

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 647 526**

51 Int. Cl.:

A61K 31/19 (2006.01)

A61K 31/7042 (2006.01)

A61P 19/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **06.03.2014 PCT/US2014/020958**

87 Fecha y número de publicación internacional: **25.09.2014 WO14149789**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.03.2014 E 14717246 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.09.2017 EP 2968235**

54 Título: **Combinación de canagliflozina y probenecid para el tratamiento de la hiperuricemia**

30 Prioridad:

15.03.2013 US 201361786738 P

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

22.12.2017

73 Titular/es:

**JANSSEN PHARMACEUTICA NV (100.0%)
Turnhoutseweg 30
2340 Beerse, BE**

72 Inventor/es:

**ROTHENBERG, PAUL y
WAYS, DOUGLAS K**

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 647 526 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).

Combinación de canagliflozina y probenecid para el tratamiento de la hiperuricemia**DESCRIPCIÓN****5 Referencia cruzada a solicitudes relacionadas**

Esta aplicación reclama el beneficio sobre la solicitud provisional de Estados Unidos 61/786,738 presentada el 15 de marzo de 2013.

10 Campo de la invención

La presente invención se refiere a canagliflozina, probenecid o canagliflozina y probenecid para su uso en procedimientos para tratar la hiperuricemia y trastornos relacionados, que comprende terapia conjunta con canagliflozina y probenecid.

15

Antecedentes de la invención

La hiperuricemia es una afección de niveles altos totales de urato en suero. En seres humanos y primates superiores, el ácido úrico es el producto final de la oxidación del catabolismo de las purinas. En la mayoría de los demás mamíferos, sin embargo, la enzima uricasa oxida aún más el ácido úrico en alantoína. En los seres humanos y primates superiores, que carecen de la enzima uricasa, los metabolitos de las purinas, como la xantina y la hipoxantina, se oxidan mediante la xantina oxidasa en ácido úrico. En la sangre humana, la American Medical Association considera que concentraciones de ácido úrico entre 3,6 mg/dl (~214/mol/l) y 8.3 mg/dl (~494/mol/l) son normales. La presencia de uratos totales, incluido el ácido úrico, en el suero, es importante porque estos compuestos son potentes antioxidantes. En los seres humanos, aproximadamente la mitad de la capacidad antioxidante del plasma proviene de los uratos totales, incluido el ácido úrico.

Por otro lado, niveles elevados de urato total en suero, o hiperuricemia, se suelen relacionar con varias enfermedades. Por ejemplo, los niveles altos de urato total en suero pueden conducir a un tipo de artritis conocida como gota. La gota es una afección creada por la acumulación de urato monosódico o cristales de ácido úrico en el cartílago articular de las articulaciones, los tendones y los tejidos circundantes debido a concentraciones elevadas de los niveles de urato total en la sangre. La acumulación de urato o ácido úrico en estos tejidos provoca una reacción inflamatoria de estos tejidos. La hiperuricemia también se asocia con niveles altos o saturantes de ácido úrico en la orina que pueden producir una forma de cálculos renales cuando el ácido úrico o el urato se cristaliza en el riñón. Estos cálculos de ácido úrico son radiotransparentes y, por lo tanto, no aparecen en una radiografía abdominal. Por lo tanto, su presencia debe ser diagnosticada por ultrasonidos. Algunos pacientes con gota desarrollan en última instancia cálculos renales úricos.

Además, los niveles altos de urato total en suero a menudo se asocian con el llamado síndrome metabólico, que incluye la enfermedad cardiovascular y la hipertensión.

Convencionalmente, se creía que los altos niveles de urato total son meramente inocuos o incluso podrían ser beneficiosos debido a la actividad antioxidante del ácido úrico. Más recientemente, sin embargo, esta visión se ha cuestionado. Por el contrario, se ha propuesto que los uratos totales son un factor de riesgo independiente para la enfermedad cardiovascular y la hipertensión. En un modelo de rata, la hiperuricemia dio como resultado disminución de los niveles de óxido nítrico endotelial, reducción de la óxido nítrico sintasa neuronal en la mácula densa del riñón y estimulación del sistema renina-angiotensina. Con el tiempo, las ratas desarrollaron lesiones microvasculares renales y, finalmente, hipertensión. HEINIG, y col., *Cleveland Clinic Journal of Medicine*, 2006, pág. 1059-1064, vol. 73. Por lo tanto, existen pruebas de que un alto nivel de urato total en suero, o hiperuricemia, es un factor de riesgo para la hipertensión.

La hiperuricemia está producida por la generación acelerada de uratos totales y ácido úrico a través del metabolismo de las purinas o por la alteración de la excreción de uratos totales en la orina. El consumo de dietas ricas en purinas es una de las causas de la hiperuricemia. Los niveles altos de fructosa en la dieta también pueden causar hiperuricemia. Otras causas dietéticas son la ingestión de cantidades altas de proteínas y grasas, y la inanición. La inanición hace que el cuerpo metabolice su propia masa muscular para obtener energía, en el proceso se liberan purinas al torrente sanguíneo. La hiperuricemia puede conducir a enfermedades renales y también puede agravar las afecciones renales existentes.

Los tratamientos profilácticos crónicos convencionales de la gota u otras enfermedades asociadas con los niveles elevados de ácido úrico incluyen administrar a un paciente un fármaco uricosúrico, que aumenta la excreción urinaria de ácido úrico, tal como el probenecid, la sulfipirazona o la benzbromarona; y/o un inhibidor de la xantina oxidasa, tal como alopurinol, febuxostat u oxipurinol. Un inhibidor de la xantina oxidasa reduce la producción total de urato en el cuerpo. El alopurinol, el inhibidor de la xantina oxidasa más utilizado, se asocia con efectos secundarios en hasta un 20 % de los pacientes. Por lo tanto, sigue existiendo la necesidad de tratamientos adicionales seguros y efectivos para la hiperuricemia.

El documento WO 2011/120923 A1 se refiere a una composición farmacéutica que comprende un inhibidor de SGLT2 y un agonista de PPARγ.

5 **Sumario de la invención**

La presente invención se refiere a canagliflozina para su uso en un procedimiento para tratar la hiperuricemia o un trastorno relacionado, en el que el procedimiento comprende administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de terapia conjunta que comprende canagliflozina y probenecid, en el que la expresión "hiperuricemia o un trastorno relacionado" se define como cualquier enfermedad, trastorno o afección caracterizada por niveles elevados (es decir, por encima de lo normal) de ácido úrico en suero.

La presente invención también se refiere a probenecid para su uso en un procedimiento para tratar la hiperuricemia o un trastorno relacionado, en el que el procedimiento comprende administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de terapia conjunta que comprende canagliflozina y probenecid, en el que la expresión "hiperuricemia o un trastorno relacionado" se define como cualquier enfermedad, trastorno o afección caracterizada por niveles elevados (es decir, por encima de lo normal) de ácido úrico en suero.

