enumera para la traza se proporciona en la tabla a continuación:

Pico #	Tiempo Ret (min)	Tipo	Anchura (min)	Area (mAU*s)	Area (%)
1	6,111	BB	0,0621	5,24158	0,0438
2	11,514	VB	0,1157	39,57644	0,3311
3	13,741	BB	0,1436	2,56681	0,0215
4	143.676	BB	0,1463	3,02621	0,0253
5	17,694	BB	0,1785	3,37245	0,0282
6	18,791	BB	0,2269	11.881,6	99,3931
7	19,891	BB	0,2502	5,15241	0,0431
8	32,169	BB	0,1785	8,54182	0,0715
9	41,636	BB	0,1163	5,06670	0,0424

5 Microscopía de barrido electrónico (SEM)

El análisis SEM mostró que los cristales primarios de la forma 2 están constituidos por aglomerados (tamaño típico ~25 µm) de cristales tipo columna (tamaño ~10 µm).

Análisis termogravimétrico (TGA)

10 La superposición de barridos TGA para la forma 2 se muestra en la FIGURA 11, indicando que el material no contiene niveles significativos de compuestos volátiles.

Solubilidad

15 Se pusieron Forma 2 (~25 mg) y tampón de acetato (25 mM, pH 5, 4 ml), con y sin cloruro de sodio (fuerza iónica ajustada a = 0,1 M), en un vial de vidrio que se selló y se puso en un rotor de laboratorio en una incubadora a 25 °C. Después de 1, 5 y 7 días se filtraron las muestras y se ensayaron por HPLC. La solubilidad de la Forma 2 (mg/ml), en los diversos instantes de tiempo, con y sin cloruro de sodio, se muestra en la tabla a continuación:

	Día 1	Día 5	Día 7
No NaCl	0,1867 (pH 4,91)	0,1957 (pH 4,73)	0,1337 (pH 4,79)
NaCl (I=0,1)	0,2192	0,2441 (pH 4,83)	0,2157 (pH 4,85)

20 Se ensayó la Forma 2 de 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acetato en varias condiciones para determinar la estabilidad de la sustancia a los fármacos. No se observó degradación de la forma 2 envasada durante 1 mes en condiciones aceleradas (40 °C-75% de HR o 25 °C-60% de HR). El envasado fue en bolsas de plástico de polietileno de baja densidad doble dentro de un contenedor de HDPE.

Estabilidad de 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acetato polimorfo cristalino.

25 Se encontró que los polimorfos cristalinos de 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acetato presentaban estabilidad mejorada en comparación con la forma de estado sólido amorfa del ácido carboxílico. La estabilidad mejorada de los polimorfos cristalinos de 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acetato proporciona la preparación de formas farmacéuticas que muestran variabilidad reducida en la dosis

presente en una forma farmacéutica determinada, reducción en presencia de impurezas en el producto farmacéutico final y una semivida mejorada de formas farmacéuticas formuladas cuando se compara con la forma farmacéutica preparada con la forma de estado sólido amorfa del ácido carboxílico.

IV Técnicas analíticas

5 Ejemplo 6A: Difracción de polvo de rayos X (XRPD)

Se recogieron patrones XRPD en un difractómetro de Bruker D8 Advance en la configuración Theta/theta Bragg-Brentano. Se produjo un haz de rayos X incidente usando un ánodo de $\text{CuK}\alpha$ ($\lambda=1,5418\text{\AA}$) (voltaje del tubo = 40 kV, corriente = 40 mA), preparado paralelo con una rendija Soller primaria de 1,0 mm en el lado de la fuente y rendija Soller secundaria de 1,0 mm en el lado del detector. Se retiró radiación $\text{CuK}\beta$ con una rendija del monocromador de grafito de 1,0 mm en el lado del detector. Se usó un detector de centelleo (NaI) con rendija de 0,1 mm. Se usó un barrido continuo de tamaño de etapa de $0,02^\circ 2\theta$ y 5 s por etapa de $2-50^\circ 2\theta$. Se presionaron cuidadosamente aproximadamente 25 mg de material sobre una oblea de fondo cero de Si para asegurar una preparación plana. Se recogieron datos usando el programa informático en Bruker Diffrac^{plus} XRD Commander v2.3. Se generaron listas de picos usando el programa informático Bruker Diffrac^{plus} EVA v9.0 con sustracción de fondo y eliminación de $\text{K}\alpha_2$. Se realizó comprobación de la alineación del instrumento con un patrón de alúmina NIST SRM1976. Las condiciones del instrumento XRPD (Bruker D8 Advance) se resumen en la tabla a continuación:

Parámetro del instrumento	Ajuste
Configuración	Theta/theta Bragg-Brentano
Tipo detector	Centelleo (NaI)
Tipo de fuente	$\text{CuK}\alpha = 1,5418 \text{ \AA}$
Rendija Soller primaria de la Fuente	1,0 mm
Rendija Soller secundaria del detector	1,0 mm
Rendija detector	0,1 mm
Rendija monocromador (grafito)	1,0 mm
Intervalo de barrido	$2 \text{ a } 50^\circ 2\theta$
Tamaño de la etapa	$0,02^\circ 2\theta$
Tiempo por etapa	5 s

Ejemplo 6B: Calorimetría diferencial de barrido (DSC)

Se realizó calorimetría diferencial de barrido usando un calorímetro diferencial de barrido TA Instruments Q2000. Se realizó la calibración de la temperatura usando metal indio trazable NIST. Se prepararon muestras por duplicado sellando aproximadamente 2 - 5 mg (registrado con precisión) de material en un recipiente no hermético TA Tzero. Se pesó un recipiente/tapa no hermético Tzero y se usó en el lado de referencia de la celda. Se calentaron muestras a una velocidad de $10^\circ\text{C}/\text{min}$ de 25°C a 200°C , usando un caudal de gas de purga de nitrógeno de $50 \text{ ml}/\text{min}$. Se midieron la temperatura de fusión (T_m) y el calor de fusión (ΔH_m) usando el programa informático TA Universal Analysis v4.4.

