

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 670 700**

51 Int. Cl.:

C07D 249/14 (2006.01)

A61K 45/06 (2006.01)

A61K 31/4196 (2006.01)

A61K 31/426 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

A61P 19/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **14.06.2011 PCT/US2011/040398**

87 Fecha y número de publicación internacional: **22.12.2011 WO11159732**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.06.2011 E 11796324 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.03.2018 EP 2582683**

54 Título: **Tratamiento de gota e hiperuricemia**

30 Prioridad:

15.06.2010 US 355004 P

08.11.2010 US 411449 P

06.01.2011 US 201161430522 P

24.05.2011 US 201161489420 P

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

31.05.2018

73 Titular/es:

ARDEA BIOSCIENCES, INC. (100.0%)

9390 Towne Centre Drive

San Diego CA 92121, US

72 Inventor/es:

MINER, JEFFREY;

QUART, BARRY, D. y

GIRARDET, JEAN-LUC

74 Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

ES 2 670 700 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

Tratamiento de gota e hiperuricemia

5 Referencia cruzada con solicitudes relacionadas

Esta solicitud reivindica la Solicitud Provisional de los Estados Unidos núm. 61/355,004, presentada el 15 de junio de 2010; Solicitud Provisional de los Estados Unidos núm. 61/411,449, presentada el 8 de noviembre de 2010; Solicitud Provisional de los Estados Unidos núm. 61/430,522, presentada el 6 de enero de 2011; y Solicitud Provisional de los Estados Unidos núm. 61/489,420, presentada el 24 de mayo de 2011.

Campo de la invención

15 La presente invención se refiere al tratamiento o profilaxis de la gota resistente a alopurinol.

Antecedentes de la invención

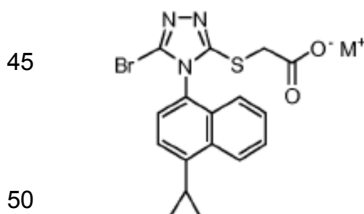
La gota es una enfermedad dolorosa, debilitante y progresiva provocada por niveles anormalmente elevados de ácido úrico en la corriente sanguínea. La gota se asocia con niveles elevados de ácido úrico que cristaliza y se deposita en articulaciones, tendones, y tejidos circundantes. La gota se distingue por ataques recurrentes de articulaciones rojas, sensibles, calientes, y/o hinchadas. Esto conduce a la deposición de cristales de ácido úrico dolorosos, como agujas en y alrededor del tejido conectivo de las articulaciones y en los riñones, lo que da como resultado inflamación, la formación de nódulos desfigurantes, ataques intermitentes de dolor intenso y daño renal. Además, la evidencia sugiere que la elevación crónica del ácido úrico asociada con la gota, conocida como hiperuricemia, también puede tener consecuencias sistémicas, que incluyen un mayor riesgo de disfunción renal y enfermedad cardiovascular.

En 2008, aproximadamente 8.3 millones de pacientes en los Estados Unidos, 6.4 millones de pacientes en la Unión Europea y 2.9 millones de pacientes en Japón se diagnosticaron con gota. La gota es la forma más común de artritis inflamatoria en hombres mayores de 40 años y representa una importante necesidad médica no satisfecha con opciones limitadas de tratamiento. Puede hacerse referencia al documento WO2009070740, que se refiere a compuestos, composiciones y métodos particulares para el uso en relación con la modulación de los niveles de ácido úrico en sangre.

Sumario de la invención

35 En una primera modalidad, en la presente se proporciona Lesinurad o una sal farmacéuticamente aceptable de este y alopurinol para el uso en la profilaxis o el tratamiento de la gota resistente a alopurinol.

Modalidades o descripciones adicionales, proporcionadas en la presente son métodos y composiciones para la reducción de los niveles de ácido úrico en suero (AUs) o el tratamiento de la gota en individuos que lo necesitan. Tales composiciones comprenden y tales métodos comprenden la administración a un individuo que lo necesita de una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula I:



fórmula (I)

55 En modalidades específicas, el compuesto de fórmula I es 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acetato, o un polimorfo de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acetato o un polimorfo de esta. En modalidades más específicas, M⁺ es H⁺, Na⁺ o K⁺.

En determinadas modalidades o descripciones en la presente se proporciona un método para la tratar gota y/o los brotes de gota que comprende administrar a un individuo una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula I. En algunas modalidades o descripciones, el método comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula I y una cantidad eficaz de colchicina. En determinadas modalidades o descripciones, el método comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula I y una cantidad eficaz de un inhibidor de xantina oxidasa (XO) (por ejemplo, alopurinol o febuxostat). En algunas modalidades o descripciones, el método comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula I, una cantidad eficaz de colchicina, y una cantidad eficaz de un inhibidor de xantina oxidasa (XO) (por ejemplo, alopurinol o febuxostat). En modalidades o

descripciones específicas, en la presente se describe un método para tratar la gota y/o los brotes de gota en un individuo que padece insuficiencia renal (por ejemplo, insuficiencia renal moderada).

5 En la presente descripción se describe un método para reducir los niveles de ácido úrico en suero (que incluye, por ejemplo, un método para tratar la gota y/o los brotes de gota) en un individuo que lo necesita, el método que comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula I. En casos adicionales, el método comprende además administrar al individuo (i) una cantidad eficaz de colchicina, (ii) una cantidad eficaz de un inhibidor de xantina oxidasa (XO), o (iii) una combinación de estos. En determinados casos, en la presente se describe un método para reducir los altos niveles del valor inicial de ácido úrico en suero en un individuo, el método que comprende administrar al individuo una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula I y un inhibidor de xantina oxidasa (XO) (por ejemplo, alopurinol o febuxostat). En casos específicos, un alto nivel del valor inicial de ácido úrico en suero es > 10 mg/dL, > 9.5 mg/dL, > 9 mg/dL, > 8.5 mg/dL, > 8 mg/dL, o similares. En casos específicos, tales métodos comprenden reducir los niveles de ácido úrico en suero a menos de <6.5 mg/dL, <6.4 mg/dL, <6.3 mg/dL, <6.2 mg/dL, <6.1 mg/dL, < 6 mg/dL, < 5.9 mg/dL, < 5.8 mg/dL, < 5.7 mg/dL, < 5.6 mg/dL, < 5.5 mg/dL, < 5.4 mg/dL, < 5.3 mg/dL, < 5.2 mg/dL, < 5.1 mg/dL, < 5 mg/dL o similares. En algunos casos, un método para reducir los niveles de ácido úrico en suero descrito en la presente comprende proporcionar una reducción intradía de los niveles de ácido úrico en suero del > 40 %, > 45 %, > 50 %, > 55 %, > 60 %, > 65 %, > 70 %, > 75 %, > 80 %, o más.

20 En modalidades específicas en la presente se proporciona un método para tratar la gota tofácea.

En algunas modalidades, cualquier uso descrito en la presente que comprende la administración de un primer agente y un segundo agente comprende la administración inicial de un agente (por ejemplo, durante un día, dos días, tres días, una semana, dos meses, un mes, dos meses, tres meses, o similares), tal como un inhibidor de XO o compuesto de fórmula I, seguido de la administración de otro agente implicado en la terapia (o una combinación de un primer y segundo agente como se describe en la presente), tal como un compuesto de fórmula I o un inhibidor de XO (o ambos).

30 En determinados casos, el tratamiento de la gota implica la reducción de los niveles de ácido úrico en suero. Sin embargo, los brotes de gota se asocian con la reducción de los niveles de ácido úrico. Los fármacos como la colchicina pueden reducir el dolor asociado con los brotes de gota mientras se reducen los niveles de ácido úrico en suero en el paciente, sin embargo, la colchicina se asocia con varios efectos secundarios no deseados, que incluyen trastornos gastrointestinales.

35 En determinadas modalidades o casos en la presente se describen métodos, composiciones y regímenes de dosificación para reducir los niveles de ácido úrico en suero mientras que proporcionan una reducción concomitante de la intensidad y duración de los brotes de gota asociados con otros medicamentos para la gota. Además, en la presente se describen métodos, composiciones y regímenes de dosificación para eliminar el consumo de colchicina coadministrada de un paciente; dicha eliminación del consumo incluye dosis inferiores de colchicina y menos tiempo de colchicina en relación con otros medicamentos para la gota.

40 Algunos casos descritos en la presente describen un método para tratar la gota que comprende la coadministración de 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acetato, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y colchicina a un sujeto, en donde dicho método proporciona una mayor reducción promedio de brotes de gota que la coadministración de colchicina y el agente terapéutico que no es un inhibidor doble de URAT1 y un inflamasoma.

45 Algunos casos en la presente describen un método en donde la dosificación total de colchicina administrada durante la coadministración de 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acetato, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, es al menos 50 % menor que la dosificación total de colchicina coadministrada con un agente terapéutico que no es un inhibidor doble de URAT1 y un inflamasoma.

50 Algunos casos describen el método en donde la cantidad de tiempo en que se coadministra la colchicina con 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acetato, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, es al menos una semana menos que cuando la colchicina se coadministra con un agente terapéutico que no es un inhibidor doble de URAT1 y un inflamasoma.

55 Otros casos en la presente describen un método para reducir la duración de los brotes de gota que comprende la administración de una composición farmacéutica que comprende 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acetato, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, a un sujeto, en donde la duración promedio de los brotes de gota en un paciente que experimenta reducción de los niveles de ácido úrico es inferior a cuatro días. Determinados casos en la presente describen el método, en donde la duración promedio de los brotes de gota es inferior a tres días. En casos específicos, la duración promedio de los brotes de gota es inferior a dos días.

65 También se proporcionan en determinadas modalidades o descripciones en la presente los métodos para tratar la gota que comprenden la administración a un paciente que lo necesita de un agente terapéutico que es un inhibidor doble de URAT1 e inflamasoma. En modalidades específicas, el inhibidor doble de URAT1 e inflamasoma es 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acetato, o un polimorfo de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acetato o un polimorfo de este.

Algunos casos descritos en la presente proporcionan un método para reducir la inflamación inducida por urato monosódico que comprende administrar una composición farmacéutica que comprende un agente farmacéutico que tiene actividad tanto uricosúrica como antiinflamatoria. En determinados casos, el agente farmacéutico es un inhibidor de URAT1 con actividad antiinflamatoria. En determinadas modalidades específicas, el agente farmacéutico es 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acetato, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

Determinadas modalidades descritas en la presente proporcionan el uso en donde la dosis diaria de 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acetato, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, es de aproximadamente 750 mg. En algunas modalidades, la dosis diaria de 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acetato, o una sal farmacéuticamente aceptable de este; es de aproximadamente 600 mg. En otras modalidades, la dosis diaria de 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acetato, o una sal farmacéuticamente aceptable de este; es de aproximadamente 500 mg. En determinadas modalidades, la dosis diaria de 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acetato, o una sal farmacéuticamente aceptable de este; es de aproximadamente 400 mg. En determinadas modalidades, la dosis diaria de 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acetato, o una sal farmacéuticamente aceptable de este; es de aproximadamente 200 mg.

En algunas modalidades, la dosis diaria se administra por vía oral. En otras modalidades, la dosis diaria se administra por la mañana. En determinadas modalidades, la dosis diaria se administra con alimentos.

En determinados casos en la presente se describe un método para tratar la gota que comprende la coadministración de 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acetato, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y febuxostat a un sujeto. En otros casos, en la presente se describen métodos para reducir los niveles de ácido úrico en suero en un humano que comprende la coadministración de 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acetato, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y febuxostat a un sujeto. En algunos casos, se describe en la presente un método para tratar la hiperuricemia en un ser humano que comprende la coadministración de 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acetato, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y febuxostat a un sujeto. En otros casos, se describe en la presente un método para tratar la hiperuricemia en un ser humano con gota que comprende la coadministración de 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acetato, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y febuxostat a un sujeto. En otros casos, se describe en la presente un método para tratar o evitar una afección caracterizada por niveles anormales en tejidos u órganos de ácido úrico en un individuo que comprende la coadministración de 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acetato, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y febuxostat a un sujeto. En varios casos, cualquiera de tales métodos proporciona algún efecto terapéutico descrito en la presente (por ejemplo, para terapias de combinación que incluyen la coadministración de 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acetato, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y febuxostat), tal como, a modo de ejemplo no limitante, proporciona:

- a. niveles de urato en suero menores que 6 mg/dL;
- b. niveles de urato en suero menores que 5 mg/dL;
- c. niveles de urato en suero menores que 4 mg/dL;
- d. niveles de urato en suero menores que 3 mg/dL;
- e. cambio intradía en los niveles de urato en suero mayor que el 50 %;
- f. cambio intradía en los niveles de urato en suero mayor que el 60 %; y/o
- g. o una combinación de estos.