La presente invención también se refiere canagliflozina y probenecid para su uso en un procedimiento para tratar la hiperuricemia o un trastorno relacionado, en el que el procedimiento comprende administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de terapia conjunta que comprende canagliflozina y probenecid, en el que la expresión "hiperuricemia o un trastorno relacionado" se define como cualquier enfermedad, trastorno o afección caracterizada por niveles elevados (es decir, por encima de lo normal) de ácido úrico en suero.

En otra realización, la presente invención se refiere a canagliflozina y probenecid para su uso como se ha tratado anteriormente, en el que el tratamiento previene los síntomas de gota. En otra realización, la presente invención se refiere a canagliflozina y probenecid para su uso como se ha tratado anteriormente, en el que la hiperuricemia o trastorno relacionado se selecciona del grupo que consiste en gota, nefropatía de urato, enfermedad renal crónica, hipertensión debida a hiperuricemia y cálculos renales. En otra realización, la presente invención se refiere a canagliflozina y probenecid para su uso como se ha tratado anteriormente, en el que la hiperuricemia o trastorno relacionado se selecciona del grupo que consiste en gota, nefropatía de urato, enfermedad renal crónica, hipertensión debida a hiperuricemia y cálculos renales.

En una realización, la presente invención se refiere a canagliflozina para su uso en un procedimiento para el tratamiento de la gota, que comprende administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de terapia conjunta que comprende canagliflozina y probenecid. En una realización, la presente invención se refiere a probenecid para su uso en un procedimiento para tratar la gota, en el que el procedimiento comprende administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de terapia conjunta que comprende canagliflozina y probenecid. En una realización, la presente invención se refiere a canagliflozina y probenecid para su uso en un procedimiento para tratar la gota, en el que el procedimiento comprende administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de terapia conjunta que comprende canagliflozina y probenecid.

En una realización adicional, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende (a) canagliflozina, (b) probenecid y (c) un vehículo farmacéuticamente aceptable. Una ilustración de la invención es una composición farmacéutica preparada mezclando (a) canagliflozina, (b) probenecid y (c) un vehículo farmacéuticamente aceptable. Se divulga un proceso para preparar una composición farmacéutica que comprende mezclar (a) canagliflozina, (b) probenecid y (c) un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Se divulga canagliflozina en combinación con probenecid para su uso como medicamento.

También se describe el uso de canagliflozina en combinación con probenecid en la preparación de un medicamento para tratar: (a) hiperuricemia, (b) gota, (c) nefropatía por urato, (d) enfermedad renal crónica, (e) hipertensión, o (f) piedras renales, en un sujeto que lo necesita.

55 **Breve descripción de las figuras**

La Figura 1 ilustra los niveles medios medidos de urato en suero en la dosificación con canagliflozina sola y en combinación con probenecid.

La Figura 2 ilustra los niveles medios medidos de ácido úrico urinario en la dosificación con canagliflozina sola y en combinación con probenecid.

Descripción detallada de la invención

El alcance de la presente invención está definido por las reivindicaciones adjuntas.

La presente invención se refiere a canagliflozina, probenecid o canagliflozina y probenecid para su uso en un

procedimiento para el tratamiento de la hiperuricemia o un trastorno relacionado, como se define en las reivindicaciones, que comprende administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de una terapia conjunta que comprende canagliflozina y probenecid.

5 También se describen canagliflozina, probenecid o canagliflozina y probenecid para su uso en procedimientos para disminuir los niveles de urato total en suero (ácido úrico), que comprenden administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de terapia conjunta que comprende canagliflozina y probenecid.

10 En otra realización, la presente invención se refiere a canagliflozina, probenecid o canagliflozina y probenecid para su uso en un procedimiento para el tratamiento de gota (producida por hiperuricemia), hipertensión (producida por hiperuricemia) o nefropatía por urato o cálculos renales (producidos por hiperuricemia), que comprende administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de terapia conjunta que comprende canagliflozina y probenecid.

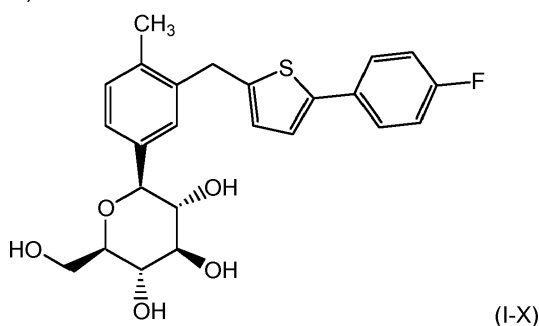
15 En ciertas realizaciones preferentes, la presente invención se refiere adicionalmente a canagliflozina, probenecid o canagliflozina y probenecid para su uso en un procedimiento para el tratamiento de la gota, que comprende administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de terapia conjunta que comprende canagliflozina y probenecid. También se describe canagliflozina, probenecid o canagliflozina y probenecid para su uso en un procedimiento para disminuir los niveles de ácido úrico en suero o disminuir el urato total en suero, que comprende administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de terapia conjunta que comprende canagliflozina y probenecid.

25 En otra realización, la presente invención se refiere a canagliflozina, probenecid o canagliflozina y probenecid para su uso en un procedimiento para el tratamiento de la hiperuricemia o un trastorno relacionado, según se reivindica, en el que el sujeto que lo necesita es diabético (preferentemente, el sujeto en necesidad del mismo también sufre diabetes mellitus tipo II o síndrome X). En otra realización, la presente invención se refiere a canagliflozina, probenecid o canagliflozina y probenecid para su uso en un procedimiento para el tratamiento de la hiperuricemia o un trastorno relacionado, según se reivindica, en el que el sujeto que lo necesita es no diabético.

30 En otra realización, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende canagliflozina y probenecid; y un vehículo farmacéuticamente aceptable; en el que la canagliflozina está en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 50 a aproximadamente 500 mg, preferentemente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 300 mg.

35 En otra realización, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende canagliflozina y probenecid; y un vehículo farmacéuticamente aceptable, en el que el probenecid está en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 250 a aproximadamente 1000 mg.

40 Como se usa en el presente documento, a menos que se indique lo contrario, el término "canagliflozina" significará un compuesto de fórmula (I-X)



o una forma de hemihidrato cristalino del compuesto de fórmula (I-X).

55 El compuesto de fórmula (I-X) exhibe actividad inhibidora contra el transportador de glucosa dependiente de sodio, tal como, por ejemplo, SGLT2; y se puede preparar de acuerdo con el proceso como se describe en Nomura, S. y col., publicación de patente de EE. UU. US 2005/0233988 A1, publicada el 20 de octubre de 2005.

60 Como se usa en el presente documento, el término "canagliflozina" incluirá además una mezcla de estereoisómeros, o cada isómero puro o sustancialmente puro. Además, el término "canagliflozina" incluirá una sal, hidrato, solvato o polimorfo intramolecular de los mismos.