Ejemplo 6C: Microscopía de barrido electrónico (SEM)

Se recogieron imágenes SEM en un modelo JSM-6100 de JEOL SEM. Se roció la muestra sobre un fragmento de SEM que contenía cinta de carbono de doble lado y se recubrió pulverizada con oro durante 60 s usando la unidad Denton Desk II. Se realizó la SEM a voltaje de aceleración de 15 kV. Se recogieron imágenes usando el programa informático DIPS v2.5 (Digital Imaging Processing System) con el ajuste de barrido lento a 800×640 píxeles e integrador a $50 \mu\text{s}$ sea promedio. Se recogieron las imágenes con aumento que oscila de X 50 a X 5.000.

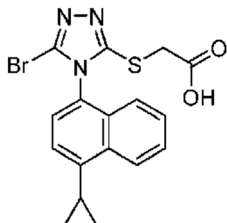
Ejemplo 6D: Análisis termogravimétrico (TGA)

Se realizó análisis termogravimétrico (TGA) usando un TA Instrument Q5000. Se comprobó la calibración del peso usando un peso certificado de 50 mg. Se prepararon muestras por duplicado pesando ~5-10 mg de material en un recipiente de Pt TA. Se calentaron las muestras a una velocidad de 10°C/min a 200°C, usando un caudal de gas de purga de nitrógeno de 25 ml/min. Se midieron las pérdidas de peso usando el programa informático TA Universal Analysis v4.4.

5

REIVINDICACIONES

1. Una forma 2 polimorfa cristalina de ácido 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acético:



- 5 a) caracterizada por picos a 10,46; 18,76 y 19,83 °2θ±0,1°2θ;
 b) caracterizado por picos a 10,46; 18,76 y 19,83 °2θ±0,1°2θ, caracterizado además por al menos un pico más a 18,21 ó 23,08 °2θ±0,1°2θ o
 c) que presenta un patrón de difracción de polvo de rayos X como se muestra en la FIGURA 5.

10 2. Un polimorfo cristalino según la reivindicación 1, preparado por un método que comprende la etapa de cristalizar ácido 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acético de una mezcla de agua y acetato de etilo.

3. Una composición farmacéutica sólida que comprende:

una cantidad eficaz del polimorfo cristalino según la reivindicación 1 o la reivindicación 2 como un principio activo y

15 al menos un excipiente o portador.

4. El polimorfo cristalino según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, para uso en tratar o evitar hiperuricemia o una enfermedad causada por niveles elevados de ácido úrico.

5. El polimorfo cristalino según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, para uso en tratar o evitar la gota.

20 6. Un procedimiento para la preparación de un polimorfo cristalino de ácido 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acético, comprendiendo el procedimiento:

disolver 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acetato de sodio en agua dando como resultado una disolución;

añadir un ácido mineral;

añadir acetato de etilo;

25 separar una capa orgánica;

precipitar el polimorfo cristalino de la capa orgánica;

en el que el polimorfo cristalino está caracterizado por picos a 10,46, 18,76 y 19,83 °2θ ± 0,1°2θ.

7. El procedimiento según la reivindicación 6, en el que el procedimiento está caracterizado por uno o más de lo siguiente:

30 el ácido mineral comprende ácido bromhídrico;

el ácido mineral se añade en 1,05 equivalentes;

el volumen de la capa orgánica se reduce para precipitar el polimorfo cristalino;

la capa orgánica se enfría para precipitar el polimorfo cristalino;

el polimorfo cristalino se filtra y se lava y/o

35 el polimorfo cristalino se caracteriza además por al menos un pico más a 18,21 ó 23,08 °2θ ± 0,1°2θ.