En una primera modalidad, en la presente se proporciona Lesinurad o una sal farmacéuticamente aceptable de este y alopurinol para el uso en la profilaxis o el tratamiento de la gota resistente a alopurinol. En otros casos, en la presente se describen métodos para reducir los niveles de ácido úrico en suero en un ser humano que comprenden la coadministración de 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acetato, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y alopurinol a un sujeto. En algunos casos, en la presente se describe un método para tratar hiperuricemia en un ser humano que comprende la coadministración de 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acetato, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y alopurinol a un sujeto. En determinados casos, en la presente se describe un método para tratar hiperuricemia en un ser humano con gota que comprende la coadministración de 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acetato, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y alopurinol a un sujeto. En otros casos, en la presente se describe un método para tratar o evitar una afección caracterizada por niveles anormales de ácido úrico en tejidos u órganos que comprende la coadministración de 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acetato, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y alopurinol a un sujeto. En varias modalidades, cualquiera de tales métodos proporciona algún efecto terapéutico descrito en la presente (por ejemplo, para terapias de combinación que incluyen la coadministración de 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acetato, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y febuxostat), tal como, a modo de ejemplo no limitante, proporciona:

- a. niveles de urato en suero menores que 6 mg/dL;
- b. niveles de urato en suero menores que 5 mg/dL;

- c. niveles de urato en suero menores que 4 mg/dL;
d. niveles de urato en suero menores que 3 mg/dL;
e. cambio intradía en los niveles de urato en suero mayor que el 50 %;
f. cambio intradía en los niveles de urato en suero mayor que el 60 %;
5 g. un cambio promedio en los niveles de urato en suero mayor que el 8 %;
h. eventos adversos en menos del 15 % de los sujetos;
i. una tasa de respuesta (por ejemplo, análisis ITT) mayor que el 50 %;
j. o una combinación de estos.
- 10 Determinados casos en la presente describen los métodos enumerados anteriormente para reducir la duración de los brotes de gota que comprenden además la administración de un segundo agente reductor del ácido úrico en suero. En algunos casos, el segundo agente reductor de ácido úrico en suero es un inhibidor de xantina oxidasa. En casos específicos, el inhibidor de xantina oxidasa es febuxostat o alopurinol.
- 15 Breve descripción de las figuras
- Las características novedosas de la invención se exponen con particularidad en las reivindicaciones adjuntas. Una mejor comprensión de las características y ventajas de la presente invención se obtendrá por referencia a la siguiente descripción detallada que expone las modalidades ilustrativas, en las que se utilizan los principios de la invención, y las figuras adjuntas en las que:
- 20 La figura 1 ilustra el efecto de 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acetato sódico en la producción de IL-1.
La figura 2 ilustra el efecto de rinolacept en la producción de TNF- α .
25 La figura 3 ilustra el efecto de rinolacept en la producción de IL-1.
La figura 4 ilustra el efecto del compuesto 1 en un modelo de inflamación en ratas.
La figura 5 ilustra el efecto del compuesto 1 en un modelo de inflamación en ratas.
La figura 6 ilustra que el efecto del compuesto de la fórmula I en combinación con alopurinol es mayor que el del compuesto de la fórmula I solo. (La línea punteada indica la última observación realizada durante los días 10-15 para alopurinol solo.)
30 La figura 7 ilustra que la combinación del compuesto de la Fórmula I y alopurinol reduce más el AUs que el alopurinol solo.
La Figura 8 ilustra los efectos significativos más bajos en AUs observados después de la dosificación con el compuesto de Fórmula I y los excelentes efectos aditivos en combinación con febuxostat.
- 35 Descripción detallada de la invención
- Aunque las modalidades preferidas de la presente invención se demostraron y describieron en la presente, será obvio para aquellos con experiencia en la técnica que tales modalidades se proporcionan sólo a modo de ejemplo. Numerosas variaciones, cambios y sustituciones ocurrirán ahora por aquellos con experiencia en la técnica sin apartarse de la invención. Se debe entender que diversas alternativas a las modalidades de la invención descritas en la presente invención se pueden emplear en la práctica de la invención. Se pretende que las siguientes reivindicaciones definan el alcance de la invención y que estén cubiertos de ese modo los métodos y estructuras dentro del alcance de estas reivindicaciones.
- 40 Los encabezamientos de sección usados en este documento son sólo para propósitos de organización y no se deben interpretar como limitativos de la materia descrita.
- El tratamiento de la gota típicamente implica la reducción de los niveles de ácido úrico en suero. Sin embargo, los brotes de gota se asocian con la reducción de los niveles de ácido úrico. Los fármacos como la colchicina pueden reducir el dolor asociado con los brotes de gota mientras se reducen los niveles de ácido úrico en suero en el paciente, sin embargo, la colchicina se asocia con varios efectos secundarios no deseados, que incluyen trastornos gastrointestinales.
- 50 En consecuencia, en algunas modalidades o casos en la presente se describen métodos, composiciones y regímenes de dosificación para reducir los niveles de ácido úrico en suero mientras que proporcionan una reducción concomitante en la intensidad y duración de los brotes de gota asociados con otros medicamentos para la gota. Además, en otros casos en la presente se describen métodos, composiciones y regímenes de dosificación para eliminar el consumo en un paciente de colchicina coadministrada; dicha reducción del consumo incluye dosis más bajas de colchicina y menos tiempo de colchicina en comparación con otros medicamentos para la gota.
- 55 Algunos casos descritos en la presente proporcionan un método para tratar la gota que comprende la coadministración de 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acetato, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y colchicina a un sujeto, en donde dicho método proporciona una mayor reducción promedio de los brotes de gota que la coadministración de colchicina y agente terapéutico que no es un inhibidor doble de URAT1 y un inflamasoma.
- 60 En determinados casos, la dosificación total de colchicina administrada durante la coadministración con 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acetato, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, es al menos
- 65

30 %, al menos 35 %, al menos 38 %, al menos 40 %, al menos 42 %, al menos 45 %, al menos 48 %, al menos 50 %, al menos 52 %, al menos 55 %, al menos 57 %, al menos 60 %, al menos 62 %, al menos 65 %, al menos 67 %, al menos 70 %, al menos 72 %, al menos 75 %, al menos 77 %, o al menos 80 % menor que la dosificación total de colchicina coadministrada con un agente terapéutico que no es un inhibidor doble de URAT1 y un inflammasoma. En casos específicos, la dosificación total de colchicina administrada durante la coadministración con 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acetato, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, es al menos 50 % menor que la dosis total de colchicina coadministrada con un agente terapéutico que no es un inhibidor doble de URAT1 y un inflammasoma.

En otros casos, la cantidad de tiempo que la colchicina se coadministra con 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acetato, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, es al menos un día, dos días, tres días, cuatro días, cinco días, seis días, una semana, 1.5 semanas, 2 semanas, 2.5 semanas, 3 semanas, 3.5 semanas, 4 semanas, 4.5 semanas, 5 semanas, 5.5 semanas, 6 semanas, 6.5 semanas, 7 semanas, 8 semanas, 9 semanas o 10 semanas menos que cuando la colchicina se coadministra con un agente terapéutico que no es un inhibidor doble de URAT1 y un inflammasoma. En determinados casos específicos, la cantidad de tiempo que la colchicina se coadministra con 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acetato, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, es al menos una semana menos que cuando la colchicina se coadministra con un agente terapéutico que no es un inhibidor dual de URAT1 y un inflammasoma.

Algunos casos proporcionados en la presente describen un método para reducir la duración de los brotes de gota que comprende la administración de una composición farmacéutica que comprende 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acetato, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, a un sujeto, en donde la duración promedio de los brotes de gota en un paciente que experimenta una reducción de los niveles de ácido úrico es menor que 7, 6, 5, 4, 3, 2 o 1 día(s). Algunos casos en la presente describen un método para reducir la duración de los brotes de gota que comprende la administración de una composición farmacéutica que comprende 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acetato, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, a un sujeto, en donde la duración promedio de los brotes de gota en un paciente que experimenta una reducción de los niveles de ácido úrico es menor que cuatro días. En determinados casos, la duración promedio de los brotes de gota es menor que tres días. En casos adicionales o alternativos, la duración promedio de los brotes de gota es menor que dos días.

Otros casos en la presente describen un método para tratar la gota que comprende la administración a un paciente que lo necesita de un agente terapéutico que es un inhibidor doble de URAT1 e inflammasoma. En determinados casos específicos, el inhibidor doble de URAT1 e inflammasoma es 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acetato, o un polimorfo de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acetato o un polimorfo de este.

Determinados casos proporcionan un método para reducir la inflamación inducida por urato monosódico que comprende administrar una composición farmacéutica que comprende un agente farmacéutico que tiene actividad tanto uricosúrica como antiinflamatoria. Determinados casos específicos proporcionados en la presente describen el método en donde el agente farmacéutico es un inhibidor de URAT1 con actividad antiinflamatoria. En casos específicos, el agente farmacéutico es 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acetato o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

En algunas modalidades, la dosis diaria de 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acetato, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, es de aproximadamente 1,000 mg, 950 mg, 900 mg, 875 mg, 850 mg, 825 mg, 800 mg, 775 mg, 750 mg, 725 mg, 700 mg, 675 mg, 650 mg, 625 mg, 600 mg, 575 mg, 550 mg, 525 mg, 500 mg, 475 mg, 450 mg, 425 mg, 400 mg, 375 mg, 350 mg, 325 mg, 300 mg, 275 mg, 250 mg, 225 mg, 200 mg, 175 mg, 150 mg, 125 mg, 100 mg, 75 mg, 50 mg, o 25 mg. En algunas modalidades, la dosis diaria de 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acetato, o una sal farmacéuticamente aceptable de este; es de aproximadamente 750 mg. En determinadas modalidades, la dosis diaria de 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acetato, o una sal farmacéuticamente aceptable de este; es de aproximadamente 600 mg. En otras modalidades, la dosis diaria de 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acetato, o una sal farmacéuticamente aceptable de este; es de aproximadamente 500 mg. En modalidades adicionales o alternativas, la dosis diaria de 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acetato, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, es de aproximadamente 400 mg. En modalidades adicionales o alternativas, la dosis diaria de 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acetato, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, es de aproximadamente 200 mg.

En algunas modalidades, la dosis diaria se administra por vía oral. En determinadas modalidades, la dosis diaria se administra por la mañana. En determinadas modalidades, la dosis diaria se administra por la tarde. En determinadas modalidades, la dosis diaria se administra por la noche. En otras modalidades o modalidades adicionales, la dosis diaria se administra con alimentos. En modalidades adicionales o alternativas, la dosis diaria se administra sin alimentos.

En algunas modalidades, los métodos para reducir la duración de los brotes de gota comprenden además la administración de un segundo agente de reducción de ácido úrico en suero. En determinadas modalidades, el segundo agente de reducción de ácido úrico en suero es un inhibidor de xantina oxidasa. En determinados casos específicos, el inhibidor de xantina oxidasa es febuxostat o alopurinol.

5 Determinados casos descritos en la presente se refieren a un método para tratar la gota que comprende la
coadministración de 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acetato, o una sal
farmacéuticamente aceptable de este, y febuxostat a un sujeto, en donde dicho método proporciona niveles de urato en
10 suero menores que 7, menores que 6.9, menores que 6.8, menores que 6.7, menores que 6.6, menores que 6.5, menores
que 6.4, menores que 6.3, menores que 6.2, menores que 6.1, menores que 6, menores que 5.9, menores que 5.8,
menores que 5.7, menores que 5.6, menores que 5.5, menores que 5.4, menores que 5.3, menores que 5.2, menores que
5.1, menores que 5, menores que 4.8, menores que 4.5, menores que 4, menores que 3.5, menores que 3 o menores que
2.5 mg/dL. Determinados casos específicos describen un método para tratar la gota que comprende la coadministración
de 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acetato, o una sal farmacéuticamente aceptable
de este, y febuxostat a un sujeto, en donde dicho método proporciona niveles de urato en suero menores que 6 mg/dL.

15 En determinados casos específicos, el método para tratar la gota que comprende la coadministración de 2-(5-bromo-4-
(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acetato, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y febuxostat
a un sujeto proporciona niveles de urato en suero menores que 5 mg/dL.

20 En casos adicionales o alternativos, el método para tratar la gota que comprende la coadministración de 2-(5-bromo-4-
(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acetato, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y febuxostat
a un sujeto proporciona niveles de urato en suero menores que 4 mg/dL.

25 En casos adicionales o alternativos, el método para tratar la gota que comprende la coadministración de 2-(5-bromo-4-
(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acetato, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y febuxostat
a un sujeto proporciona niveles de urato en suero menores que 3 mg/dL.

30 Otros casos descritos en la presente proporcionan un método para tratar la gota que comprende la coadministración de
2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acetato, o una sal farmacéuticamente aceptable de
este, y febuxostat a un sujeto, en donde dicho método proporciona un cambio intradía en los niveles de urato en suero
mayor que el 80 %, mayor que el 75 %, mayor que el 70 %, mayor que el 65 %, mayor que el 60 %, mayor que el 58 %,
mayor que el 55 %, mayor que el 53 %, mayor que el 50 %, mayor que el 48 %, mayor que el 45 %, mayor que el 43 %,
35 mayor que el 40 %, mayor que el 35 % o mayor que el 30 %. En determinados casos específicos, el método proporciona
un cambio intradía en los niveles de urato en suero mayor que el 50 %.

40 Algunos casos descritos en este documento proporcionan un método para tratar la gota que comprende la
coadministración de 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acetato, o una sal
farmacéuticamente aceptable de este, y febuxostat a un sujeto, en donde dicho método proporciona un cambio intradía
en los niveles de urato en suero mayor que el 60 %.

45 En algunas modalidades, la afección de la gota en el sujeto se caracteriza por la presencia de grandes depósitos
acumulados de ácido úrico o tofos.

50 Algunas modalidades descritas en la presente proporcionan la coadministración de 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-
1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acetato, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y alopurinol para el uso en el
tratamiento de la gota en un sujeto, en donde dicho uso proporciona niveles de urato en suero menores que 7, menores
que 6.9, menores que 6.8, menores que 6.7, menores que 6.6, menores que 6.5, menores que 6.4, menores que 6.3,
45 menores que 6.2, menores que 6.1, menores que 6, menores que 5.9, menores que 5.8, menores que 5.7, menores que
5.6, menores que 5.5, menores que 5.4, menores que 5.3, menores que 5.2, menores que 5.1, menores que 5, menores
que 4.8, menores que 4.5, menores que 4, menores que 3.5, menores que 3 o menores que 2.5 mg/dL. En determinadas
modalidades, el uso proporciona niveles de urato en suero menores que 6 mg/dL. En modalidades adicionales o
alternativas, la coadministración de 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acetato, o una
55 sal farmacéuticamente aceptable de este, y alopurinol para el uso en el tratamiento de la gota en un sujeto proporciona
niveles de urato en suero menores que 5 mg/dL.

60 En modalidades adicionales o alternativas, la coadministración de 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-
triazol-3-iltio)acetato, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y alopurinol para el uso en el tratamiento de la gota
en un sujeto proporciona niveles de urato en suero menores que 4 mg/dL.