65 En una realización, el término "canagliflozina" significará la forma de hemihidrato cristalino del compuesto de fórmula (I-X), como se describe en el documento WO 2008/069327.

En una realización, la presente invención se refiere a canagliflozina, probenecid o canagliflozina y probenecid para

su uso en procedimientos para el tratamiento de la hiperuricemia y trastornos relacionados, en los que el probenecid está presente en una cantidad de dosificación en el intervalo de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 1000 mg, preferentemente de aproximadamente 25 mg a aproximadamente 500 mg, o cualquier cantidad o intervalo en el mismo. En otra realización, la presente invención se refiere a canagliflozina, probenecid o canagliflozina y probenecid para su uso en procedimientos para el tratamiento de la hiperuricemia y trastornos relacionados, en los que la canagliflozina está presente en una cantidad de dosificación en el intervalo de aproximadamente 25 mg a aproximadamente 300 mg, preferentemente seleccionados del grupo que consiste en aproximadamente 50 mg, aproximadamente 75 mg, aproximadamente 100 mg, aproximadamente 150 mg, aproximadamente 200 mg, aproximadamente 300 mg y aproximadamente 500 mg.

En una realización, la presente invención se refiere a canagliflozina, probenecid o canagliflozina y probenecid para su uso en procedimientos para el tratamiento de la hiperuricemia y trastornos relacionados, en los que el probenecid se administra en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 250 mg a aproximadamente 1000. mg, o cualquier cantidad o intervalo en el mismo. En otra realización, la presente invención se refiere a canagliflozina, probenecid o canagliflozina y probenecid para su uso en procedimientos para el tratamiento de la hiperuricemia y trastornos relacionados, donde la canagliflozina se administra en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 500. mg, preferentemente de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 300 mg.

Probenecid, también conocido como ácido 4 [(dipropilamin)sulfonil]benzoico, es un agente uricosúrico y bloqueante del transporte tubular renal. Los comprimidos de probenecid están indicados para el tratamiento de la hiperuricemia asociada con la gota y la artritis gotosa.

El probenecid es un uricosúrico y bloqueante tubular renal. Inhibe la reabsorción tubular de urato, aumentando así la excreción urinaria de ácido úrico y disminuyendo los niveles de urato sérico. La uricosuria efectiva reduce el grupo de uratos miscibles, retarda la deposición de uratos y promueve la resorción de los depósitos de uratos. El probenecid inhibe la secreción tubular de penicilina y generalmente aumenta los niveles plasmáticos de penicilina por cualquier vía en la que se administre el antibiótico. Se ha demostrado una elevación de 2 a 4 veces para varias penicilinas. También se ha informado que el probenecid inhibe el transporte renal de muchos otros compuestos, incluyendo ácido aminohiápúrico (HAP), ácido aminosalicílico (PAS), indometacina, yodtamato de sodio y ácidos orgánicos yodados relacionados, 17-cetosteroides, ácido pantoténico, fenolsulfonftaleína (PSP), sulfonamidas y sulfonilureas. El probenecid disminuye la excreción hepática y renal de sulfobromoftaleína (BSP). La reabsorción tubular de fósforo se inhibe en individuos hipoparatiroides, pero no en individuos euparatiroides. El probenecid no influye en las concentraciones plasmáticas de salicilatos ni en la excreción de estreptomycin, cloranfenicol, clortetraciclina, oxitetraciclina o neomicina.

Para el tratamiento de la gota, la terapia con probenecid generalmente no debe iniciarse hasta que haya desaparecido un ataque de gota aguda. Sin embargo, si se desencadena un ataque agudo durante la terapia, se puede seguir administrando probenecid sin modificar la dosificación y normalmente también se administra una dosis terapéutica completa de colchicina u otra terapia apropiada para controlar el ataque agudo. La dosificación recomendada para adultos es de 250 mg (por ejemplo, 1/2 comprimido de probenecid), dos veces al día durante una semana, seguido de 500 mg (1 comprimido) dos veces al día a partir de entonces. En pacientes con gota puede haber algún grado de insuficiencia renal. Una dosis diaria de 1000 mg puede ser adecuada. Sin embargo, si es necesario, la dosis diaria puede aumentarse en incrementos de 500 mg cada 4 semanas siempre que se tolere (y generalmente no superior a 2000 mg al día) si no se controlan los síntomas de la artritis gotosa. El probenecid puede no ser efectivo en la insuficiencia renal crónica, particularmente cuando la tasa de filtración glomerular es de 30 ml/minuto o menos. El probenecid debe continuarse con la dosis que mantenga los niveles normales de urato sérico. Cuando no se han producido ataques agudos durante 6 meses o más y los niveles de urato en suero permanecen dentro de los límites normales, la dosis diaria puede reducirse en 500 mg cada 6 meses. La dosis de mantenimiento no debe reducirse al punto en el que los niveles de urato en suero tiendan a aumentar.

En una realización, la presente invención se refiere a canagliflozina, probenecid o canagliflozina y probenecid para su uso en procedimientos para el tratamiento de la hiperuricemia y trastornos relacionados como se describe en la presente memoria, en el que el probenecid está presente en una cantidad de dosificación en el intervalo de aproximadamente 10 mg. a aproximadamente 1000 mg, preferentemente de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 500 mg, preferentemente de aproximadamente 250 mg a aproximadamente 500 mg, o cualquier cantidad o intervalo en el mismo y canagliflozina está presente en una cantidad de dosificación en el intervalo de aproximadamente 25 mg a aproximadamente 300 mg, preferentemente seleccionado del grupo que consiste en aproximadamente 50 mg, aproximadamente 75 mg, aproximadamente 100 mg, aproximadamente 150 mg, aproximadamente 200 mg, aproximadamente 300 mg y aproximadamente 500 mg.

En ciertas realizaciones, la presente invención se refiere a canagliflozina, probenecid o canagliflozina y probenecid para su uso en procedimientos para el tratamiento de la hiperuricemia y trastornos relacionados, que comprende administrar a un sujeto que necesita la terapia conjunta que comprende canagliflozina y probenecid, en el que terapéuticamente la cantidad efectiva de terapia conjunta es suficiente para tratar la hiperuricemia o trastorno relacionado sin inducir hipouricemia.

En ciertas realizaciones, la canagliflozina, probenecid o canagliflozina y probenecid para su uso en los procedimientos de la presente invención están dirigidos al tratamiento de la hiperuricemia y trastornos relacionados en pacientes no diabéticos, así como en pacientes diabéticos. Preferentemente, la cantidad terapéuticamente eficaz de terapia conjunta en los procedimientos de la presente invención no causará hipoglucemia en pacientes diabéticos y/o no diabéticos (más particularmente, no alterará la homeostasis de glucosa en plasma del paciente).

En ciertas realizaciones, se pueden usar otros uricosúricos tales como por ejemplo, benzbromarona o sulfipirazona en lugar de probenecid en combinación con canagliflozina para el tratamiento de la hiperuricemia y trastornos relacionados en un sujeto que lo necesite de acuerdo con la presente invención.