FIGURA 1

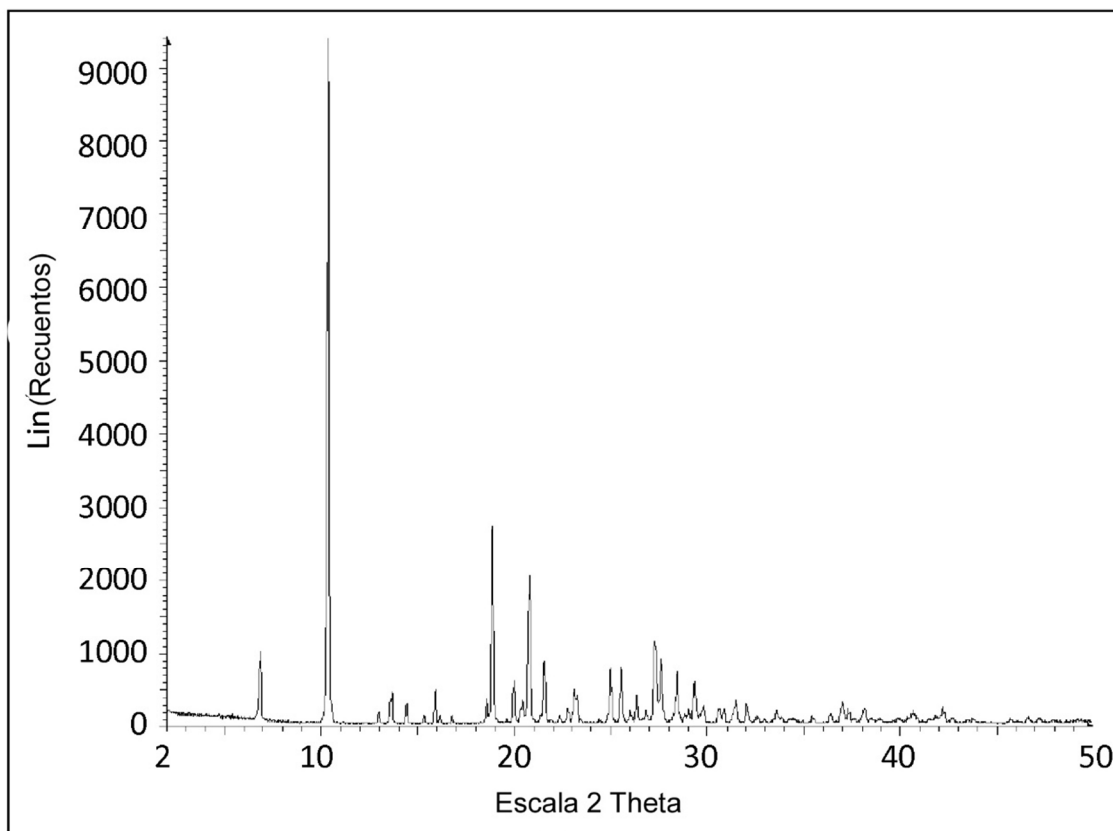


FIGURA 2

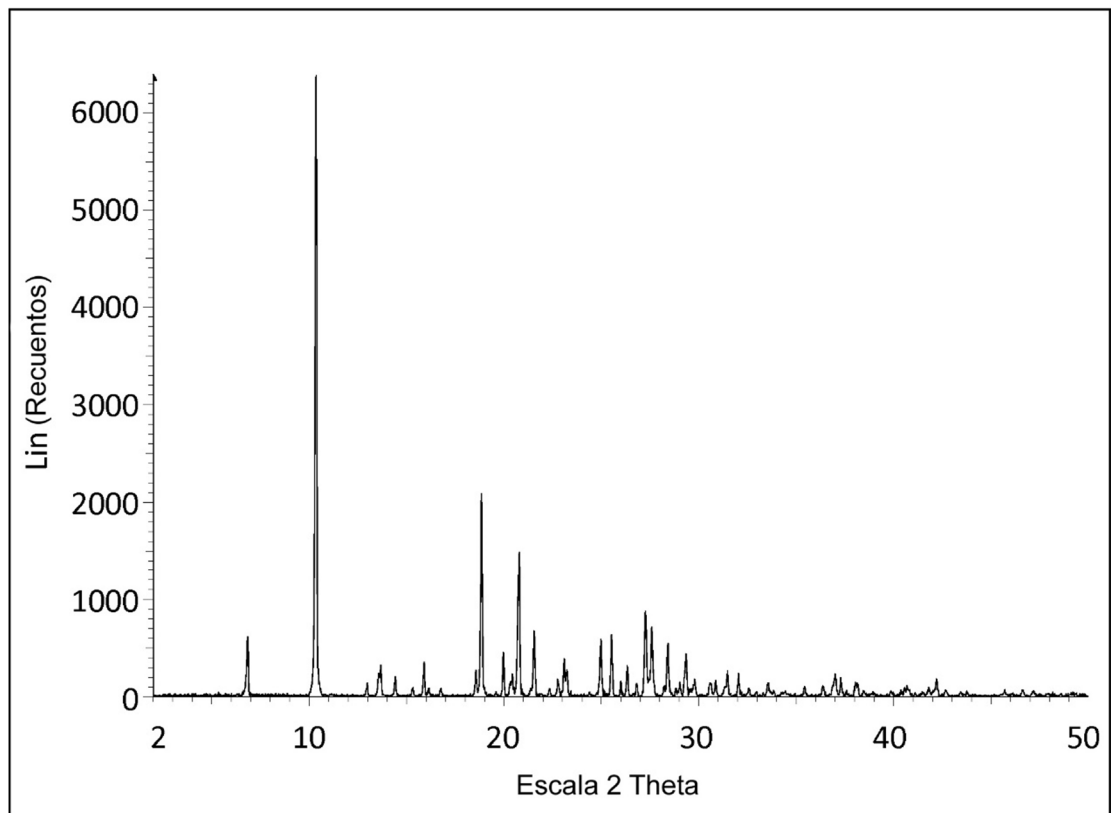