65 Incluso en modalidades adicionales o alternativas, la coadministración de 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-
1,2,4-triazol-3-iltio)acetato, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y alopurinol para el uso en el tratamiento de
la gota en un sujeto proporciona niveles de urato en suero menores que 3 mg/dL.

Otras modalidades descritas en la presente proporcionan la coadministración de 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-
1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acetato, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y alopurinol para el uso en el
tratamiento de la gota en un sujeto, en donde dicho uso proporciona un cambio intradía en los niveles de urato en suero
mayor que el 80 %, mayor que el 75 %, mayor que el 70 %, mayor que el 65 %, mayor que el 60 %, mayor que el 58 %,
mayor que el 55 %, mayor que el 53 %, mayor que el 50 %, mayor que el 48 %, mayor que el 45 %, mayor que el 43 %,
mayor que el 40 %, mayor que el 35 % o mayor que el 30 %. En determinadas modalidades, la coadministración de 2-

(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acetato, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y alopurinol para el uso en el tratamiento de la gota en un sujeto proporciona un cambio intradía en los niveles de urato en suero mayor que el 50 %. En determinadas otras modalidades, el uso proporciona un cambio intradía en los niveles de urato en suero mayor que el 60 %.

5

Gota

La gota es una forma dolorosa de artritis provocada por altos niveles de ácido úrico en la sangre (hiperuricemia). A medida que aumentan los niveles de ácido úrico en suero (AUs), aumenta también el riesgo de tener gota y brotes dolorosos. Se ha demostrado que la disminución de ácido úrico (por ejemplo, a un nivel menor que 6 mg/dL) es eficaz para el manejo de la gota a largo plazo.

10

De acuerdo con la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición III, 1988–1994, un estimado de 5.1 millones de personas en los Estados Unidos padecen de gota. La gota es la forma más común de artritis inflamatoria en los hombres. La gota afecta a aproximadamente 3 veces más hombres que mujeres, y los hombres son más propensos que las mujeres a tener gota en todas las edades. Las diferencias raciales y étnicas no son tan diferentes entre los pacientes en los Estados Unidos, aunque los afroamericanos de 45 años o más son más propensos a tener gota que los caucásicos del mismo grupo de edad.

15

Los brotes de gota se producen cuando el exceso de ácido úrico forma cristales, lo que provoca inflamación en las articulaciones que conduce a hinchazón y dolor. Los brotes se producen más frecuentemente en los dedos de los pies, pero pueden producirse en las manos, los codos, y las rodillas. Los brotes de gota se producen frecuentemente sin previo aviso y pueden provocar hinchazón, dolor intenso, sensibilidad, enrojecimiento, y calor en las articulaciones. Con el tiempo, los brotes de gota se vuelven más frecuentes y/o de mayor duración.

20

La gota aguda es provocada por una respuesta inflamatoria a la formación de cristales de monohidrato de urato monosódico (MSUM), un fenómeno dependiente de temperatura, que puede producirse en condiciones de concentración elevada de urato en suero. El brote de gota se conoce como una de las afecciones más dolorosas en reumatología, con una intensidad de dolor comparable al parto o a fracturas de huesos largos. La afección interrumpe regularmente el sueño, inhibe la marcha, e interfiere con las actividades laborales y de ocio.

25

El urato en suero, producido cuando se metabolizan las purinas, se elimina del cuerpo en forma de ácido úrico. El ácido úrico puede tener una función fisiológica significativa, actuando como un antioxidante, un papel en el que es tan eficaz como el ascorbato. Sin embargo, cuando el equilibrio de la síntesis, descomposición, reciclaje y eliminación de nucleótidos de purina se desequilibra, se produce hiperuricemia.

30

El desarrollo de la hiperuricemia es claro: el ácido úrico se acumula en la sangre cuando el cuerpo aumenta su producción de ácido úrico, o los riñones no lo eliminan de manera eficiente, o ambos. La sobreproducción es responsable del 10 % de los casos de gota primaria; la subexcreción del 90 %.

35

La producción puede aumentar mediante factores endógenos (recambio y metabolismo celular) y/o exógenos (dietéticos).

40

La eliminación reducida sugiere una causa renal porque la mayoría del ácido úrico se elimina a través de los riñones. (La eliminación entérica es el siguiente medio de eliminación más importante, y puede aumentar en respuesta a la hiperuricemia.) Los factores genéticos pueden desempeñar un papel para las personas con hiperuricemia y en la reducción del aclaramiento renal del ácido úrico. La mayoría de los sujetos con gota tienen tasas de aclaramiento más bajas para el ácido úrico, que pueden medirse directamente o como una relación de aclaramiento de urato a inulina (relación Curato/Cinulina). Sin embargo, la mayoría de los pacientes con gota e hiperuricemia no muestran otra anomalía de la función renal.

45

Aunque el 90 % de los casos de la gota primaria se desencadenan por dificultades en la eliminación del urato, no se ha establecido el mecanismo exacto detrás de las tasas más bajas de aclaramiento de ácido úrico. Los factores conocidos que pueden afectar el aclaramiento de urato incluyen el volumen de flujo de orina (la excreción aumenta > 25 % si el flujo de orina se duplica), el nivel de estrógenos (como lo demuestran las concentraciones más bajas de ácido úrico en suero en mujeres antes de la menopausia y en niños), la cirugía, y la función del sistema nervioso autónomo.

50

La gota secundaria también se atribuye a una reducción en la tasa de filtración glomerular que provoca una disminución en la excreción de ácido úrico por el riñón. Esto se observa en determinados trastornos renales o con medicamentos tales como diuréticos que interfieren en la excreción de urato.

55

Brotes de gota

60

El punto de saturación de urato en suero es de aproximadamente 6.8 mg/dL. Aunque varios factores bioquímicos afectan si un individuo experimenta un brote en este punto, el riesgo de desarrollar síntomas de gota aumenta continuamente a concentraciones mayores que 6 mg/dL. En algunos pacientes con hiperuricemia, el urato cristaliza como monohidrato de

65

urato monosódico (MSUM) y forma depósitos en la membrana sinovial. Un ataque de gota aguda se produce cuando hay una respuesta inflamatoria marcada contra estos depósitos de cristales.

5 En términos generales, los ataques de gota son síntomas de la respuesta inflamatoria a la deposición de cristales de urato monosódico. La sobresaturación del urato en suero es la causa subyacente, pero no es suficiente en sí misma para provocar precipitación. De forma similar, la sola presencia de cristales puede ser insuficiente para provocar una respuesta inflamatoria.

10 Los pacientes asintomáticos pueden tener cristales en el líquido sinovial y neutrófilos dentro de los signos clínicos de diagnóstico en sinovio de la gota. Además, se han identificado microtofos en áreas de la sinovia durante las etapas tempranas de los ataques de gota. Estas observaciones son consistentes con un continuo de respuesta inflamatoria entre períodos intercríticos y ataques agudos en la gota crónica.

15 En algunos casos, la respuesta inflamatoria se inicia cuando los microcristales se desprenden del microtofos adyacente al espacio articular y entran al líquido sinovial. Además de su ubicación, el tamaño de los cristales puede ser un factor importante. Los nuevos microcristales que se forman y los que se desprenden de los cristales más grandes parecen ser esenciales para el proceso. En ciertos casos, esta observación también puede explicar por qué la terapia antihiperuricémica agresiva puede desencadenar un brote de movilización: esto puede provocar que los cristales más grandes se disuelvan y se liberen microcristales. Por lo tanto, el tratamiento profiláctico con fármacos antiinflamatorios se ha recomendado por 6 meses o más después del inicio de la terapia antihiperuricémica, mientras que los niveles de urato estén en flujo.

25 Muchos mediadores bioquímicos están implicados en la respuesta inflamatoria. Los monocitos desempeñan un papel importante, ya que liberan citocinas proinflamatorias y atraen neutrófilos al sitio, lo que amplifica por lo tanto la respuesta. Los fagocitos que habitan dentro de la sinovia pueden ser insuficientes para desencadenar una respuesta inmunitaria contra los microcristales. Sin embargo, la entrada de nuevos monocitos y neutrófilos puede cambiar el equilibrio inmunitario, lo que conduce al brote de gota.

30 Agentes terapéuticos para el tratamiento de la gota

Los AINE

35 Los AINE son el tratamiento usual de primera línea para la gota sin diferencia significativa entre los agentes en cuanto a la eficacia. Las mejoras se observan frecuentemente a las 4 horas. Sin embargo no se recomiendan en aquellos con determinados otros problemas de salud tales como hemorragia gastrointestinal, insuficiencia renal, o insuficiencia cardíaca. Mientras que la indometacina es históricamente el AINE más comúnmente usado, debido a las preocupaciones sobre los efectos secundarios y la ausencia de evidencia de un mayor beneficio, se puede preferir una alternativa como el ibuprofeno. Para aquellos con riesgo de irritación gástrica por los AINE, puede administrarse un inhibidor adicional de la bomba de protones. Los AINE incluyen, pero sin limitación, derivados de ácido aminoarilcarboxílico tales como ácido enferámico, etofenamato, ácido flufenámico, isonixina, ácido meclofenámico, ácido mefenámico, ácido niflúmico, talniflumato, terofenamato y ácido tolfenámico; derivados del ácido arilacético tales como aceclofenaco, acemetacina, alclofenaco, amfenaco, amtolmetin guacil, bromfenaco, bufexamac, cinmetacina, clopirac, diclofenaco sódico, etodolaco, felbinaco, ácido fenclozico, fentiazaco, glucametacina, ibufenaco, indometacina, isofezolac isoxepac, lonazolac, ácido metiazínico, mofezolac, oxametacina, pirazolac, proglumetacina, sulindac, tiaramida, tolmetina, tropesina y zomepirac; derivados de ácido arilbutírico tales como bumadizon, butibufen, fenbufen, xenbucin; ácidos arilcarboxílicos tales como clidanac, ketorolac, tinoridina; derivados del ácido arilpropiónico tales como alminoprofeno, benoxaprofina, bermoprofeno, ácido bucóxico, carprofeno, fenoprofeno, flunoxaprofeno, flurbiprofeno, ibuprofeno, ibuproxam, indoprofeno, ketoprofeno, loxoprofeno, naproxeno, oxaprozina, piketoprofina, pirprofeno, pranoprofeno, ácido protizínico, suprofeno, ácido tiaprofénico, ximoprofeno y zaltoprofeno; pirazoles tales como difenamizol y epirozol; pirazonas tales como apazona, benzpiperilón, feprazona, mofebutazona, morazona, s-adenosilmetionina, ácido 3-amino-4-hidroxibutílico, amixetrina, prostaglandinas, ramifenazona, suxibuzona y tiazolinobutazona; derivados del ácido salicílico tales como acetaminosalol, aspirina, benrallato, bromosaligenina, acetilsalicilato de calcio, diflunisal, etersalato, fendosal, ácido gentísico, salicilato de glicol, salicilato de imidazol, acetilsalicilato de lisina, mesalamina, salicilato de morfina, salicilato de 1-naftilo, olsalazina, paralsalida, acetilsalicilato de fenilo, salicilato de fenilo, salacetamida, ácido salicilamida o-acético, ácido salicilsulfúrico, salsalato, sulfasalazina; tiazincarboxamidas tales como ampiroxicam, droxicam, isoxicam, lomoxicam, piroxicam y tenoxicam; inhibidores de la ciclooxigenasa II ("COX-II") como Celebrex (Celecoxib), Vioxx, Relafen, Lodina y Voltaren y otros, como épsilon-ácido acetamidocaproico, s-adenosilmetionina, ácido 3-amino-4-hidroxibutílico, amixetrina, bendazac, bencidamina, α -bisabolol, bucololome, difenpiramida, ditazol, emorfazona, fepradinol, guaiazuleno, nabumetona, nimesulida, oxaceprol, paranilina, perisoxal, proquazona, tenidap y zilenton; somníferos que incluyen, entre otros, benzodiazepina hipnótica, hipnótica no benzodiazepínica, hipnótica antihistamínica, hipnótica antidepresiva, extracto de hierbas, barbitúrico, péptido hipnótico, triazolam, brotizolam, loprazolam, lormetazepam, flunitrazepam, flurazepam, nitrazepam, quazepam, estazolam, temazepam, lorazepam, oxazepam, diazepam, halazepam, prazepam, alprazolam, clordiazepóxido, clorazepato, una imidazopiridina o pirazolopirimidina hipnótica, zolpidem o zolpidem tartrato, zopiclona, eszopiclona, zaleplón, indiplona, difenhidramina, doxilamina, feniltoloxamina, pirlamina, doxepina, amitriptilina, trimipramina, trazodon, nefazodona, bupropion, bupramitiptilina, un extracto de hierbas como extracto de valeriana o amentoflavona, una hormona como melatonina o gabapeptina.

Esteroides

5 Se ha encontrado que los glucocorticoides son igual de eficaces que los AINE y pueden usarse si existen contraindicaciones para los AINE. También se ha encontrado que los esteroides intraarticulares son eficaces sin embargo se debe descartar el riesgo de una infección articular concurrente.

Colchicina

10 La colchicina es un agente terapéutico alternativo para aquellos que son incapaces de tolerar los AINE. Los efectos secundarios (principalmente malestar gastrointestinal) asociados con la colchicina han disminuido su uso. Sin embargo el malestar gastrointestinal depende de la dosis y el riesgo disminuye mediante el uso de dosis más pequeñas pero aún eficaces. La colchicina puede interactuar con otros fármacos comúnmente recetados tales como la atorvastatina y la eritromicina entre otros. Cuando se administra en la formulación comercializada como COLCRYS (colchicina, USP), la dosis recomendada para la profilaxis de los brotes de gota es de 0.6 mg una o dos veces al día. Para el tratamiento de los brotes de gota la dosis recomendada es de 1.2 mg al primer indicio de un brote seguido de 0.6 mg una hora más tarde.