Tal como se usa en el presente documento, a menos que se indique lo contrario, el término "**hiperuricemia o un trastorno relacionado**" incluirá cualquier enfermedad, trastorno o afección caracterizada por niveles elevados (es decir, por encima de lo normal) de ácido úrico en suero. Los ejemplos adecuados incluyen, pero no se limitan a, gota, nefropatía por uratos, enfermedad renal crónica, hipertensión y cálculos renales. Preferentemente, la hiperuricemia o trastorno relacionado "se selecciona del grupo que consiste en gota, nefropatía por urato, enfermedad renal crónica, hipertensión y cálculos renales.

Como se usa aquí, los términos "**Síndrome X**", "**Síndrome metabólico**" y "**Síndrome Metabólico X**" significará un trastorno que presenta factores de riesgo para el desarrollo de diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad cardiovascular y se caracteriza por resistencia a la insulina e hiperinsulinemia y puede estar acompañado por uno o más de los siguientes: (a) intolerancia a la glucosa, (b) Diabetes mellitus de tipo II, (c) dislipidemia, (d) hipertensión y (e) obesidad.

El término "**sujeto**" como se usa en el presente documento, se refiere a un animal, preferentemente un mamífero, más preferentemente un ser humano, que ha sido objeto de tratamiento, observación o experimento. Preferentemente, el sujeto ha experimentado y/o exhibido al menos un síntoma de la enfermedad o trastorno a tratar y/o prevenir.

Como se usa en el presente documento, a menos que se indique lo contrario, los términos "**tratar**", "**tratamiento**" y similares, incluirán el tratamiento y la atención de un sujeto o paciente (preferentemente mamífero, más preferentemente humano) con el fin de combatir una enfermedad, afección o trastorno e incluye la administración de un compuesto de la presente invención para evitar el inicio de los síntomas o complicaciones, aliviar los síntomas o complicaciones, o eliminar la enfermedad, afección o trastorno.

Tal como se usa en el presente documento, a menos que se indique lo contrario, el término "**prevención**" incluirá (a) reducción en la frecuencia de uno o más síntomas, (b) reducción en la gravedad de uno o más síntomas, (c) retraso o evitación del desarrollo de síntomas adicionales, y/o (d) retraso o evitación del desarrollo del trastorno o afección.

Un experto en la materia reconocerá que cuando la presente invención se refiere a canagliflozina, probenecid o canagliflozina y probenecid para su uso en procedimientos de prevención, un sujeto que lo necesite (es decir, un sujeto que necesite prevención) deberá incluir cualquier sujeto o paciente (preferentemente un mamífero, más preferentemente un ser humano) que ha experimentado o exhibido al menos un síntoma del trastorno, enfermedad o afección que debe prevenirse. Además, un sujeto que lo necesite puede ser adicionalmente un sujeto (preferentemente un mamífero, más preferentemente un ser humano) que no ha exhibido ningún síntoma del trastorno, enfermedad o afección que debe prevenirse, pero que un médico, clínico u otro profesional médico ha considerado que está en riesgo de desarrollar dicho trastorno, enfermedad o afección. Por ejemplo, el sujeto puede considerarse en riesgo de desarrollar un trastorno, enfermedad o afección (y, por lo tanto, en necesidad de prevención o tratamiento preventivo) como consecuencia del historial médico del sujeto, que incluye, entre otros, antecedentes familiares, predisposición, trastornos o afecciones coexistentes (comórbidos), pruebas genéticas y similares.

El término "**cantidad terapéuticamente eficaz**" como se usa en el presente documento, significa la cantidad de compuesto activo o agente farmacéutico que provoca la respuesta biológica o medicinal en un sistema tisular, animal o humano que el investigador, veterinario, médico u otro clínico está buscando, que incluye el alivio de la síntomas de la enfermedad o trastorno que se está tratando.

Cuando la presente invención se refiere a la terapia conjunta o terapia de combinación, que comprende la administración de (a) canagliflozina y (b) probenecid, "**cantidad terapéuticamente eficaz**" se referirá a la cantidad de la combinación de agentes tomados juntos para que el efecto combinado provoque la respuesta biológica o medicinal deseada. Por ejemplo, la cantidad terapéuticamente eficaz de terapia conjunta que comprende la administración de (a) canagliflozina y (b) probenecid, sería la cantidad de (a) canagliflozina y (b) probenecid que cuando se toman juntos o secuencialmente tienen un efecto combinado que es terapéuticamente efectivo. Además, un experto en la técnica reconocerá que, en el caso de la terapia conjunta con una cantidad terapéuticamente eficaz, como en el ejemplo anterior, la cantidad de (a) canagliflozina y/o la cantidad de (b) probenecid individualmente puede o no ser terapéuticamente eficaz.

Las dosificaciones óptimas (para canagliflozina, probenecid y/o terapia conjunta que comprende canagliflozina y probenecid) que se administrarán pueden ser determinadas fácilmente por los expertos en la técnica, y variarán, por ejemplo, con el modo de administración, la concentración la preparación, y el avance de la afección de la enfermedad. Además, los factores asociados con el paciente particular que se está tratando, incluyendo la edad del paciente, el peso, la dieta y el momento administración, darán como resultado la necesidad de ajustar las dosis.

Como se usa en el presente documento, el término "**composición**" pretende abarcar un producto que comprenda los ingredientes especificados en las cantidades especificadas, así como cualquier producto que resulte, directa o indirectamente, de combinaciones de los ingredientes especificados en las cantidades especificadas.

Para proporcionar una descripción más concisa, algunas de las expresiones cuantitativas expresadas en el presente documento no están calificadas con el término "**aproximadamente**". Se entiende que si el término "aproximadamente" se usa explícitamente o no, cada cantidad indicada en el presente documento se refiere al valor real dado, y también se refiere a la aproximación a dicho valor dado que razonablemente sería inferido basado sobre la habilidad ordinaria en la técnica, incluyendo aproximaciones debidas a las afecciones experimentales y/o de medición para dicho valor dado. Además, para proporcionar una descripción más concisa, algunas de las expresiones cuantitativas de la presente memoria se enumeran como un intervalo de aproximadamente la cantidad X a aproximadamente la cantidad Y. Se entiende que cuando se recita un intervalo, el intervalo no se limita a la enumeración superior e inferior límites, sino que incluye el intervalo completo desde aproximadamente la cantidad X hasta aproximadamente la cantidad Y, o cualquier cantidad o intervalo en el mismo.