FIGURA 3

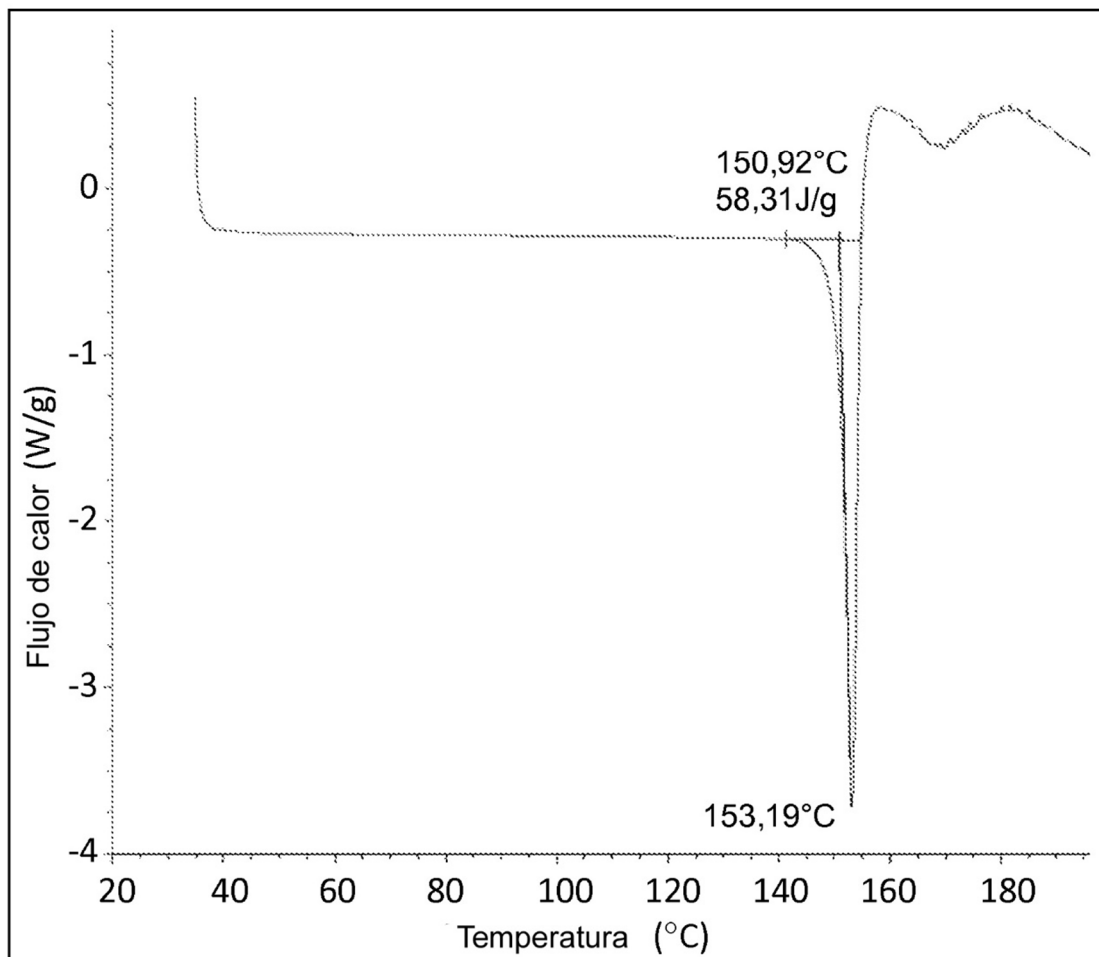


FIGURA 4

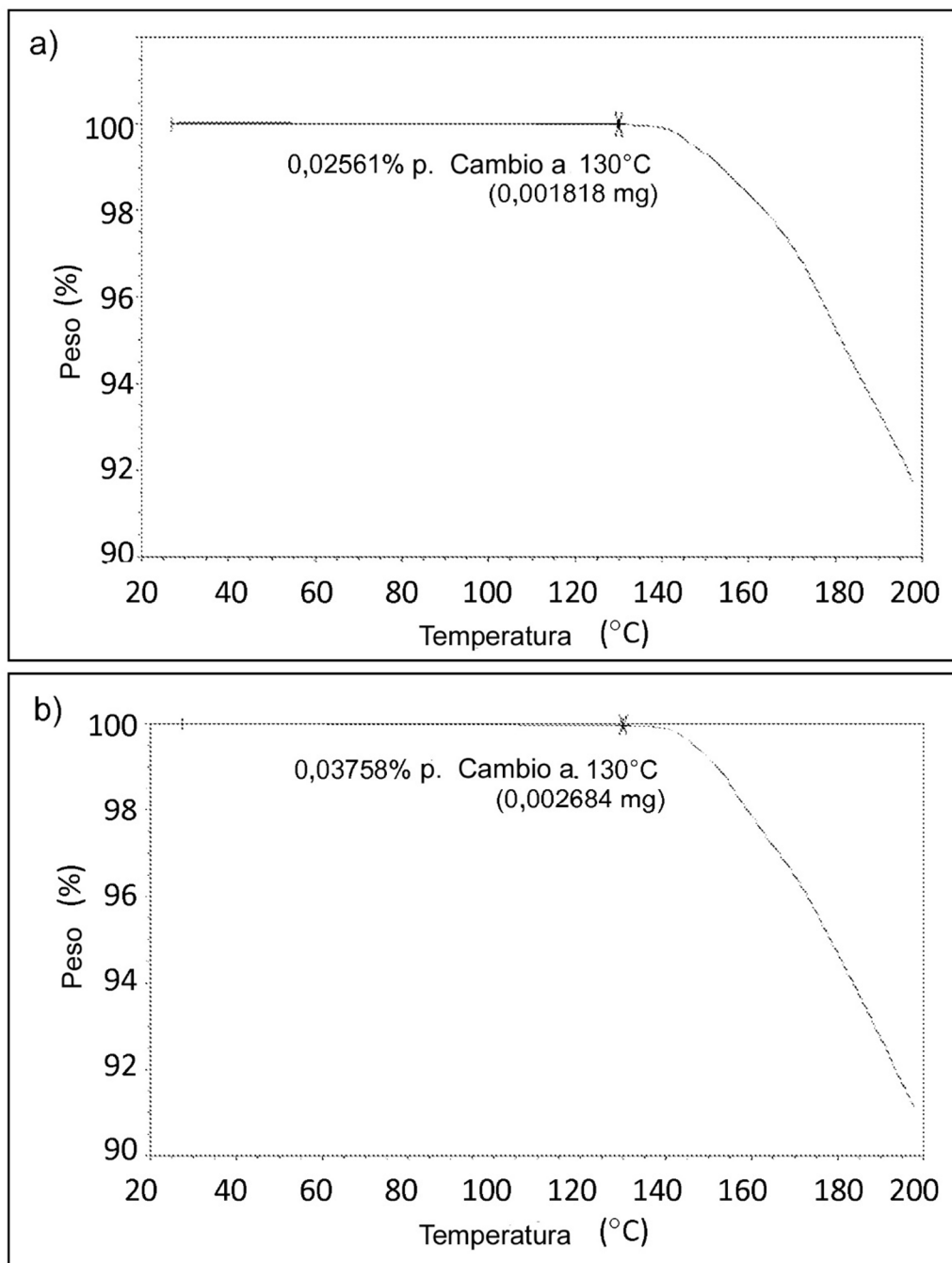