20 Los agentes que han encontrado uso en el tratamiento de la gota son inhibidores del receptor P2X, inhibidores de especies reactivas del oxígeno, antagonistas del receptor tipo toll, inhibidores de IL1 – anakinra, rilonacept, bloqueadores del TNF – enbrel etc., glucocorticoides prednisona, prednisolona, triamcinolona, dexametasona, inhibidores del inflammasoma, inhibidores de caspasa, AINE – celecoxib, ibuprofeno, naproxeno, fenbufeno, fenoprofeno, flur-biprofeno, ketoprofeno, ácido tiaprofénico, azapropazona, diclofenaco, diflunisal, etodolaco, indometacina (indometacina), ketorolaco, mefenámico, meloxicam, nabumetona, fenilbutazona, piroxicam, sulindac, tenoxicam, ácido tolfenámico, hidroxiclороquina (Plaquenil) o cloroquina (Aralen), leflunomida (Arava), metotrexato, sulfasalazina, azulfidina, Abatacept (Orencia), Adalimumab (Humira), Anakinra (Kineret), Etanercept (Enbrel), Infliximab (Remicade), Rituximab (Rituxan).

URAT1

30 URAT1 es un transportador de urato y un intercambiador de aniones y urato que regula el nivel de urato en la sangre. Esta proteína es una proteína de membrana integral que se encuentra principalmente en el riñón.

Inflamasoma

35 El inflammasoma es responsable de la activación de procesos inflamatorios, y se ha demostrado que induce la piroptosis celular, un proceso de muerte celular programada diferente a la apoptosis. El inflammasoma es un complejo multiproteico que consiste en caspasa 1, PYCARD, una NALP y algunas veces caspasa 5 o caspasa 11. La composición exacta de un inflammasoma depende del activador que inicia el ensamblaje del inflammasoma, es decir, el ARNbc activará una composición de inflammasoma mientras que el asbesto ensamblará una variante diferente. El inflammasoma promueve la maduración de las citocinas inflamatorias interleucina 1-β e interleucina 18.

40 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acetato sódico

45 Se conoce que el 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acetato sódico disminuye los niveles de ácido úrico, (ver por ejemplo la publicación de patente de los Estados Unidos núm. 2009-0197825, la solicitud de patente de los Estados Unidos núm. 12/553,844 y la solicitud de patente de los Estados Unidos núm. 12/554,719). Los detalles de los estudios clínicos que implican 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acetato sódico se han descrito en la solicitud de patente provisional de los Estados Unidos núm. 61/252,530, la solicitud de patente provisional de los Estados Unidos núm. 61/252,537 y la solicitud de patente provisional de los Estados Unidos núm. 61/265,240.

50 El ácido úrico es el resultado de la oxidación de la xantina. Los trastornos del metabolismo del ácido úrico incluyen, pero no se limitan a, policitemia, metaplasia mieloide, gota, ataque recurrente de gota, artritis gotosa, hiperuricemia, hipertensión, enfermedad cardiovascular, enfermedad coronaria, síndrome de Lesch-Nyhan, síndrome de Kelley-Seegmiller, enfermedad renal, cálculos renales, insuficiencia renal, inflamación de las articulaciones, artritis, urolitiasis, intoxicación por plomo, hiperparatiroidismo, psoriasis o sarcoidosis.

Definiciones

60 El término "sujeto", como se usa en la presente en referencia a individuos que padecen de un trastorno, y similares, abarca mamíferos y no mamíferos. Los ejemplos de mamíferos incluyen, pero sin limitarse a, cualquier miembro de la clase mamífero: humanos, primates no-humanos tales como los chimpancés y otras especies de simios y monos; animales de granja como reces, caballos, ovejas, cabras, cerdos; animales domésticos tales como conejos, perros y gatos; animales de laboratorio que incluyen roedores, tales como ratas, ratones y cobayas, y similares. Los ejemplos de no mamíferos incluyen, pero sin limitarse a, aves, peces y similares. En una modalidad de los métodos y composiciones proporcionados en la presente, el mamífero es un ser humano.

Los términos "cantidad eficaz", "cantidad con eficacia terapéutica" o "cantidad con eficacia farmacéutica" como se usan en la presente, 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. Ese resultado puede ser la reducción y/o el alivio de los signos, síntomas, o causas de una enfermedad, o cualquier otra alteración deseada de un sistema biológico. Por ejemplo, una

5

10 Modulación de la actividad de URAT-1

En la presente descripción se describen métodos para modular la actividad de URAT-1 mediante el contacto de URAT-1 con una cantidad de 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acetato, como se describe en la presente, suficiente para modular la actividad de URAT-1. En algunos casos, el contacto de URAT-1 con una cantidad

15

suficiente de 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acetato sódico inhibe la actividad de URAT-1. En otros casos, el contacto de URAT-1 con una cantidad suficiente de 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acetato sódico activa la actividad de URAT-1.

También se describe en la presente, en algunos casos, un método para inhibir la actividad de URAT-1 mediante el contacto de URAT-1 con una cantidad de 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acetato sódico, como se describe en la presente, suficiente para inhibir la actividad de URAT-1. En algunos casos, en la presente se describe un método para inhibir la actividad de URAT-1 en una solución mediante el contacto de dicha solución con una cantidad de 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftaleno-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-ilio)acetato sódico, como se describe en la presente suficiente para inhibir la actividad de URAT-1 en dicha solución. En algunos casos, en la presente se describe un método para inhibir la actividad de URAT-1 en una célula mediante el contacto de dicha célula con una cantidad de 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acetato, como se describe en la presente, suficiente para inhibir la actividad de URAT-1 en dicha célula. En algunos casos, en la presente se describe un método para inhibir la actividad de URAT-1 en un tejido mediante el contacto de dicho tejido con una cantidad de 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acetato, como se describe en la presente, suficiente para inhibir la actividad de URAT-1 en dicho tejido. En algunos casos, en la presente se describe un método para inhibir la actividad de URAT-1 en sangre mediante el contacto de la sangre con una cantidad de 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acetato, como se describe en la presente, suficiente para inhibir la actividad de URAT-1 en sangre. En algunos casos, en la presente se describe un método para inhibir la actividad de URAT-1 en plasma mediante el contacto del plasma con una cantidad de 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acetato, como se describe en la presente, suficiente para inhibir la actividad de URAT-1 en plasma. En algunos casos, en la presente se describe un método para inhibir la actividad de URAT-1 en un animal mediante el contacto de dicho animal con una cantidad de 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acetato, como se describe en la presente suficiente para inhibir la actividad de URAT-1 en dicho animal. En algunos casos, en la presente se describe un método para inhibir la actividad de URAT-1 en mamífero mediante el contacto de dicho mamífero con una cantidad de 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acetato, como se describe en la presente suficiente para inhibir la actividad de URAT-1 en dicho mamífero. En algunos casos, en la presente se describe un método para inhibir la actividad de URAT-1 en un ser humano mediante el contacto de dicho ser humano con una cantidad de 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acetato, como se describe en la presente, suficiente para inhibir la actividad de URAT-1 en dicho ser humano.

45

Composiciones farmacéuticas

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

55

60

Modos de Administración, Formulaciones y Formas de Dosificación

En la presente se describen composiciones farmacéuticas que comprenden 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acetato sódico, como se describe en la presente. En determinadas modalidades, el compuesto, las formas compuestas y las composiciones descritas en la presente se administran solos o en combinación con portadores, excipientes o diluyentes farmacéuticamente aceptables, en una composición farmacéutica, de acuerdo con la práctica farmacéutica estándar. En algunas modalidades, la administración se efectúa mediante cualquier método que

65

- 5 permita el suministro de los compuestos al sitio de acción. Estos métodos incluyen, aunque sin limitación, el suministro a través de vías entéricas (que incluyen sonda de alimentación oral, gástrica o duodenal, supositorio rectal y enema rectal),
 10 vías parenterales (inyección o infusión, que incluyen intraarterial, intracardiaca, intradérmica, intraduodenal, intramedular, intramuscular, intraósea, intraperitoneal, intratecal, intravascular, intravenosa, intravítrea, epidural y subcutánea),
 15 administración inhalatoria, transdérmica, transmucosal, sublingual, bucal y tópica (que incluyen epicutánea, dérmica, enema, gotas oculares, gotas para los oídos, intranasal, vaginal), aunque la vía más adecuada depende, por ejemplo, de la condición y el trastorno del receptor. Los expertos en la técnica estarán familiarizados con las técnicas de administración que pueden emplearse con los compuestos y métodos de la invención. Sólo a modo de ejemplo, los compuestos, las formas compuestas y las composiciones descritas en la presente pueden administrarse localmente en el área que necesita
 20 el tratamiento, por ejemplo, mediante infusión local durante la cirugía, aplicación tópica tal como cremas o ungüentos, inyección, catéter, o implante, dicho implante hecho por ejemplo, de un material poroso, no poroso o gelatinoso, que incluye membranas, tales como membranas sialásticas, o fibras. En algunas modalidades, la administración se realiza mediante inyección directa en el sitio de un tejido u órgano enfermo.
- 25 En algunas modalidades, las composiciones farmacéutica descritas en la presente se encuentran en una forma adecuada para administración oral (por ejemplo, como una tableta, cápsula, píldora, polvo, formulaciones de liberación sostenida, solución, suspensión), para inyección parenteral (por ejemplo, como una solución, suspensión o emulsión estéril), para administración tópica (por ejemplo, como un ungüento o crema), o para administración rectal (por ejemplo, como un supositorio). En determinadas modalidades, la composición farmacéutica puede encontrarse en formas de dosificación unitaria adecuadas para la administración única de dosificaciones precisas. En otras modalidades o modalidades
 30 adicionales, la composición farmacéutica incluye un portador o excipiente farmacéutico convencional y un compuesto de acuerdo con la invención como un ingrediente activo. Aún en otras modalidades o modalidades adicionales, la composición farmacéutica puede incluir otros agentes medicinales o farmacéuticos, portadores, adyuvantes, etc.
- 35 En algunas modalidades, la formulación se presenta en forma de dosificación unitaria y se prepara mediante cualquiera de los métodos bien conocidos en la técnica de farmacia. Todos los métodos incluyen la etapa de asociar un compuesto o forma compuesta de la invención sujeto o una sal farmacéuticamente aceptable, éster, profármaco o solvato de este ("ingrediente activo") con el portador que constituye uno o más ingredientes accesorios. En general, las formulaciones se preparan mediante la asociación íntima y uniforme del ingrediente activo con vehículos líquidos o sólidos finamente
 40 divididos o los dos y, a continuación, si es necesario, la configuración del producto en la formulación deseada.

Dosis

- 45 La cantidad de composiciones farmacéuticas administradas dependerá primeramente del mamífero que se trate. En los casos donde las composiciones farmacéuticas se administran a un sujeto humano, la dosificación diaria normalmente se determinará por el médico que prescribe con la dosis que varía generalmente de acuerdo con la edad, el sexo, la dieta, el peso, la salud general y la respuesta del paciente individual, la gravedad de los síntomas del paciente, la indicación o la condición precisa que se trata, la gravedad de la indicación o condición que se trata, el tiempo de administración, la vía de administración, la disposición de la composición, la tasa de excreción, combinación de fármacos y la discreción del
 50 médico que prescribe. En determinadas modalidades, la vía de administración varía en dependencia de la afección y su gravedad. En algunas modalidades, la composición farmacéutica se encuentra en forma de dosificación unitaria. En tal forma, la preparación se subdivide en dosis unitarias que contienen cantidades apropiadas del componente activo (por ejemplo, una cantidad eficaz para alcanzar los propósitos deseados). En algunas modalidades, la dosificación diaria total se divide y se administra en porciones durante el día si se desea. La cantidad y la frecuencia de administración se regularán de acuerdo con el juicio del médico tratante (médico) que considera tales factores descritos anteriormente. En determinadas modalidades, la cantidad de composición farmacéutica a administrar variará ampliamente. Cuando se refiere a una cantidad de dosificación, la cantidad indicada es del ingrediente farmacéutico activo. En algunas modalidades, la administración ocurre en una cantidad de entre aproximadamente 0.001 mg/kg de peso corporal a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal por día (administrada en dosis únicas o divididas), o al menos
 55 aproximadamente 0.1 mg/kg de peso corporal por día. En determinadas modalidades, una dosificación farmacéutica particular incluye, *por ejemplo*, de aproximadamente 0.01 mg a aproximadamente 7,000 mg de compuesto, o, *por ejemplo*, de aproximadamente 0.05 mg a aproximadamente 2,500 mg. En otras modalidades o modalidades adicionales, la cantidad de compuesto activo en una dosis unitaria de preparación se varía o se ajusta desde aproximadamente 0.1 mg a 1,000 mg, desde aproximadamente 1 mg a 300 mg, o 10 mg a 200 mg, de acuerdo con la aplicación particular. En algunos casos, los niveles de dosificación por debajo del límite inferior del intervalo mencionado anteriormente son más que adecuados, mientras que en otros casos se emplean dosis aún mayores sin provocar ningún efecto secundario perjudicial, por ejemplo, mediante la división de tales dosis mayores en varias dosis pequeñas para la administración durante todo el día. En algunas modalidades, las aplicaciones combinacionales en las que el compuesto no es la única terapia, permiten la administración de cantidades menores de compuesto y aún tiene un efecto terapéutico o profiláctico.
 60
- 65 En modalidades específicas, una cantidad eficaz de un agente descrito en la presente es una cantidad terapéutica eficaz para reducir el AUs, tratar la gota, o tratar cualquier trastorno descrito en la presente. En algunas modalidades, una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula I es mayor que 50 mg, mayor que 100 mg, mayor que 150 mg, mayor que 200 mg, mayor que 250 mg, menor que 1,000 mg, menor que 900 mg, menor que 800 mg, menor que 750 mg, menor que 600 mg, menor que 550 mg, menor que 500 mg, menor que 400 mg, menor que 300 mg, menor que 200 mg, menor que 150 mg, menor que 100 mg, aproximadamente 10 mg a aproximadamente 2,000 mg, aproximadamente 50 mg a

aproximadamente 1,500 mg, aproximadamente 50 mg a aproximadamente 1,000 mg, aproximadamente 200 mg a aproximadamente 1,000 mg, aproximadamente 200 mg a aproximadamente 800 mg, aproximadamente 300 mg a aproximadamente 700 mg, aproximadamente 300 mg a aproximadamente 900 mg, aproximadamente 50 mg, aproximadamente 100 mg, aproximadamente 150 mg, aproximadamente 200 mg, aproximadamente 250 mg, aproximadamente 300 mg, aproximadamente 350 mg, aproximadamente 400 mg, aproximadamente 450 mg, aproximadamente 500 mg, aproximadamente 550 mg, aproximadamente 600 mg, aproximadamente 650 mg, aproximadamente 700 mg, aproximadamente 750 mg, aproximadamente 800 mg, aproximadamente 850 mg, aproximadamente 900 mg, aproximadamente 950 mg, aproximadamente 1,000 mg, aproximadamente 1,100 mg, aproximadamente 1,200 mg, aproximadamente 1,300 mg, aproximadamente 1,400 mg, aproximadamente 1,500 mg, o cualquier otra dosis adecuada. En determinadas modalidades, una cantidad eficaz administrada de acuerdo con cualquier método descrito en la presente, o presente en cualquier composición descrita en la presente, comprende una, dos, tres, cuatro, cinco, seis, o más formas de dosificación. Por ejemplo, en determinadas modalidades específicas, una cantidad eficaz puede comprender 1,200 mg y puede incluir una composición que comprende o la administración de dos formas de dosificación de 600 mg (por ejemplo, píldoras).