La presente invención comprende adicionalmente composiciones farmacéuticas que contienen (a) canagliflozina, (b) probenecid y uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables. Las composiciones farmacéuticas que contienen uno o más de los compuestos de la invención descritos en el presente documento como el principio activo se pueden preparar mezclando íntimamente el compuesto o compuestos con un vehículo farmacéutico según las técnicas de composición farmacéutica convencionales. El vehículo puede tomar una amplia variedad de formas dependiendo de la vía de administración deseada (por ejemplo, oral, parenteral). Por lo tanto, para preparaciones orales líquidas tales como suspensiones, elixires y soluciones, los vehículos y aditivos adecuados incluyen agua, glicoles, aceites, alcoholes, agentes aromatizantes, conservantes, estabilizadores, agentes colorantes y similares; para preparaciones orales sólidas, tales como polvos, cápsulas y comprimidos, los vehículos y aditivos adecuados incluyen almidones, azúcares, diluyentes, agentes de granulación, lubricantes, aglutinantes, agentes disgregantes y similares. Las preparaciones orales sólidas también pueden recubrirse con sustancias tales como azúcares o recubrirse entéricamente para modular el sitio principal de absorción. Para la administración parenteral, el vehículo generalmente consistirá en agua estéril y se pueden agregar otros ingredientes para aumentar la solubilidad o la conservación. Las suspensiones o soluciones inyectables también pueden prepararse utilizando vehículos acuosos junto con los aditivos apropiados.

Para preparar las composiciones farmacéuticas de la presente invención, uno o más compuestos de la presente invención como el principio activo se mezclan íntimamente con un vehículo farmacéutico de acuerdo con técnicas de composición farmacéutica convencionales, cuyo vehículo puede adoptar una amplia variedad de formas dependiendo de la forma de preparación deseado para administración, por ejemplo, oral o parenteral tal como intramuscular. Al preparar las composiciones en forma de dosificación oral, puede emplearse cualquiera de los medios farmacéuticos habituales. Por lo tanto, para preparaciones orales líquidas, tales como, por ejemplo, suspensiones, elixires y soluciones, los vehículos y aditivos adecuados incluyen agua, glicoles, aceites, alcoholes, agentes aromatizantes, conservantes, agentes colorantes y similares; para preparaciones orales sólidas tales como, por ejemplo, polvos, cápsulas, cápsulas, cápsulas de gel y comprimidos, los vehículos y aditivos adecuados incluyen almidones, azúcares, diluyentes, agentes de granulación, lubricantes, aglutinantes, agentes disgregantes y similares. Debido a su facilidad de administración, los comprimidos y las cápsulas representan la forma de unidad de dosificación oral más ventajosa, en cuyo caso se emplean obviamente vehículos farmacéuticos sólidos. Si se desea, los comprimidos pueden recubrirse con azúcar o recubrirse entéricamente por técnicas estándar. Para los parenterales, el vehículo generalmente comprenderá agua estéril, a través de otros ingredientes, por ejemplo, para fines tales como ayudar a la solubilidad o para la conservación. También se pueden preparar suspensiones inyectables, en cuyo caso se pueden emplear vehículos líquidos apropiados, agentes de suspensión y similares. Las composiciones farmacéuticas de la presente contendrán, por unidad de dosificación, por ejemplo, comprimido, cápsula, polvo, inyección, cucharadita y similares, una cantidad del principio activo necesaria para administrar una dosis eficaz como se describió anteriormente. Las composiciones farmacéuticas de la presente contendrán, por unidad de dosificación unitaria, por ejemplo, comprimido, cápsula, polvo, inyección, supositorio, cucharadita y similares, de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 1000 mg de probenecid, preferentemente de aproximadamente 25 mg a aproximadamente 500 mg de probenecid, o cualquier cantidad o intervalo (preferentemente seleccionado del grupo que consiste en aproximadamente 125 mg, aproximadamente 250 mg, aproximadamente 500 mg y aproximadamente 1000 mg de probenecid) y de aproximadamente 25 mg a aproximadamente 500 mg de canagliflozina o cualquier cantidad o intervalo en el mismo (preferentemente seleccionado del grupo que consiste en aproximadamente 50 mg, aproximadamente 75 mg, aproximadamente 100 mg, aproximadamente 150 mg, aproximadamente 200 mg, y aproximadamente 300 mg de canagliflozina). Las dosificaciones, sin embargo, pueden variarse dependiendo del requerimiento de los pacientes, la gravedad de la afección que se trata y el compuesto que se emplea. Se puede emplear la administración diaria o la dosificación

posperiódica.

Preferentemente, estas composiciones están en formas de dosificación unitaria tales como comprimidos, píldoras, cápsulas, polvos, gránulos, soluciones o suspensiones parenterales estériles, aerosoles dosificados o aerosoles líquidos, gotas, ampollas, dispositivos autoinyectores o supositorios; para administración oral parenteral, intranasal, sublingual o rectal, o para administración por inhalación o insuflación. Para preparar composiciones sólidas tales como comprimidos, el principio activo principal se mezcla con un vehículo farmacéutico, p. ingredientes de formación de comprimidos convencionales tales como almidón de maíz, lactosa, sacarosa, sorbitol, talco, ácido esteárico, estearato de magnesio, fosfato de dicalcio o gomas, y otros diluyentes farmacéuticos, por ejemplo agua, para formar una composición de preformulación sólida que contiene una mezcla homogénea de un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En ciertas realizaciones, los dos principios activos se pueden formular juntos, por ejemplo, en una formulación de comprimido de dos capas. Cuando se hace referencia a estas composiciones de preformulación como homogéneas, se entiende que los principios activos se dispersan uniformemente en toda la composición de modo que la composición se puede subdividir fácilmente en formas de dosificación igualmente eficaces tales como comprimidos, píldoras y cápsulas. Esta composición de preformulación sólida se subdivide luego en formas de dosificación unitaria del tipo descrito anteriormente que contiene de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 1000 mg de probenecid, preferentemente de aproximadamente 25 mg a aproximadamente 500 mg de probenecid, o cualquier cantidad o intervalo en el mismo y de aproximadamente 25 mg a aproximadamente 500 mg de canagliflozina o cualquier cantidad o intervalo en el mismo. Las comprimidos o píldoras de la composición se pueden recubrir o componer de otro modo para proporcionar una forma de dosificación que ofrezca la ventaja de una acción prolongada. Por ejemplo, la comprimido o píldora puede comprender una dosificación interna y un componente de dosificación externo, estando el último en forma de una envoltura sobre el primero. Los dos componentes se pueden separar mediante una capa entérica que sirve para resistir la desintegración en el estómago y permite que el componente interno pase intacto al duodeno o se retrase su liberación. Se puede usar una variedad de material para tales capas o revestimientos entéricos, tales materiales que incluyen una serie de ácidos poliméricos con materiales tales como goma laca, alcohol cetílico y acetato de celulosa. En ciertas realizaciones, el componente de dosificación externo y el componente de dosificación interno pueden incluir diferentes principios activos (por ejemplo, el exterior puede incluir canagliflozina y el interior puede incluir probenecid, el exterior puede incluir probenecid y el interior puede incluir canagliflozina, y similares).