FIGURA 5

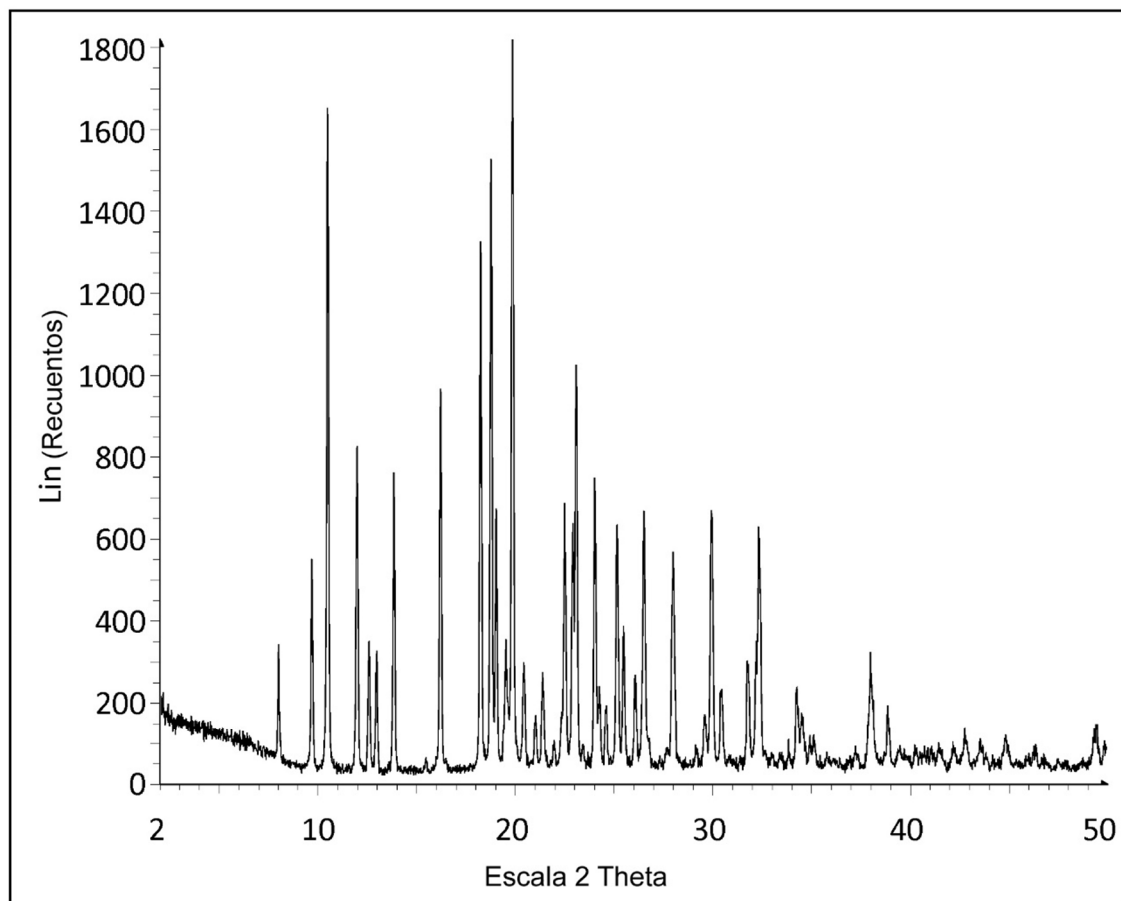


FIGURA 6

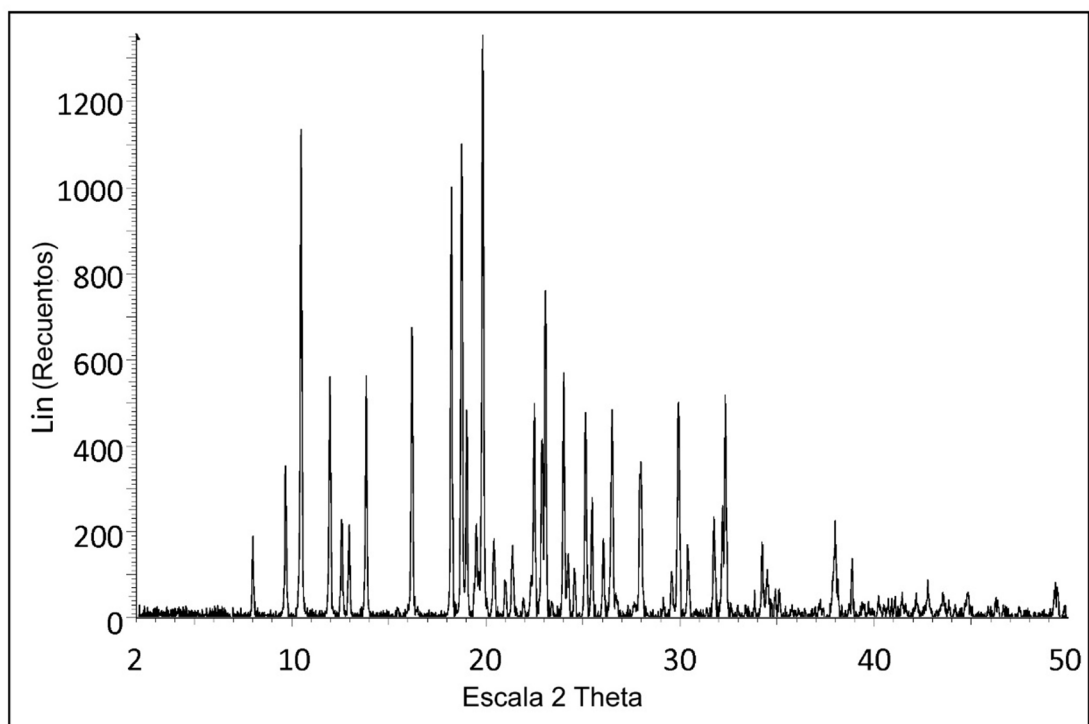