En determinadas modalidades, una cantidad eficaz de un inhibidor de xantina oxidasa (XO) es cualquier cantidad adecuada. En modalidades específicas, el inhibidor de xantina oxidasa (XO) es alopurinol y la cantidad eficaz es aproximadamente 50 mg a aproximadamente 1,000 mg, aproximadamente 200 mg a aproximadamente 500 mg, aproximadamente 100 mg a aproximadamente 300 mg, mayor que aproximadamente 50 mg, mayor que aproximadamente 100 mg, mayor que aproximadamente 150 mg, mayor que aproximadamente 200 mg, mayor que aproximadamente 250 mg, mayor que aproximadamente 300 mg, mayor que aproximadamente 350 mg, mayor que aproximadamente 400 mg, mayor que aproximadamente 450 mg, mayor que aproximadamente 500 mg, menor que aproximadamente 1,000 mg, menor que aproximadamente 750 mg, menor que aproximadamente 600 mg, menor que aproximadamente 550 mg, menor que aproximadamente 500 mg, menor que aproximadamente 450 mg, menor que aproximadamente 400 mg, menor que aproximadamente 350 mg, menor que aproximadamente 300 mg, menor que aproximadamente 250 mg, menor que aproximadamente 200 mg, menor que aproximadamente 150 mg, menor que aproximadamente 100 mg, aproximadamente 50 mg, aproximadamente 75 mg, aproximadamente 100 mg, aproximadamente 125 mg, aproximadamente 150 mg, aproximadamente 175 mg, aproximadamente 200 mg, aproximadamente 225 mg, aproximadamente 250 mg, aproximadamente 275 mg, aproximadamente 300 mg, aproximadamente 325 mg, aproximadamente 350 mg, aproximadamente 375 mg, aproximadamente 400 mg, aproximadamente 425 mg, aproximadamente 450 mg, aproximadamente 475 mg, aproximadamente 500 mg, aproximadamente 550 mg, aproximadamente 600 mg, aproximadamente 650 mg, aproximadamente 700 mg, aproximadamente 750 mg, aproximadamente 800 mg, o cualquier otra cantidad adecuada.

En otros casos específicos descritos en la presente, el inhibidor de xantina oxidasa (XO) es febuxostat, y la cantidad eficaz es aproximadamente 10 mg a aproximadamente 300 mg, aproximadamente 30 mg a aproximadamente 150 mg, aproximadamente 40 mg a aproximadamente 80 mg, mayor que aproximadamente 50 mg, mayor que aproximadamente 100 mg, mayor que aproximadamente 150 mg, mayor que aproximadamente 200 mg, mayor que aproximadamente 250 mg, mayor que aproximadamente 300 mg, mayor que aproximadamente 350 mg, mayor que aproximadamente 400 mg, mayor que aproximadamente 450 mg, mayor que aproximadamente 500 mg, menor que aproximadamente 1,000 mg, menor que aproximadamente 750 mg, menor que aproximadamente 600 mg, menor que aproximadamente 550 mg, menor que aproximadamente 500 mg, menor que aproximadamente 450 mg, menor que aproximadamente 400 mg, menor que aproximadamente 350 mg, menor que aproximadamente 300 mg, menor que aproximadamente 250 mg, menor que aproximadamente 200 mg, menor que aproximadamente 150 mg, menor que aproximadamente 100 mg, aproximadamente 40 mg, aproximadamente 45 mg, aproximadamente 50 mg, aproximadamente 75 mg, aproximadamente 80 mg, aproximadamente 100 mg, aproximadamente 120 mg, aproximadamente 125 mg, aproximadamente 150 mg, aproximadamente 175 mg, aproximadamente 200 mg, aproximadamente 225 mg, aproximadamente 250 mg, aproximadamente 275 mg, aproximadamente 300 mg, aproximadamente 325 mg, aproximadamente 350 mg, aproximadamente 375 mg, aproximadamente 400 mg, aproximadamente 425 mg, aproximadamente 450 mg, aproximadamente 475 mg, aproximadamente 500 mg, aproximadamente 550 mg, aproximadamente 600 mg, aproximadamente 650 mg, aproximadamente 700 mg, aproximadamente 750 mg, aproximadamente 800 mg, o cualquier otra cantidad adecuada.

55 Terapias de combinación

En algunas modalidades, los compuestos y formas compuestas descritos en la presente se administran como una terapia única o en combinación con otra terapia o terapias.

Sólo a modo de ejemplo, si uno de los efectos secundarios experimentados por el paciente tras recibir un compuesto o forma compuesta como se describe en la presente es la hipertensión, entonces puede ser apropiado administrar un agente antihipertensivo en combinación con el compuesto. O, sólo a modo de ejemplo, la eficacia terapéutica de un compuesto o forma compuesta como se describe en la presente puede mejorarse mediante la administración de un adyuvante (es decir, por sí mismo el adyuvante sólo puede tener un beneficio terapéutico mínimo, pero en combinación con otro agente terapéutico, el beneficio terapéutico general para el paciente se mejora). O, sólo a modo de ejemplo, el beneficio experimentado por un paciente puede incrementarse mediante la administración de un compuesto o forma compuesta como se describe en la presente junto con otro agente terapéutico (que también incluye un régimen terapéutico) que

también tiene beneficio terapéutico. Independientemente de la enfermedad, trastorno o afección que se trate, el beneficio general experimentado por el paciente puede ser simplemente aditivo de los dos agentes terapéuticos o el paciente puede experimentar un beneficio sinérgico.

5 En los casos donde los compuestos o formas compuestas como se describen en la presente se administran con otros agentes terapéuticos, no necesitan administrarse en la misma composición farmacéutica que otros agentes terapéuticos, y pueden, debido a diferentes características físicas y químicas, administrarse por una vía diferente. Por ejemplo, el compuesto o forma compuesta de la invención puede administrarse por vía oral para generar y mantener buenos niveles en sangre de este, mientras que el agente terapéutico puede administrarse por vía intravenosa. La determinación del modo de administración y la conveniencia de administración, siempre que sea posible, en la misma composición farmacéutica, está dentro del conocimiento del clínico especialista. La administración inicial puede hacerse de acuerdo con los protocolos establecidos, y después, en base a los efectos observados, el clínico especialista puede modificar la dosificación, los modos de administración y los tiempos de administración.

15 Los compuestos, las formas compuestas y las composiciones descritas en la presente (y cuando sea apropiado otro agente quimioterapéutico) pueden administrarse concurrentemente (por ejemplo, simultáneamente, esencialmente simultáneamente o dentro del mismo protocolo de tratamiento) secuencialmente o por separado, en dependencia de la naturaleza de la enfermedad, la afección del paciente, y la elección real de otro agente quimioterapéutico a administrar. Para aplicaciones y usos combinacionales, los compuestos, las formas compuestas y las composiciones descritas en la presente y el agente quimioterapéutico no necesitan que se administren simultáneamente o esencialmente simultáneamente. Por lo tanto, los compuestos, las formas compuestas y las composiciones como se describen en la presente pueden administrarse primero seguido de la administración del agente quimioterapéutico; o el agente quimioterapéutico puede administrarse primero seguido de la administración de los compuestos, las formas compuestas y las composiciones como se describe en la presente. Esta administración alterna puede repetirse durante un protocolo de tratamiento único. La determinación del orden de la administración, y el número de repeticiones de la administración de cada agente terapéutico durante un protocolo de tratamiento, está dentro del conocimiento del médico especialista después de la evaluación de la enfermedad que se trata y el estado del paciente. Por ejemplo, el agente quimioterapéutico puede administrarse primero, especialmente si es un agente citotóxico, y luego el tratamiento continúa con la administración de los compuestos, las formas compuestas y las composiciones como se describe en la presente seguido, cuando se determina ventajoso, de la administración del agente quimioterapéutico, y así sucesivamente hasta que se complete el protocolo de tratamiento. Por lo tanto, de acuerdo con la experiencia y el conocimiento, el médico en funciones puede modificar cada protocolo de administración para el tratamiento de acuerdo con las necesidades individuales del paciente, según avance el tratamiento. El médico que atiende al paciente, mediante el juicio de si el tratamiento es eficaz a la dosificación administrada, considerará el bienestar general del sujeto, así como también los signos más evidentes tales como alivio de los síntomas relacionados con la enfermedad. El alivio de los síntomas relacionados con la enfermedad tales como dolor, y mejora en la condición general puede usarse además para ayudar a juzgar la efectividad de tratamiento.

40 Los ejemplos específicos, no limitantes de posibles terapias de combinación incluyen el uso de los compuestos y composiciones descritos en la presente con Febuxostat, Alopurinol, Probenacid, Sulfipirazona, Losartán, Fenofibrato, Benzbromarona o inhibidores de PNP (tales como, pero sin limitarse a Forodesine, BCX-1777 o BCX-4208). Esta lista no debe interpretarse como cerrada, sino que debe servir como un ejemplo ilustrativo común para el área terapéutica relevante en la actualidad. Además, los regímenes de combinación pueden incluir una variedad de vías de administración, que incluyen, pero no se limitan a, tópicos orales, intravenosas, intraoculares, subcutáneas, dérmicas e inhaladas.

45 En modalidades o casos específicos, un compuesto de fórmula I se administra en combinación con un inhibidor de xantina oxidasa (XO). En otras modalidades o casos específicos, una terapia descrita en la presente comprende administrar a un individuo que lo necesita una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula I y una cantidad eficaz de un inhibidor de XO. En modalidades o casos más específicos, el inhibidor de XO es alopurinol o febuxostat. Además, determinadas modalidades o casos en este documento comprenden una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula I y una cantidad eficaz de un inhibidor de XO. En determinadas modalidades o casos, una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula I y/o un inhibidor de XO es como se describe en la presente. En algunas modalidades, una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula I y/o un inhibidor de XO es menor cuando se combina, o se administra en combinación, que cuando está solo, o se administra solo. En algunas modalidades, las terapias descritas en la presente comienzan con la administración de un inhibidor de XO solo (por ejemplo, durante una semana), seguido de una primera dosis de un compuesto de fórmula I (por ejemplo, en combinación con el inhibidor de XO) durante un período de tiempo (por ejemplo, durante una semana), seguido de una segunda dosis de un compuesto de fórmula I (por ejemplo, en combinación con el inhibidor de XO) durante un período de tiempo (por ejemplo, durante una semana), etcétera. En diversas modalidades, la primera dosis es mayor que la segunda dosis; en otras modalidades, la primera dosis es menor que la segunda dosis. Por lo tanto, la dosis del compuesto de fórmula I se incrementa opcionalmente para valorar el AUs a un nivel deseado.

50 En algunas modalidades, la presente invención describe resultados positivos, preliminares, de primera línea del estudio en Fase 2b de un compuesto de fórmula I en combinación con el estándar de cuidado actual para el tratamiento de gota, alopurinol. Actualmente, el alopurinol representa más del 90 % de las ventas unitarias de medicamentos recetados para la gota crónica; sin embargo, en ensayos controlados, solo el 30-40 % de los pacientes con gota responden adecuadamente al alopurinol como se define por la consecución de un nivel de ácido úrico en suero menor de 6 mg/dL,

el objetivo médicamente recomendado. En algunas modalidades del estudio en Fase 2b, se lograron los criterios de valoración primarios y secundarios, con reducciones estadísticamente muy significativas en el AUs y hasta el 89 % de los pacientes que toman una combinación de 600 mg de un compuesto de fórmula I, y alopurinol que alcanza el AUs objetivo. En algunas modalidades, un compuesto de fórmula I, un producto líder candidato para el tratamiento crónico de gota, es un compuesto administrado por vía oral que inhibe el transportador URAT1, un mecanismo biológico que es complementario al mecanismo de alopurinol y al del más reciente medicamento oral aprobado para la gota, febuxostat (Uloric®).