Las formas líquidas en las que las composiciones de la presente invención pueden incorporarse para administración oral o por inyección incluyen soluciones acuosas, jarabes con sabor adecuado, suspensiones acuosas u oleosas y emulsiones aromatizadas con aceites comestibles tales como aceite de semilla de algodón, aceite de sésamo y aceite de coco, o aceite de maní, así como elixires y vehículos farmacéuticos similares. Los agentes dispersantes o de suspensión adecuados para suspensiones acuosas incluyen gomas sintéticas y naturales tales como tragacanto, goma arábiga, alginato, dextrano, carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, polivinilpirrolidona o gelatina.

Una composición farmacéutica que comprende cualquiera de los compuestos como se define en la presente memoria y un vehículo farmacéuticamente aceptable se puede usar para su uso en el procedimiento de tratamiento de la hiperuricemia y trastornos relacionados descritos en la presente invención. Los vehículos incluyen excipientes farmacéuticos necesarios e inertes, que incluyen, entre otros, aglutinantes, agentes de suspensión, lubricantes, aromatizantes, edulcorantes, conservantes, colorantes y revestimientos. Las composiciones adecuadas para administración oral incluyen formas sólidas, tales como píldoras, comprimidos, cápsulas, cápsulas (incluyendo cada una liberación inmediata, liberación temporizada y formulaciones de liberación sostenida), gránulos y polvos, y formas líquidas, tales como soluciones, jarabes, elixires, emulsiones y suspensiones. Las formas útiles para la administración parenteral incluyen soluciones estériles, emulsiones y suspensiones.

Ventajosamente, los compuestos de la presente invención se pueden administrar en una única dosis diaria, o la dosificación diaria total se puede administrar en dosis divididas de dos, tres o cuatro veces al día.

Por ejemplo, para la administración oral en forma de una comprimido o cápsula, el componente de fármaco activo se puede combinar con un vehículo inerte farmacéuticamente aceptable no tóxico oral tal como etanol, glicerol, agua y similares. Además, cuando se desee o sea necesario, aglutinantes adecuados; lubricantes, agentes disgregantes y agentes colorantes también se pueden incorporar a la mezcla. Los aglutinantes adecuados incluyen, sin limitación, almidón, gelatina, azúcares naturales tales como glucosa o beta-lactosa, edulcorantes de maíz, gomas naturales y sintéticas tales como goma arábiga, tragacanto u oleato de sodio, estearato de sodio, estearato de magnesio, benzoato de sodio, acetato de sodio, sodio cloruro y similares. Los disgregantes incluyen, sin limitación, almidón, metil celulosa, agar, bentonita, goma de xantano y similares.

El líquido se forma en agentes de suspensión o dispersión con sabor adecuado tales como las gomas sintéticas y naturales, por ejemplo, tragacanto, goma arábiga, metilcelulosa y similares. Para administración parenteral, se desean suspensiones y soluciones estériles. Las preparaciones isotónicas que generalmente contienen conservantes adecuados se emplean cuando se desea la administración intravenosa.

Para preparar una composición farmacéutica de la presente invención, canagliflozina y probenecid, como los ingredientes activos, pueden mezclarse íntimamente con un vehículo farmacéutico de acuerdo con técnicas de

composición farmacéutica convencionales, cuyo vehículo puede tomar una amplia variedad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para administración (por ejemplo, oral o parenteral). Los vehículos farmacéuticamente aceptables adecuados son bien conocidos en la técnica. Las descripciones de algunos de estos portadores farmacéuticamente aceptables se pueden encontrar en The Handbook of Pharmaceutical Excipients, publicado por la Asociación Farmacéutica Americana y la Sociedad Farmacéutica de Gran Bretaña.

Los procedimientos de formulación de composiciones farmacéuticas se han descrito en numerosas publicaciones tales como Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, segunda edición, revisada y ampliada, volúmenes 1-3, editados por Lieberman et al; Pharmaceutical Dosage Forms: Parenteral Medications, volúmenes 1-2, editados por Aves et al; y Pharmaceutical Dosage Forms: Disperse System, volúmenes 1-2, editado por Lieberman et al; publicado por Marcel Dekker, Inc.

Los compuestos de la presente invención se pueden administrar en cualquiera de las composiciones anteriores y de acuerdo con los regímenes de dosificación establecidos en la técnica siempre que se requiera el tratamiento de la hiperuricemia o un trastorno relacionado.

Para administración oral, las composiciones se proporcionan preferentemente en forma de comprimidos que contienen, aproximadamente 25, aproximadamente 50, aproximadamente 100, aproximadamente 150, aproximadamente 200, aproximadamente 250, aproximadamente 300 o aproximadamente 500 miligramos de canagliflozina y aproximadamente 50, aproximadamente 125, aproximadamente 250, aproximadamente 500 o aproximadamente 1000 miligramos de probenecid. Las comprimidos se pueden administrar en un régimen de 1 a 4 veces al día, preferentemente 1 o 2 veces al día.

Los siguientes Ejemplos se exponen para ayudar a la comprensión de la invención y no se pretende que limiten de ninguna manera la invención expuesta en las reivindicaciones que siguen a continuación ni limitarse a las mismas.

Ejemplo 1: Efecto de canagliflozina y probenecid sobre los niveles de urato en orina y suero - Resultados de ensayos clínicos

Se realizó un estudio abierto, de secuencia fija y en un solo centro para evaluar los efectos de múltiples dosis de probenecid con múltiples dosis de canagliflozina en sujetos sanos, como se describe a continuación (estudio NCT01428284) en el sitio web de registro clinicaltrials.gov). El estudio consistió en 3 fases: (1) una fase de selección de aproximadamente 19 días (día -21 a día -3), (2) una fase de tratamiento abierto de 20 días (día -2 a día 18), y (3) una fase de seguimiento (de 7 a 10 días después del alta el día 18). La duración total del estudio fue de aproximadamente 49 días.

Pacientes del estudio:

Aproximadamente 14 hombres y mujeres sanos de entre 18 y 55 años de edad (ambos extremos incluidos), que tenían un IMC entre 18 y 30 kg/m² (ambos extremos incluidos) y un peso corporal de no menos de 50 kg, fueron elegibles para la inclusión en este estudio. Se excluyeron los sujetos con antecedentes de cualquiera de las siguientes afecciones médicas, o con ellas actualmente,: (a) Insuficiencia renal aguda o crónica (TFGe inferior a 90 ml/min/1,73 m²); (b) cálculos renales o vesicales (nefrolitiasis); (c) hiperuricosuria (> 800 mg/día) o gota; y/o (d) hiperuricemia (> 6,8 mg/dl, 404 μmol/l). Las razones para retirar al sujeto del estudio podrían incluir las siguientes: (a) pérdidas para el seguimiento; (b) retirada del consentimiento; (c) retirada del consentimiento para la investigación farmacogenómica (Parte 1); (d) el sujeto no cumplía los requisitos del estudio y las prohibiciones y restricciones; y/o (e) un sujeto podría ser retirado del tratamiento del estudio (debían obtenerse evaluaciones finales) si el investigador creía que por razones de seguridad (por ejemplo, un acontecimiento adverso) era mejor para el sujeto suspender el tratamiento del estudio.