FIGURA 7

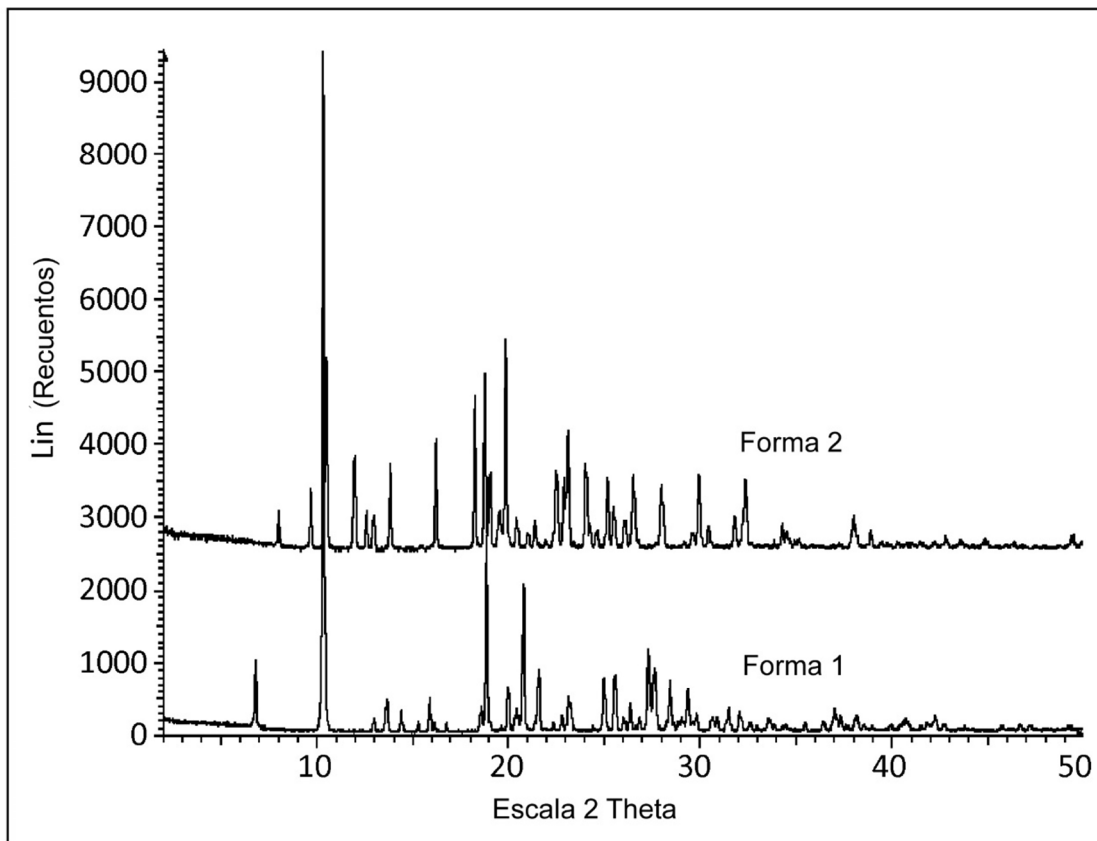


FIGURA 8