En determinadas modalidades se proporciona en la presente un estudio de 28 días, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo en 208 pacientes con niveles elevados de ácido úrico (AUs mayor que o igual a 6 mg/dL) a pesar de estar en una dosis estable de alopurinol. En algunas modalidades, los pacientes permanecieron con una dosis estable de alopurinol y además recibieron dosis diarias de 200 mg de un compuesto de fórmula I, 400 mg de un compuesto de fórmula I, 600 mg de un compuesto de fórmula I, o placebo. En algunas modalidades, una dosis estable de alopurinol es mayor que 300 mg/día, menor que 300 mg/día, aproximadamente 50 mg/día, aproximadamente 75 mg/día, aproximadamente 100 mg/día, aproximadamente 125 mg/día, aproximadamente 150 mg/día, aproximadamente 175 mg/día, aproximadamente 200 mg/día, aproximadamente 225 mg/día, aproximadamente 250 mg/día, aproximadamente 275 mg/día, aproximadamente 300 mg/día, aproximadamente 325 mg/día, aproximadamente 350 mg/día, aproximadamente 375 mg/día, aproximadamente 400 mg/día, aproximadamente 425 mg/día, aproximadamente 450 mg/día, aproximadamente 475 mg/día, aproximadamente 500 mg/día, o cualquier otra cantidad adecuada. En algunas modalidades, para pacientes aleatorizados para recibir 400 mg de un compuesto de fórmula I y 600 mg de un compuesto de fórmula I, se aumentó semanalmente una dosis diaria del compuesto de fórmula I en incrementos de 200 mg/día. En determinadas modalidades, un punto final primario del estudio fue la reducción porcentual del AUs después de 4 semanas de tratamiento con la combinación en comparación con alopurinol solo. En algunas modalidades, un criterio de valoración secundario clave de la eficacia fue la proporción de pacientes que lograron una respuesta, definida como una reducción del AUs por debajo del objetivo clínicamente relevante de < 6 mg/dL, después de 4 semanas de tratamiento con el compuesto combinado de fórmula I y alopurinol, en comparación con alopurinol y placebo.

En determinadas modalidades, las reducciones del AUs y las tasas de respuesta aumentaron de una manera relacionada con la dosis cuando un compuesto de fórmula I se combinó con alopurinol y fueron clínicamente y estadísticamente muy significativos en todos los niveles de dosis en comparación con alopurinol solo. En determinadas modalidades específicas, a la dosis más alta probada de 600 mg, hubo una reducción media del 30 % en los niveles de AUs después de 4 semanas, en comparación con un aumento medio del 3 % en el placebo ($p < 0.0001$). En algunas modalidades, se proporciona en este documento la coadministración de 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acetato, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y alopurinol a un sujeto para tratar la gota, en donde dicho uso proporciona un cambio promedio en los niveles de urato en suero mayor que 8 %, mayor que 10 %, mayor que 12 %, mayor que 15 %, mayor que 17 %, mayor que 20 %, mayor que 23 %, mayor que 25 %, mayor que 28 %, mayor que 30 %, mayor que 33 %, mayor que 35 %, mayor que 40 %, mayor que 50 %, mayor que 60 %, mayor que 70 %, mayor que 80 %, mayor que 90 %, o mayor que 95 %. En una determinada modalidad, el uso proporciona un cambio promedio en los niveles de urato en suero mayor que 10 %.

En algunas modalidades, se obtuvo una tasa de respuesta del 79 % para la dosis de 600 mg ($p < 0.0001$) mediante el análisis más riguroso de "intención de tratar" (ITT), que considera a todos los pacientes sin resultados de eficacia en la semana 4 como no respondedores, incluyendo aquellos que descontinúan por cualquier motivo. En otras modalidades, se usó un análisis de "última observación arrastrada" (LOCF), que fue el método de análisis utilizado para la aprobación de Uloric®, la tasa de respuesta para el grupo de dosis de 600 mg fue del 89 % ($p < 0.0001$). En algunas modalidades, en la presente se proporciona la coadministración de 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acetato, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y alopurinol a un sujeto para tratar la gota, en donde dicho uso proporciona una tasa de respuesta (por ejemplo, análisis ITT) mayor que 35 %, mayor que 40 %, mayor que 45 %, mayor que 50 %, mayor que 55 %, mayor que 60 %, mayor que 65 %, mayor que 70 %, mayor que 75 %, mayor que 80 %, mayor que 85 %, mayor que 90 %, o mayor que 95 %. En determinadas modalidades, el método proporciona una tasa de respuesta (por ejemplo, análisis ITT) mayor que el 60 %.

5

10

15

20

25

Resultados preliminares, de eficacia de primera línea del estudio de terapia de combinación en Fase 2 del compuesto de Fórmula I en pacientes con gota resistente a alopurinol				
	Grupos de tratamiento			
	Fórmula I 600 mg una vez al día + alopurinol	Fórmula I 400 mg una vez al día + alopurinol	Fórmula I 200 mg una vez al día + alopurinol	Placebo una vez al día + alopurinol
Tasa de Respuesta (análisis de ITT)	79 % (n=48)	74 % (n=42)	63 % (n=46)	25 % (n=72)
	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	
Tasa de Respuesta (Análisis de LOCF)	89 % (n=45)	76 % (n=42)	71 % (n=45)	29 % (n=70)
	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	
Cambio promedio de Urato en Suero a la Semana 4 en función del valor inicial con alopurinol solo	30 %	-22 %	-16 %	+3 %
	P < 0.0001	P < 0.0001	P < 0.0001	
valores-p en función de alopurinol + placebo				

30

35

40

En determinadas modalidades, la combinación de un compuesto de fórmula I y alopurinol fue bien tolerada en este estudio. En determinadas modalidades específicas, se produjo el único evento adverso grave en el estudio, un infarto de miocardio fatal, se produjo con alopurinol solo. En algunas modalidades, no se produjeron eventos adversos graves o muertes mientras los pacientes usaban un compuesto de fórmula I. En determinadas modalidades, los eventos adversos fueron infrecuentes, no relacionados con la dosis y comparables entre los grupos que recibieron un compuesto de fórmula I y placebo. En modalidades específicas, cinco pacientes no continuaron con el tratamiento debido a un evento adverso; tres se produjeron con alopurinol solo y dos se produjeron con la combinación de alopurinol y un compuesto de fórmula I. En algunas modalidades, se proporciona en la presente la coadministración de 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acetato, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y alopurinol a un sujeto para tratar la gota, en donde dicho uso da como resultado un evento adverso relacionado con el tratamiento en menos del 1 %, menos del 2 %, menos del 4 %, menos del 5 %, menos del 6 %, menos del 7 %, menos del 8 %, menos del 9 %, menos del 10 %, menos del 11 %, menos del 12 %, menos del 13 %, o menos del 15 % de los sujetos.

40

45

50

55

60

65

Resultados preliminares de seguridad del estudio de terapia de combinación en Fase 2b de un compuesto de fórmula I en pacientes con gota resistente a alopurinol					
Porcentaje de pacientes con eventos adversos relacionados con el tratamiento que se producen en más de un paciente					
	Grupos de tratamiento				
	Fórmula I 600 mg una vez al día + alopurinol	Fórmula I 400 mg una vez al día + alopurinol	Fórmula I 200 mg una vez al día + alopurinol	Fórmula I Todas las dosis + alopurinol	Grupo Placebo + alopurinol
Número de pacientes	48	42	46	136	72
Cualquier evento adverso	10.4 %	9.5 %	2.2 %	7.4 %	13.9 %
Diarrea	0 %	2.4 %	0 %	0.7 %	2.8 %
Dispepsia	2.1 %	0 %	0 %	0.7 %	1.4 %
Mareos	0 %	0 %	2.2 %	0.7 %	2.8 %
Aumento de Lipasa	0 %	2.4 %	0 %	0.7 %	1.4 %
Hematuria	0 %	2.4 %	0 %	0.7 %	2.8 %

En algunas modalidades o descripciones, el compuesto de fórmula I se administra solo o en combinación con otros agentes a un individuo que no se trata adecuadamente con los productos actualmente disponibles.

5 En algunas modalidades, un compuesto de fórmula I es un inhibidor oral, una vez al día de URAT1, que es un transportador en el riñón que regula la excreción de ácido úrico del cuerpo. En otra modalidad, el compuesto de fórmula I se usa para el tratamiento de hiperuricemia y gota. En determinadas modalidades, aproximadamente el 90 % de los pacientes con gota se consideran excretadores de ácido úrico, y estudios recientes han demostrado que los defectos en los transportadores renales se han relacionado genéticamente con la gota. En otras modalidades o modalidades adicionales, el aumento de la excreción renal de ácido úrico mediante la moderación de la actividad del transportador URAT1 puede proporcionar el tratamiento fisiológicamente más apropiado para la gota. Aún en otras modalidades o modalidades adicionales, debido a que el aumento de la excreción de ácido úrico en suero es aditivo a los efectos de los fármacos que disminuyen la producción de ácido úrico, tales como alopurinol y febuxostat, un compuesto de fórmula I en combinación con tales fármacos tiene el potencial de tratar la porción significativa de la población de gota que no se trata adecuadamente con las terapias existentes.

En determinadas modalidades, un compuesto de fórmula I se encuentra en desarrollo en Fase 2 como un agente único y en combinación con el inhibidor de xantina oxidasa aprobado, alopurinol. En algunas modalidades, más de 500 personas han recibido un compuesto de fórmula I en ensayos clínicos en Fase 1 y 2.

20 También se describe en la presente un estudio clínico de farmacología, de etiqueta abierta que incluye 2 cohortes de pacientes con gota con AUs mayores que 8 mg/dL sin terapia reductora de urato. En algunos casos, los pacientes recibieron colchicina comenzando una semana antes del valor inicial y continuando durante 5 semanas para la profilaxis de los brotes. En otros casos, la primera cohorte de pacientes en el estudio consistió en pacientes con gota con un valor inicial mediano de AUs de 9.2 mg/dL a los que se les administró 40 mg de febuxostat durante la primera semana, 40 mg de febuxostat en combinación con 400 mg de un compuesto de fórmula I durante la segunda semana, y luego 40 mg de febuxostat en combinación con 600 mg de un compuesto de fórmula I durante la tercera semana. En algunos casos, esta secuencia se repitió con 80 mg de febuxostat en una segunda cohorte de pacientes que tenían un valor mediano de AUs de 10.4 mg/dL. En algunos casos, se administró menos de 40 mg, más de 40 mg, menos de 80 mg, más de 80 mg, o cualquier cantidad adecuada de febuxostat. En determinados casos, el 100 % de los pacientes que recibieron la combinación de un compuesto de fórmula I y febuxostat alcanzaron niveles de urato en suero (o "AUs") por debajo del objetivo clínicamente importante de 6 mg/dL, en comparación con el 67 por ciento y el 56 por ciento para 40 mg y 80 mg, respectivamente, de febuxostat solo. En algunos casos, aproximadamente el 100 %, aproximadamente el 99 %, aproximadamente el 98 %, aproximadamente el 97 %, aproximadamente el 96 %, aproximadamente el 95 %, aproximadamente el 90 %, aproximadamente el 85 %, aproximadamente el 80 %, aproximadamente el 75 %, aproximadamente el 75 %, mayor que aproximadamente el 75 %, mayor que aproximadamente el 80 %, mayor que aproximadamente el 80 %, mayor que aproximadamente el 90 %, mayor que aproximadamente el 95 %, o mayor que aproximadamente el 98 % de los pacientes que recibieron la combinación de un compuesto de fórmula I y febuxostat alcanzaron niveles de urato en suero (o "AUs") por debajo del objetivo clínicamente importante de 6 mg/dL. En algunos casos, a las dosis de combinación más altas probadas de un compuesto de fórmula I, aproximadamente el 100 %, aproximadamente el 99 %, aproximadamente el 98 %, aproximadamente el 97 %, aproximadamente el 96 %, aproximadamente el 95 %, aproximadamente el 90 %, aproximadamente el 85 %, aproximadamente el 80 %, aproximadamente el 75 %, aproximadamente el 50 %, mayor que aproximadamente el 75 %, mayor que aproximadamente el 80 %, mayor que aproximadamente el 90 %, mayor que aproximadamente el 95 %, o mayor que aproximadamente el 98 % de pacientes alcanzaron niveles de AUs por debajo de 4 mg/dL, con el 58 por ciento que alcanza niveles por debajo de 3 mg/dL.

En algunos casos, ningún paciente alcanza estos niveles reducidos de AUs con ninguna dosis de febuxostat solo. En determinados casos, la combinación de un compuesto de Fórmula I y febuxostat fue sinérgica, con la adición de 600 mg de un compuesto de Fórmula I que produce reducciones adicionales del 39 y 51 por ciento en comparación con 40 mg y 80 mg de febuxostat solo, respectivamente. En determinados casos específicos, los pacientes que recibieron las dosis de combinación más altas en las cohortes uno y dos alcanzaron niveles medianos intradía de AUs de 2.4 mg/dL y 2.0 mg/dL, respectivamente. En determinados casos, estos niveles de reducción de AUs sugieren que la combinación de un compuesto de Fórmula I y febuxostat puede ser particularmente útil en pacientes que tienen grandes depósitos acumulados de ácido úrico, o tofos. En algunos casos, la reducción sustancial de AUs en pacientes, junto con un aumento de la excreción de ácido úrico asociado con un compuesto de Fórmula I del mecanismo de URAT1, puede conducir a una resolución mejorada de estos tofos.