Se incluyó a un total de 14 sujetos, de los cuales 3 fueron retirados prematuramente del estudio. Once sujetos completaron el estudio según lo planeado. La mayoría de los sujetos eran varones (13 varones y 1 mujer), con una mediana de edad de 27 años, peso corporal medio de 79,6 kg y un IMC medio de 25,4 kg/m².

Fármacos del estudio:

La canagliflozina se suministró como un comprimido oral blanco con forma de cápsula de 300 mg marcados con "CFZ" en un lado y "300" en el otro lado (N.º de lote: 1DG4510-X; fecha de caducidad: noviembre de 2013).

El probenecid se suministró como comprimidos de 500 mg según la Farmacopea de Estados Unidos (USP) de un solo lote (N.º de lote: 394148A; fecha de caducidad: enero de 2013).

Dosificación y administración:

Todos los fármacos del estudio se tomaron entre las 7:30 y las 9:30 de la mañana con 240 ml de agua no carbonatada. El fármaco del estudio se tragaba entero y sin masticar, dividido, disuelto o triturado. Los sujetos

permanecieron erguidos (de pie o sentados) y no se acostaron durante las primeras 4 horas después de la administración del fármaco del estudio por la mañana el día 14 y el día 17. Para cada sujeto, los días en que se administraron canagliflozina y probenecid, ambas dosis se administraron aproximadamente al mismo tiempo.

5 La canagliflozina se administró como un solo comprimido de 300 mg los días 1 al día 17. El probenecid se administró dos veces al día como un comprimido de 500 mg desde el día 15 hasta el día 17. El día 14 y el día 17, los sujetos recibieron el fármaco del estudio en ayunas y el almuerzo normal aproximadamente 4 horas después de la administración del fármaco del estudio. Todos los demás días de estudio, los sujetos recibieron canagliflozina y/o probenecid 1 hora antes de recibir una comida estándar. La dieta del estudio fue normalizada por el dietista del centro sitio con el fin de minimizar el efecto sobre los niveles de ácido úrico. A los sujetos también se les recomendó no consumir alimentos ricos en purinas desde la visita de selección hasta la finalización del estudio.

Pruebas de laboratorio clínico

15 Todas las pruebas de laboratorio fueron realizadas por un laboratorio clínico autorizado (Physicians Reference Laboratory [PRL]), 7800 West 110th Street, Overland Park, KS 66210-2304). Las pruebas de laboratorio clínico incluyeron, entre otras:

20 (a) Bioquímica sérica: glucosa, creatinina, nitrógeno ureico en sangre (BUN), proteína total, bilirrubina total, fosfato, albúmina, calcio, ácido úrico sérico en ayunas, sodio, potasio, cloruro, magnesio, ácido láctico deshidrogenasa, fosfatasa alcalina, alanina transaminasa, aspartato transaminasa, gamma-glutamilttransferasa, bicarbonato, creatinfosfoquinasa, colesterol total (solo en la visita de selección) y triglicéridos (solo en la visita de selección); y

25 (b) Excreción de ácido úrico en orina: se recogió una orina total de 24 horas en los puntos de tiempo especificados en el programa de tiempo y acontecimientos del protocolo de estudio. Las muestras se mezclaron a fondo y se almacenaron entre 2 °C y 8 °C hasta el envío.

30 Los datos de laboratorio se resumieron por tipo de prueba de laboratorio. Se usaron intervalos de referencia normales y resultados anormales en el resumen de datos de laboratorio. Se calcularon estadísticas descriptivas para cada analito de laboratorio en el momento basal, el día 18 y al final del estudio.

RESULTADOS

35 Niveles de urato sérico:

La Tabla 1 a continuación enumera los niveles medios de urato sérico y la disminución media calculada a lo largo del estudio. Al inicio del estudio, todos los pacientes evaluados mostraron niveles de urato sérico dentro del intervalo clínicamente normal. La Figura 1 ilustra dichos niveles medios de urato sérico (± desviación estándar) en función del día de estudio.

Tabla 1: Niveles de Urato en Suero (mmol/d) - 14 pacientes

	Media (µmol/l)	Disminución media (µmol/l)
45	Selección	291,452
	Día -2	290,177
	Día -1	298,675
50		Media (µmol/l)
	Día 1	293,151
	DIA 2	241,580
55	Día 3	228,769
	Día 14	229,684
	Día 15	245,851
60	Día 16	139,778
	Día 17	121,438
	Día 18	116,977
65	Visita de seguimiento	242,953
		-52,617

Los niveles medios de urato sérico ($\mu\text{mol/l}$) disminuyeron desde el inicio después de la administración de canagliflozina sola (aproximadamente en un 19 %, 24 % y 23 % los días 2, 3 y 14, respectivamente). Después de la administración conjunta de probenecid, se observaron disminuciones adicionales con respecto al valor inicial (aproximadamente 18 %, 53 %, 59 % y 61 % los días 15, 16, 17 y 18, respectivamente). En la visita al final del estudio (aproximadamente 7-10 días después de la última dosis del fármaco del estudio, los niveles séricos de urato fueron aproximadamente un 18 % menores en comparación con el valor inicial).

Excreción de ácido úrico en orina:

La Tabla 2, a continuación, enumera la excreción media de ácido úrico en la orina y los cambios medios calculados a lo largo del estudio. La Figura 2 ilustra dicha excreción media de ácido úrico (\pm desviación estándar) en función del día de estudio.

Tabla 2: Excreción de urato en la orina (mmol/día) - 12 pacientes

	Media (mmol/d)	Cambio medio desde el día 1 ($\mu\text{mol/d}$)
Día -1	4,047	-
Día 1	5,068	0,796
Día 2	4,544	0,273
Día 13	4,319	0,048
Día 14	4,208	-0,064
Día 15	6,836	2,633
Día 16	5,642	1,440
Día 17	4,807	0,605

La excreción media de urato urinario (mmol/día) aumentó en comparación con el valor inicial los días 1, 2 y 13 (aproximadamente el 19 %, 6 % y 1 %, respectivamente) durante el tratamiento con canagliflozina sola. Al iniciar la dosificación con probenecid junto con canagliflozina el día 15, la excreción urinaria media de urato aumentó (aproximadamente un 63 % desde el inicio) y a continuación disminuyó hacia los niveles iniciales el día 16 y el día 17 durante la administración continua de probenecid (a un aumento del 34 % y 14 % desde el valor basal).