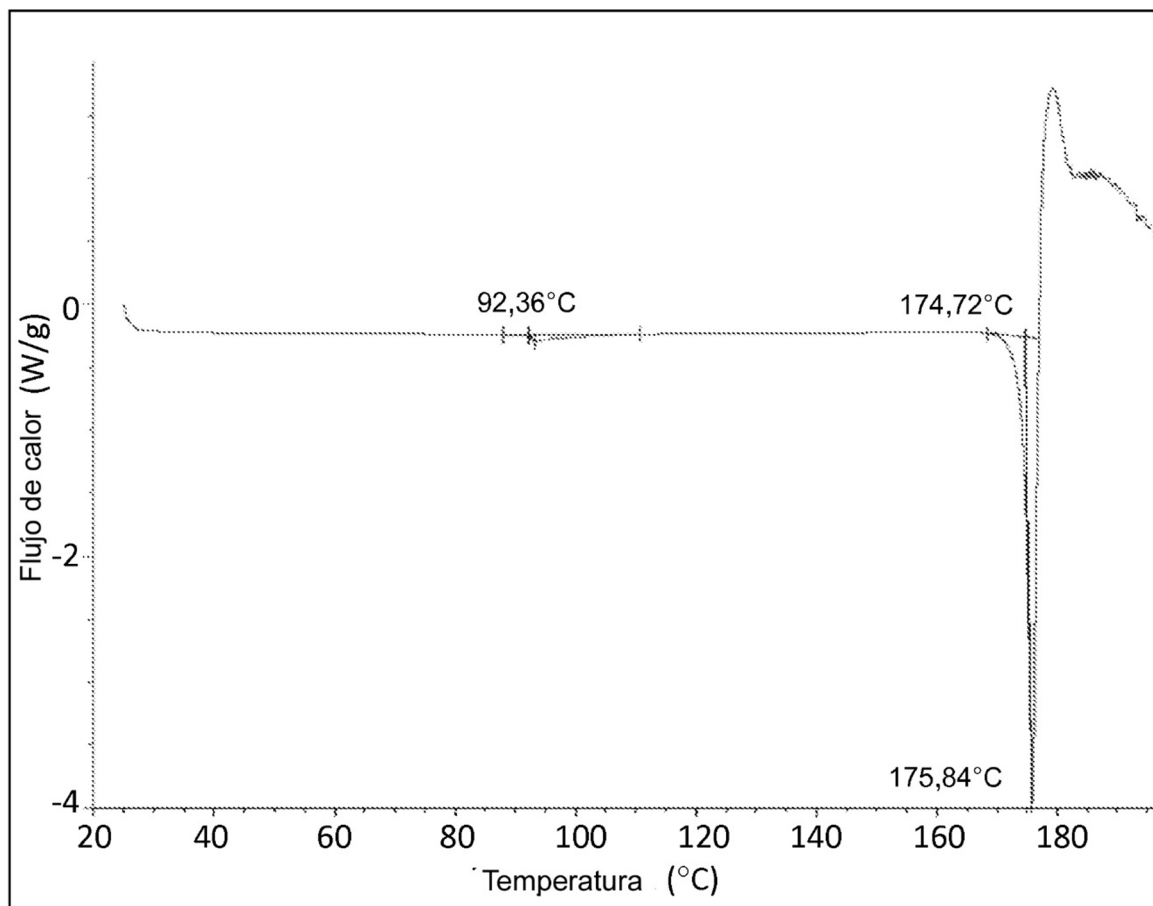


FIGURA 9

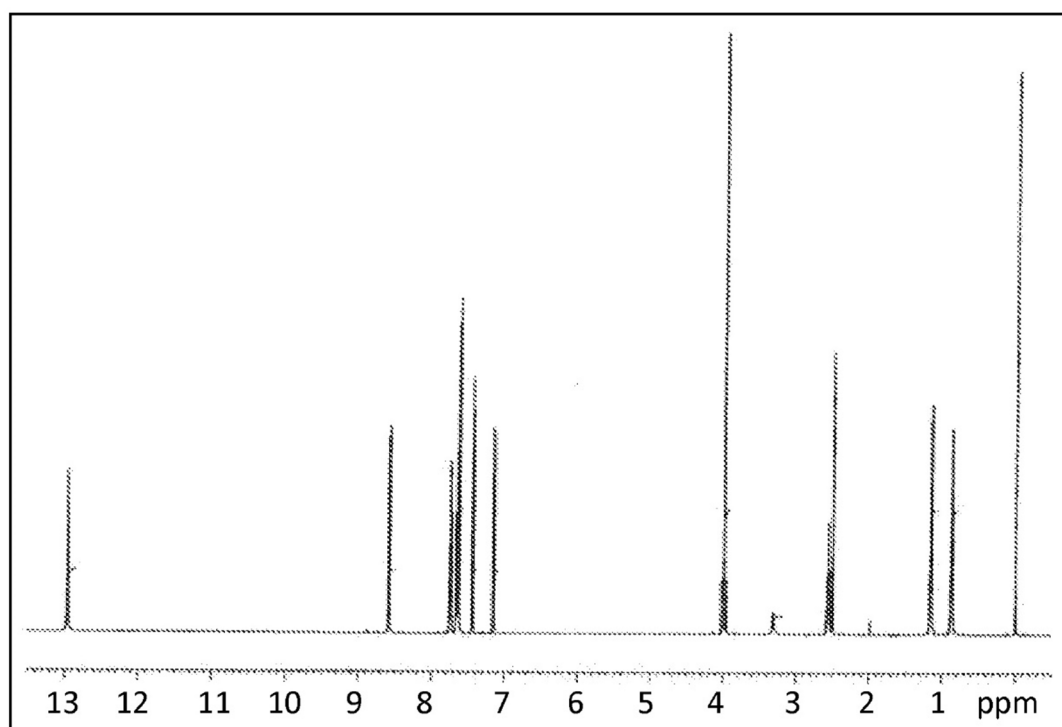


FIGURA 10