En algunos casos, no se observaron interacciones clínicamente relevantes de fármacos entre un compuesto de Fórmula I y febuxostat. En algunos casos, la combinación de un compuesto de Fórmula I y febuxostat no aumenta el riesgo de cálculos renales. En algunos casos, la combinación de un compuesto de Fórmula I y febuxostat no aumenta el riesgo de cálculos renales en base al análisis de los niveles de urato sin disociar en orina de 24 h. En algunos casos, la combinación de un compuesto de Fórmula I y febuxostat proporciona niveles promedios (SE) de urato sin disociar en orina por debajo de 10 mg/dL, 9 mg/dL, 8 mg/dL, 7 mg/dL, 6 mg/dL, 5.5 mg/dL, 5 mg/dL, 4.5 mg/dL, 4 mg/dL, 3.5 mg/dL, 3 mg/dL, 2.5 mg/dL, 2 mg/dL o 1.5 mg/dL. En determinados casos, la combinación de un compuesto de Fórmula I y febuxostat proporciona niveles promedio (SE) de urato sin disociar en orina de aproximadamente 1.6 mL. En algunos casos, la combinación de un compuesto de Fórmula I y febuxostat aumenta el pH de la orina en pacientes con gota. En otros casos,

el pH de la orina permanece sin cambios en pacientes con gota cuando se tratan con un compuesto de Fórmula I y febuxostat. En determinados casos, el pH promedio (SE) de la orina de 24 h es aproximadamente 6.3, 6.2, 6.1, 6.0, 5.9, 5.8, 5.7, 5.6, 5.5 o 5.4. En determinados casos, el pH promedio (SE) de la orina de 24 horas es mayor que 5.5, mayor que 5.6, mayor que 5.7, mayor que 5.8, o mayor que 5.9.

5 En algunos casos, la combinación de un compuesto de Fórmula I y febuxostat aumenta el plasma en estado estacionario de la exposición a febuxostat en comparación con el febuxostat solo. En determinados casos, la farmacocinética de febuxostat se altera mediante la coadministración con un compuesto de fórmula I. En otros casos o casos adicionales, la coadministración de un compuesto de Fórmula I y febuxostat aumenta la exposición a febuxostat por aproximadamente un 50 %, 45 %, 38 %, 35 %, 33 %, 30 %, 28 %, 25 %, 23 %, 20 %, 15 %, 10 % o 5 %, en comparación con la administración de febuxostat solo. En determinados casos específicos, la coadministración de un compuesto de Fórmula I y febuxostat aumenta la exposición a febuxostat por aproximadamente un 30 % en comparación con la administración de febuxostat solo. En algunos casos, la farmacocinética de un compuesto de Fórmula I no se alterada por la coadministración con febuxostat. En otros casos, la farmacocinética de un compuesto de Fórmula I se altera mediante la coadministración con febuxostat.

20 En algunos casos, la combinación de un compuesto de Fórmula I y febuxostat fue bien tolerada, sin eventos adversos graves o interrupciones debido a eventos adversos. En algunos casos, en la presente se proporciona un método para tratar la gota que comprende la coadministración de un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y febuxostat a un sujeto, en donde dicho método da como resultado un evento adverso relacionado con el tratamiento en menos del 1 %, menos del 2 %, menos del 4 %, menos del 5 %, menos del 6 %, menos del 7 %, menos del 8 %, menos del 9 %, menos del 10 %, menos del 11 %, menos del 12 %, menos del 13 %, o menos del 15 %, o menos del 17 %, o menos del 20 %, o menos del 22 %, o menos del 25 %, o menos del 27 %, o menos del 30 %, o menos del 33 %, o menos del 35 % de los sujetos. En algunos casos, los eventos adversos incluyen, pero no se limitan a, dispepsia, brotes de gota, dolor de cabeza, náuseas, mareos, diarrea, aumento de lipasa o hematuria. En determinados casos específicos, los eventos adversos son dispepsia, brotes de gota y dolores de cabeza.

Enfermedades

30 En la presente se describen métodos para tratar una enfermedad o trastorno en un individuo que padece dicha enfermedad o trastorno que comprende administrar a dicho individuo una cantidad eficaz de 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acetato sódico.

35 En algunos casos descritos, la enfermedad o trastorno es hiperuricemia. En determinados casos, la hiperuricemia se caracteriza por niveles de ácido úrico en sangre más altos de lo normal, mantenidos durante largos períodos de tiempo. En determinados casos, el aumento de los niveles de urato en sangre puede deberse a un aumento de la producción de ácido úrico (~10–20 %) y/o a la reducción de la excreción renal (~80–90 %) de ácido úrico. En determinados casos, las causas de la hiperuricemia pueden incluir obesidad/aumento de peso, consumo excesivo de alcohol, ingesta excesiva de purina en la dieta (alimentos tales como mariscos, huevas de pez, vieiras, lentejas, frijoles y carnes rojas, particularmente menudencias, riñones, tripas, hígado), determinados medicamentos, que incluyen dosis bajas de aspirina, diuréticos, niacina, ciclosporina, pirazinamida, etambutol, algunos fármacos para la presión arterial alta y algunos agentes quimioterapéuticos contra el cáncer, agentes inmunosupresores y citotóxicos, estados de enfermedad específicos, particularmente los asociados con una alta tasa de renovación celular (como malignidad, leucemia, linfoma o psoriasis), y también incluye presión arterial alta, enfermedades de la hemoglobina, anemia hemolítica, anemia de células falciformes, diversas nefropatías, enfermedades mieloproliferativas y linfoproliferativas, hiperparatiroidismo, enfermedad renal, afecciones asociadas con la resistencia a la insulina y diabetes mellitus, y en receptores de trasplantes, y posiblemente enfermedad cardíaca, defectos enzimáticos heredados, insuficiencia renal y función (por ejemplo, aumento de recambio de ATP, reducción de la filtración glomerular de urato) y exposición al plomo (intoxicación por plomo o "gota saturnina").

50 En determinados casos, la hiperuricemia puede ser asintomática, aunque se asocia con las siguientes afecciones: gota, artritis gotosa, cálculos de ácido úrico en el tracto urinario (urolitiasis), depósitos de ácido úrico en el tejido blando (tofós), depósitos de ácido úrico en los riñones (nefropatía por ácido úrico), y alteración de la función renal, lo que posiblemente conduce a insuficiencia renal crónica y aguda.

55 En una primera modalidad, en la presente se proporciona Lesinurad o una sal farmacéuticamente aceptable de este y alopurinol para el uso en la profilaxis o el tratamiento de la gota resistente a alopurinol. La gota es una afección que es el resultado del depósito de cristales de ácido úrico en los tejidos del cuerpo. Frecuentemente se relaciona con una anomalía hereditaria en la capacidad del cuerpo para procesar ácido úrico, pero también puede exacerbarse por una dieta rica en purinas. El procesamiento defectuoso del ácido úrico puede conducir a niveles elevados de ácido úrico en la sangre y provocar ataques recurrentes de inflamación de las articulaciones (artritis), depósitos de ácido úrico en y alrededor de las articulaciones, gota tofácea, formación de tofos, disminución de la función renal, y cálculos renales. Aproximadamente 3–5 millones de personas en los Estados Unidos sufren de ataques de gota con ataques 6 a 9 veces más comunes en hombres que en mujeres (ver Sanders y Wortmann, "Harrison's Principles of Internal Medicine", 16ma edición; 2005; Reunión del Comité Asesor de la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA), presentación de Terkeltaub, junio de 2004; Terkeltaub, "Gout", N Engl J Med., 349, 1647–55, 2003). En determinados casos, la gota es una de las formas más comunes de artritis, que representa aproximadamente el 5 % de todos los casos de artritis. En

determinados casos, la insuficiencia renal y la urolitiasis se producen en el 10–18 % de los individuos con gota y son fuentes comunes de morbilidad y mortalidad de la enfermedad.

5 La gota se asocia con hiperuricemia. En determinados casos, los individuos que padecen de gota excretan aproximadamente un 40 % menos de ácido úrico que los individuos que no lo consumen para una determinada concentración de urato en plasma. En determinados casos, los niveles de urato aumentan hasta que se alcanza el punto de saturación. En determinados casos, la precipitación de cristales de urato se produce cuando se alcanza el punto de saturación. En determinados casos, estos depósitos endurecidos, cristalizados (tofós) se forman en las articulaciones y la piel, lo que provoca inflamación de las articulaciones (artritis). En determinados casos, los depósitos se producen en el líquido de las articulaciones (líquido sinovial) y/o el revestimiento de las articulaciones (revestimiento sinovial). Las áreas comunes para estos depósitos son el dedo gordo del pie, los pies, los tobillos y las manos (las áreas menos comunes incluyen las orejas y los ojos). En determinados casos, la piel alrededor de una articulación afectada se vuelve roja y brillante con el área afectada que es sensible y dolorosa al tacto. En determinados casos, los ataques de gota aumentan en frecuencia. En determinados casos, los ataques de gota aguda sin tratar conducen a daño permanente en las articulaciones y discapacidad. En determinados casos, la deposición de urato en tejido conduce a: artritis inflamatoria aguda, artritis crónica, deposición de cristales de urato en el parénquima renal y urolitiasis. En determinados casos, la incidencia de la 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 µmol/L). En determinados casos, los individuos con gota desarrollan insuficiencia renal y enfermedad renal en etapa terminal (es decir, "nefropatía gotosa"). En determinados casos, la nefropatía gotosa se caracteriza por una nefropatía intersticial crónica, que se promueve por la deposición medular de urato monosódico.

25 En determinados casos, la gota incluye ataques dolorosos de artritis aguda, monarticular, inflamatoria, deposición de cristales de urato en las articulaciones, deposición de cristales de urato en el parénquima renal, urolitiasis (formación de cálculo en el tracto urinario) y nefrolitiasis (formación de cálculos renales). En determinados casos, la gota secundaria se produce en individuos con cáncer, particularmente leucemia, y aquellos con otras enfermedades de la sangre (por ejemplo, policitemia, metaplasia mieloide, etcétera).

30 En determinados casos, los ataques de gota se desarrollan muy rápido, frecuentemente el primer ataque se produce en la noche. En determinados casos, los síntomas incluyen dolor en las articulaciones repentino, severo y sensibilidad extrema en el área de las articulaciones, hinchazón de las articulaciones y piel roja o púrpura brillante alrededor de la articulación. En determinados casos, los ataques son infrecuentes con una duración de 5–10 días, sin síntomas entre episodios. En determinados casos, los ataques se vuelven más frecuentes y duran más, especialmente si la enfermedad no se controla. En determinados casos, los episodios dañan la(s) articulación(es) afectada(s) lo que resulta en rigidez, hinchazón, movimiento limitado y/o dolor persistente de leve a moderado.

40 Intoxicación por plomo o "gota saturnina", es una hiperuricemia inducida por el plomo que da como resultado la inhibición por plomo del transporte de urato tubular que provoca una disminución de la excreción renal de ácido úrico. En determinados casos, más del 50 % de las personas que sufren de nefropatía por plomo sufren de gota. En determinados casos, los ataques agudos de gota saturnina se producen en la rodilla con más frecuencia que en el dedo gordo del pie. En determinados casos, la enfermedad renal es más frecuente y más severa en la gota saturnina que en la gota primaria. En determinados casos, el tratamiento consiste en excluir al individuo de una mayor exposición al plomo, el uso de agentes quelantes para eliminar el plomo, y el control de la artritis gotosa aguda y la hiperuricemia. En determinados casos, la gota saturnina se caracteriza por ataques menos frecuentes que la gota primaria. En determinados casos, la gota asociada al plomo se produce en mujeres premenopáusicas, una ocurrencia poco común en la gota no asociada al plomo.

50 En determinados casos, el síndrome de Lesch–Nyhan (LNS o síndrome de Nyhan) afecta aproximadamente a uno de cada 100,000 nacidos vivos. En determinados casos, el LNS es provocado por una deficiencia genética de la enzima hipoxantina–guanina fosforribosiltransferasa (HGPRT). En determinados casos, el LNS es una enfermedad recesiva ligada al cromosoma X. En determinados casos, el LNS se presenta al nacimiento en bebés varones. En determinados casos, la enfermedad conduce a una gota grave, poco control muscular, y retraso mental moderado, que aparecen en el primer año de vida. En determinados casos, la enfermedad también da como resultado comportamientos de automutilación (por ejemplo, morderse los labios y los dedos, golpearse la cabeza) que comienzan en el segundo año de vida. En determinados casos, la enfermedad también produce hinchazón en forma de gota en las articulaciones y problemas renales graves. En determinados casos, la enfermedad conduce a síntomas neurológicos incluidos muecas faciales, retorcimientos involuntarios, y movimientos repetitivos de los brazos y las piernas similares a los que se observan en la enfermedad de Huntington. El pronóstico para individuos con LNS es pobre. En determinados casos, la esperanza de vida de un individuo no tratado con LNS es menor que aproximadamente 5 años. En determinados casos, la esperanza de vida de un individuo tratado con LNS es mayor que aproximadamente 40 años de edad.

60 En determinados casos, la hiperuricemia se encuentra en individuos con enfermedad cardiovascular (ECV) y/o enfermedad renal. En determinados casos, la hiperuricemia se encuentra en personas con prehipertensión, hipertensión, aumento de la reabsorción de sodio proximal, microalbuminuria, proteinuria, enfermedad renal, obesidad, hipertrigliceridemia, colesterol de lipoproteínas de baja densidad, hiperinsulinemia, hiperleptinemia, hipoadiponectinemia, enfermedad arterial periférica, de arteria carótida y coronaria, aterosclerosis, insuficiencia cardíaca congestiva, accidente vascular cerebral, síndrome de lisis tumoral, disfunción endotelial, estrés oxidativo, niveles elevados de renina, niveles

5 elevados de endotelina, y/o niveles elevados de proteína C reactiva. En determinados casos, la hiperuricemia se encuentra en individuos con obesidad (por ejemplo, obesidad central), presión arterial alta, hiperlipidemia, y/o glucosa alterada en ayunas. En determinados casos, la hiperuricemia se encuentra en personas con síndrome metabólico. En determinados casos, la artritis gotosa es indicativa de un mayor riesgo de infarto agudo del miocardio. En algunas modalidades, la administración de un compuesto descrito en la presente a un individuo es útil para disminuir la probabilidad de un evento clínico asociado con una enfermedad o afección relacionada con hiperuricemia, que incluye, pero sin limitación, prehipertensión, hipertensión, aumento de la reabsorción de sodio proximal, microalbuminuria, proteinuria, enfermedad renal, obesidad, hipertrigliceridemia, colesterol de lipoproteínas de baja densidad, hiperinsulinemia, hiperleptinemia, hipoadiponectinemia, enfermedad arterial periférica, de arteria carótida y coronaria, aterosclerosis, insuficiencia cardíaca congestiva, accidente vascular cerebral, síndrome de lisis tumoral, disfunción endotelial, estrés oxidativo, niveles elevados de renina, niveles elevados de endotelina, y/o niveles elevados de proteína C reactiva.