Los resultados de este estudio indican que los niveles de urato en suero disminuyeron un promedio de aproximadamente un 19 % a un 24 % en comparación con el valor inicial, durante el tratamiento inicial con canagliflozina durante 14 días. Cuando el probenecid se coadministró con canagliflozina, se observó una reducción adicional del urato sérico y se produjo un aumento transitorio correspondiente de la excreción de urato en la orina durante 24 horas. Estos datos indican que la administración concomitante de canagliflozina con probenecid aumenta la disminución del urato sérico observada con canagliflozina sola a través de un mecanismo uricosúrico.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Canagliflozina para su uso en un procedimiento para tratar la hiperuricemia o un trastorno relacionado, en el que el procedimiento comprende administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de terapia conjunta que comprende canagliflozina y probenecid, en el que la expresión "hiperuricemia o un trastorno relacionado" se define como cualquier enfermedad, trastorno o afección caracterizado por niveles elevados, es decir, por encima de lo normal, de ácido úrico en suero.
- 10 2. Probenecid para su uso en un procedimiento para tratar la hiperuricemia o un trastorno relacionado, en el que el procedimiento comprende administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de terapia conjunta que comprende canagliflozina y probenecid, en el que la expresión "hiperuricemia o un trastorno relacionado" se define como cualquier enfermedad, trastorno o afección **caracterizado por** niveles elevados, es decir, por encima de lo normal, de ácido úrico en suero.
- 15 3. Canagliflozina y probenecid para su uso en un procedimiento para tratar la hiperuricemia o un trastorno relacionado, en el que el procedimiento comprende administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de terapia conjunta que comprende canagliflozina y probenecid, en el que la expresión "hiperuricemia o un trastorno relacionado" se define como cualquier enfermedad, trastorno o afección **caracterizado por** niveles elevados, es decir, por encima de lo normal, de ácido úrico en suero.
- 20 4. El compuesto o compuestos de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que el tratamiento de la hiperuricemia o trastorno relacionado previene los síntomas de gota.
- 25 5. El compuesto o compuestos de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que la hiperuricemia o trastorno relacionado se selecciona del grupo que consiste en gota, nefropatía por urato, enfermedad renal crónica, hipertensión debida a hiperuricemia y cálculos renales.
- 30 6. El compuesto o compuestos de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que la canagliflozina está presente como un hemihidrato cristalino.
- 35 7. El compuesto o compuestos de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que la canagliflozina se administra en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 50 a aproximadamente 500 mg o en el que la canagliflozina se administra en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 100 a aproximadamente 300 mg, o en el que el probenecid se administra en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 250 a aproximadamente 1000 mg.
- 40 8. El compuesto o compuestos de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que la canagliflozina se administra en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 300 mg al día; y en el que el probenecid se administra en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 250 mg a aproximadamente 1000 mg al día.
- 45 9. Canagliflozina para su uso en un procedimiento para tratar la gota, en el que el procedimiento comprende administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de terapia conjunta que comprende canagliflozina y probenecid.
- 50 10. Probenecid para su uso en un procedimiento para tratar la gota, en el que el procedimiento comprende administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de terapia conjunta que comprende canagliflozina y probenecid.
- 55 11. Canagliflozina y probenecid para su uso en un procedimiento para tratar la gota, en el que el procedimiento comprende administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de terapia conjunta que comprende canagliflozina y probenecid.
- 60 12. Una composición farmacéutica que comprende una terapia conjunta de cantidad terapéuticamente eficaz de canagliflozina y probenecid; y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 65 13. Una composición farmacéutica según la reivindicación 12, en la que la canagliflozina está presente como un hemihidrato cristalino.
14. Una composición farmacéutica según la reivindicación 12, en la que la canagliflozina está en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 50 a aproximadamente 500 mg, o en el que la canagliflozina está en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 100 a aproximadamente 300 mg, o en el que el probenecid está en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 250 a aproximadamente 1000 mg.
15. Una composición farmacéutica según la reivindicación 12, en la que la canagliflozina está en una cantidad en el

ES 2 647 526 T3

intervalo de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 300 mg al día; y en el que el probenecid se administra en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 250 mg a aproximadamente 1000 mg al día.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

Niveles medios de urato en suero

FIG. 1

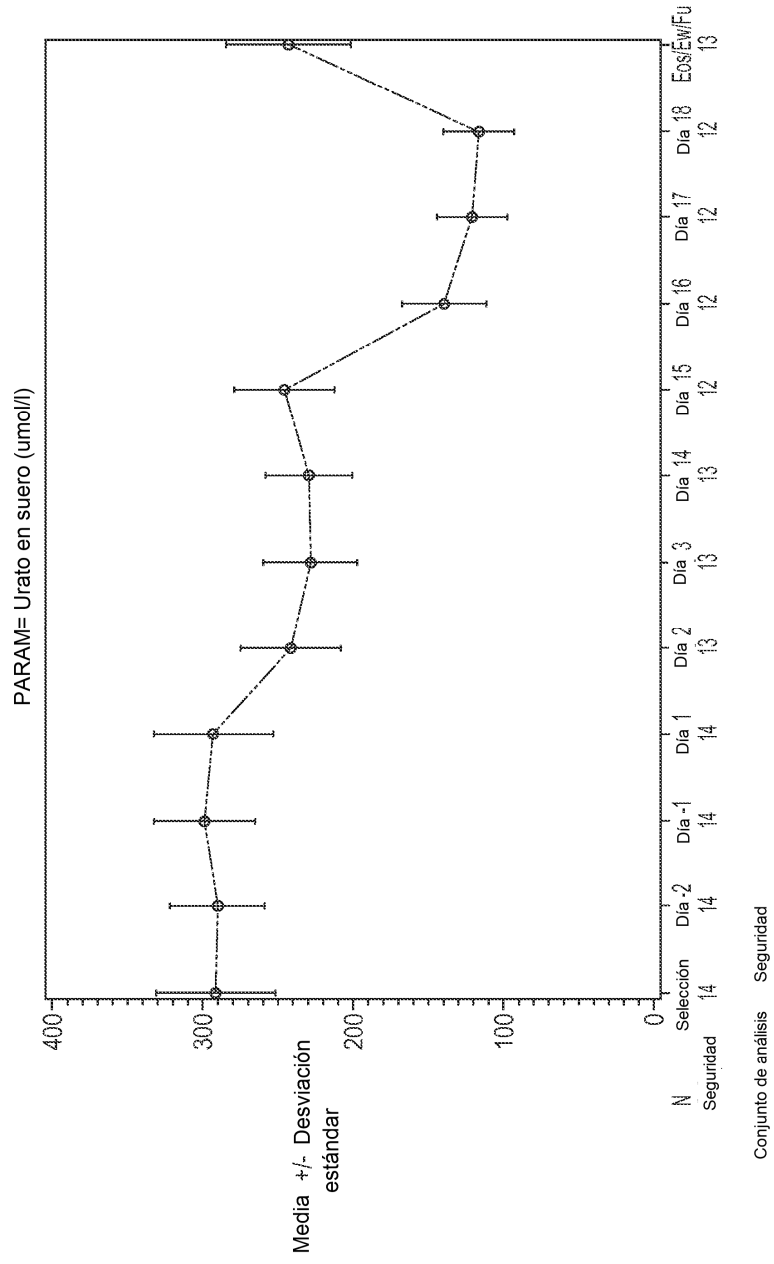


FIG. 2