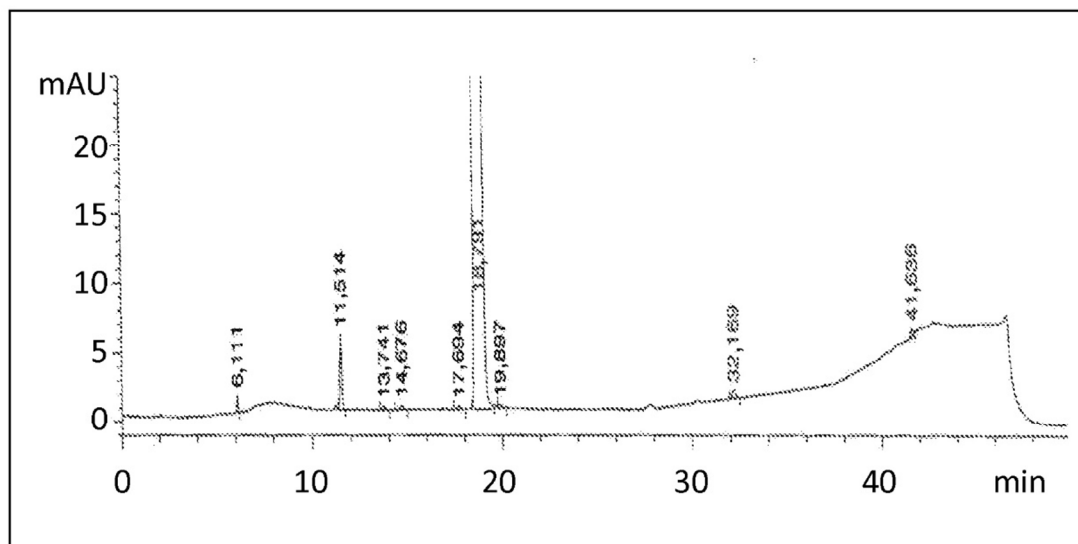


FIGURA 11

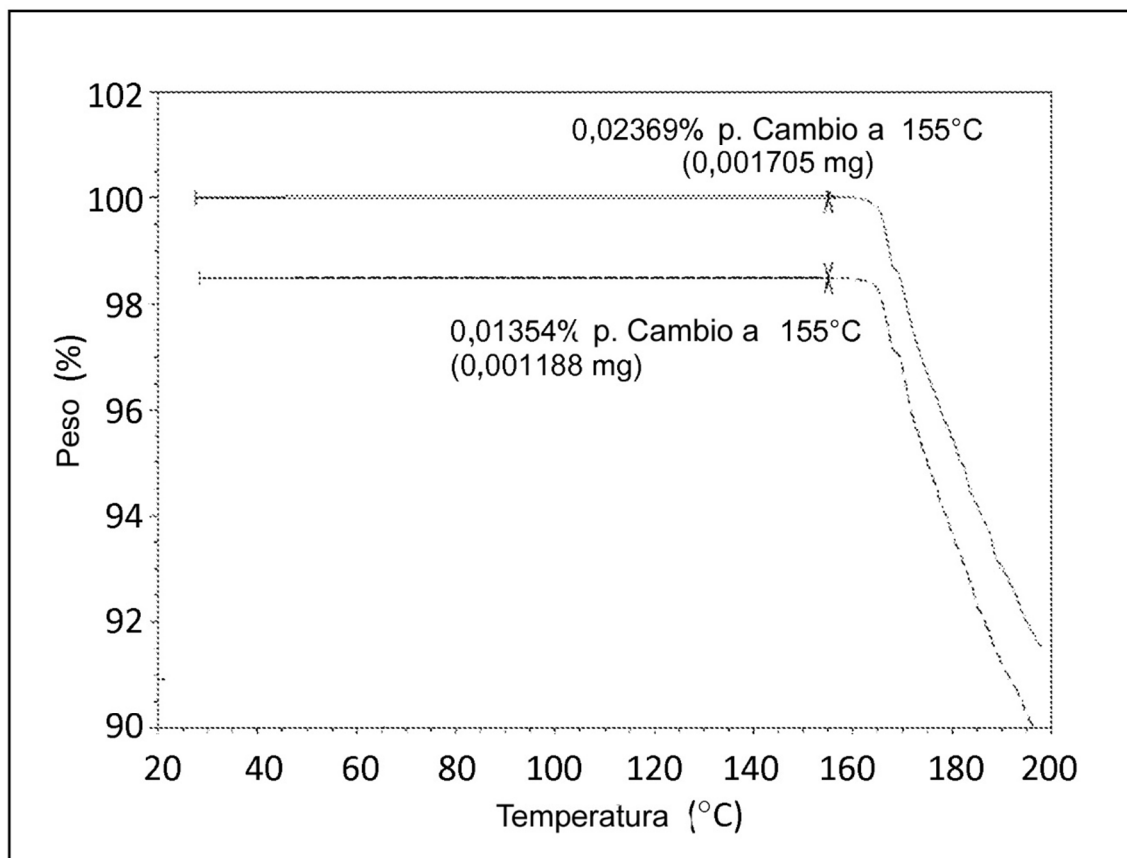


FIGURA 12