15 En algunas modalidades, un compuesto o una forma compuesta como se describe en la presente se administra a un individuo que padece una enfermedad o afección que requiere tratamiento con un diurético. En algunas modalidades, un compuesto o una forma compuesta como se describe en la presente se administra a un individuo que padece una enfermedad o afección que requiere tratamiento con un diurético, en donde el diurético provoca la retención renal de urato. En algunas modalidades, la enfermedad o afección es insuficiencia cardíaca congestiva o hipertensión esencial.

20 En algunas modalidades, la administración de un compuesto o forma compuesta como se describe en la presente a un individuo es útil para mejorar la motilidad o mejorar la calidad de vida.

En algunas modalidades, la administración de un compuesto o forma compuesta como se describe en la presente a un individuo es útil para tratar o disminuir los efectos secundarios del tratamiento del cáncer.

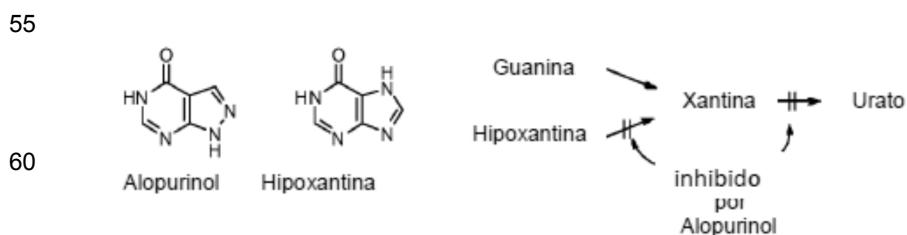
25 En algunas modalidades, la administración de un compuesto o forma compuesta como se describe en la presente a un individuo es útil para disminuir la toxicidad renal del cisplatino.

30 En determinados casos, la gota se trata mediante la reducción de la producción de ácido úrico. En determinados casos, la gota se trata mediante el aumento de la excreción de ácido úrico. En determinados casos, la gota se trata con URAT 1, xantina oxidasa, xantina deshidrogenasa, xantina oxidorreductasa, un inhibidor de la purina nucleósido fosforilasa (PNP), un inhibidor del transportador de ácido úrico (URAT), un inhibidor del transportador de glucosa (GLUT), un inhibidor de GLUT-9, un inhibidor de una familia de portadores de soluto 2 (transportador de glucosa facilitado), miembro 9 (SLC2A9), un inhibidor de transportador de aniones orgánicos (OAT), un inhibidor de OAT-4, o combinaciones de estos. En general, los objetivos del tratamiento de la gota son: i) reducir el dolor, la hinchazón y la duración de un ataque agudo, y ii) prevenir futuros ataques y daños en las articulaciones. En determinados casos, los ataques de gota se tratan exitosamente mediante el uso de una combinación de tratamientos. En determinados casos, la gota es una de las formas de artritis más tratables.

40 i) Tratamiento del ataque de gota. En determinados casos, el dolor y la inflamación asociados con un ataque agudo de gota pueden tratarse con medicamentos tales como acetaminofén, esteroides, fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), hormona adrenocorticotrópica (ACTH) o colchicina. En determinados casos, la medicación adecuada controla la gota a las 12 a 24 horas y el tratamiento se detiene después de unos días. En determinados casos, la medicación se usa junto con el reposo, el aumento de la ingesta de líquidos, los paquetes de hielo, la elevación y/o la protección de las zonas afectadas. En determinados casos, los tratamientos antes mencionados no evitan los ataques recurrentes y no afectan las enfermedades subyacentes del metabolismo anormal del ácido úrico.

50 ii) Prevención de futuros ataques. En determinados casos, la reducción de los niveles de ácido úrico en suero por debajo del nivel de saturación es el objetivo para evitar ataques de gota adicionales. En algunos casos, esto se logra mediante la disminución de la producción de ácido úrico (por ejemplo, alopurinol), o mediante el aumento de la excreción de ácido úrico con agentes uricosúricos (por ejemplo, probenecid, sulfipirazona, benzbromarona).

En determinados casos, el alopurinol inhibe la formación de ácido úrico, lo que resulta en una reducción tanto en los niveles de ácido úrico en suero como en orina y se vuelve completamente eficaz después de 2 a 3 meses.



En determinados casos, el alopurinol es un análogo estructural de la hipoxantina, (que difiere solo 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 determinados casos, se metaboliza al análogo de xantina correspondiente, aloxantina (oxipurinol), que también es un inhibidor de la xantina oxidasa. En determinados casos, la aloxantina, aunque es más potente para inhibir la xantina oxidasa, es menos aceptable farmacéuticamente debido a la baja biodisponibilidad oral. En determinados casos, se han informado reacciones mortales debido a hipersensibilidad, supresión de la médula ósea, hepatitis, y vasculitis con Alopurinol. En determinados casos, la incidencia de los efectos secundarios puede sumar el 20 % de todas las personas tratadas con el medicamento. El tratamiento de las enfermedades del metabolismo del ácido úrico no ha evolucionado significativamente en las siguientes dos décadas desde la introducción del alopurinol.

En determinados casos, los agentes uricosúricos (por ejemplo, probenecid, sulfipirazona y benzbromarona) aumentan la excreción de ácido úrico. En determinados casos, el probenecid provoca un aumento en la secreción de ácido úrico por los túbulos renales y, cuando se usa crónicamente, moviliza los depósitos corporales de urato. En determinados casos, el 25–50 % de individuos tratados con probenecid no logran la reducción de los niveles de ácido úrico en suero a < 6 mg/dL. En determinados casos, la insensibilidad a probenecid es el resultado de la intolerancia a fármacos, la ingestión concomitante de salicilato, y la insuficiencia renal. En determinados casos, un tercio de los individuos desarrollan intolerancia a probenecid. En determinados casos, la administración de agentes uricosúricos también da como resultado cálculos urinarios, obstrucción gastrointestinal, ictericia y anemia.

El éxito del tratamiento tiene como objetivo reducir tanto el dolor asociado con el brote de gota aguda como el daño a largo plazo a las articulaciones afectadas. (Emerson, "The Management of Gout", *N Engl J Med.*, 334(7), 445–451, 1996). Los objetivos terapéuticos incluyen proporcionar un alivio rápido y seguro del dolor, evitar ataques adicionales, evitar la formación de tofos y la artritis posterior, y evitar la exacerbación de otras afecciones médicas. La iniciación del tratamiento depende de las causas subyacentes de la hiperuricemia, tales como la función renal, la dieta, y los medicamentos. Si bien la gota es una afección tratable, existen tratamientos limitados disponibles para controlar la gota aguda y crónica y una serie de efectos adversos se asocian con las terapias actuales. El tratamiento con medicamentos de la gota incluye el control del dolor, la prevención o la disminución de la inflamación de las articulaciones durante un ataque agudo de gota, y la terapia crónica a largo plazo para mantener los niveles de ácido úrico en suero disminuidos.

Los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) son medicamentos antiinflamatorios eficaces para la gota aguda pero se asocian frecuentemente con irritación del sistema gastrointestinal (GI), ulceración del estómago e intestinos, y ocasionalmente sangrado intestinal (Schlesinger, "Management of Acute and Chronic Gouty Arthritis Present State-of-the-Art"; *Medications*; 64 (21), 2399–2416, 2004; Pascual y Sivera, "Therapeutic advances in gout"; *Curr Opin Rheumatol.*, Mar;19(2), 122–7, 2007). La colchicina para la gota aguda se administra más comúnmente por vía oral como tabletas (cada 1–2 horas hasta que haya una mejoría significativa del dolor o cuando el paciente desarrolle efectos secundarios gastrointestinales tales como diarrea intensa, náuseas y vómitos), o por vía intravenosa. Los corticosteroides, dados en cursos cortos, pueden administrarse por vía oral o inyectarse directamente en la articulación inflamada.

Existen medicamentos disponibles para reducir los niveles de ácido úrico en sangre que aumentan la excreción renal de ácido úrico mediante la inhibición de la recaptación o reducen la producción de ácido úrico mediante el bloqueo de la xantina oxidasa. Generalmente, estos medicamentos no se inician hasta después de que la inflamación de la artritis gotosa aguda haya disminuido porque pueden intensificar el ataque. Si ya se toman antes del ataque, se continúan y solo se ajustan después de que se ha resuelto el ataque. Dado que muchos sujetos con niveles elevados de ácido úrico en sangre pueden no desarrollar ataques gotosos o cálculos renales, la decisión de un tratamiento prolongado con medicamentos para la reducción del ácido úrico se individualiza.

Kits

Los compuestos, formas compuestas, composiciones y métodos descritos en la presente proporcionan los kits para el tratamiento de enfermedades y trastornos, tales como los descritos en la presente. Estos kits comprenden un compuesto, forma compuesta, compuestos, formas compuestas o composiciones descritas en la presente en un recipiente y, opcionalmente, las instrucciones que enseñan el uso del kit de acuerdo con los diversos métodos y enfoques descritos en la presente. Los estuches también pueden incluir información, tal como las referencias de la literatura científica, materiales de instructivos de empaque, resultados de ensayos clínicos, y/o resúmenes de estos y similares, que indican o establecen las actividades y/o ventajas de la composición, y/o que describen la dosificación, la administración, los efectos secundarios, las interacciones farmacológicas, u otra información útil para el proveedor de atención médica. Tal información puede basarse en los resultados de diversos estudios, por ejemplo, estudios que usan animales experimentales que implican modelos in vivo y estudios basados en ensayos clínicos humanos. Los estuches descritos en la presente pueden proporcionarse, comercializarse y/o promoverse a proveedores de salud, que incluyen médicos, enfermeras, farmacéuticos, funcionarios del formulario, y similares. Los kits también pueden, en algunas modalidades, comercializarse directamente al consumidor.

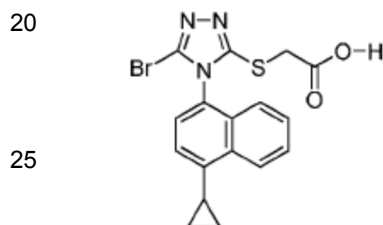
Los compuestos, formas compuestas y composiciones farmacéuticas descritas en la presente pueden utilizarse para el diagnóstico y como reactivos de investigación. Por ejemplo, los compuestos, formas compuestas y composiciones farmacéuticas, ya sea solos o en combinación con otros compuestos, pueden usarse como herramientas en análisis

diferenciales y/o combinatorios para dilucidar los patrones de expresión de genes expresados dentro de células y tejidos. Como un ejemplo no limitante, los patrones de expresión dentro de células o tejidos tratados con uno o más compuestos se comparan con células o tejidos de control no tratados con compuestos y los patrones producidos se analizan para niveles diferenciales de expresión génica ya que pertenecen, por ejemplo, a asociación a enfermedades, vía de señalización, localización celular, nivel de expresión, tamaño, estructura o función de los genes examinados. Estos análisis pueden realizarse en células estimuladas o no estimuladas y en presencia o ausencia de otros compuestos que afectan los patrones de expresión.

Además de ser útiles para el tratamiento humano, los compuestos, formas compuestas y composiciones farmacéuticas descritas en la presente también son útiles para el tratamiento veterinario de animales de compañía (por ejemplo, perros, gatos), animales exóticos y animales de granja (por ejemplo, caballos), que incluyen mamíferos, roedores, y similares. Los ejemplos y preparaciones proporcionados a continuación ilustran y ejemplifican los compuestos de la presente invención y métodos para preparar tales compuestos. Debe entenderse que el alcance de la presente invención no se limita en modo alguno por el alcance de los siguientes ejemplos y preparaciones.

15 Lesinurad

Lesinurad es el nombre genérico del ácido 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acético, cuya estructura química es:



Fórmula (I)

30

En algunos casos, el término Lesinurad incluye, además, la sal sódica de Lesinurad, es decir, 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acetato sódico. En los ejemplos descritos en la presente, el compuesto administrado puede ser Lesinurad, o su sal sódica, en una forma amorfa o polimorfa de este. En los casos en los que se usa la sal sódica, las cantidades citadas en la presente pueden ser de hecho inferiores a las cantidades reales de la sal sódica de Lesinurad usada en el experimento, pero se calcularon para proporcionar una cantidad eficaz del compuesto libre de ácido.

35

EJEMPLOS

40 Ejemplo de Referencia 1: Ensayo Clínico en Fase II – Estudio de Respuesta a Dosis de la Gota

Propósito Comparar la proporción de sujetos cuyo nivel de urato en suero (AUs) sea < 6.0 mg/dL después de 28 días de dosificación por grupo de tratamiento.

Título Oficial: Estudio Aleatorizado, Doble Ciego, Multicéntrico, Controlado con Placebo, de Seguridad y Eficacia de Lesinurad en Función de Placebo en el Tratamiento de la Hiperuricemia en Pacientes con Gota

45 Forma de dosificación experimental: cápsula de 200 mg de Lesinurad, con excipientes farmacéuticamente aceptables apropiados

Condición Hiperuricemia

Intervención: Lesinurad o Placebo

50

Tipo de Estudio: Intervencionista

Estudio: Distribución: Aleatorizada

Diseño:

55

- Control: Control de Placebo
- Clasificación de Punto Final: Estudio de Seguridad/Eficacia
- Modelo de Intervención: Asignación Paralela
- Enmascaramiento: Doble Ciego (Sujeto, Cuidador, Investigador, Evaluador de Resultados)
- Propósito Primario: Tratamiento

60

Medidas de resultado primario Comparar la proporción de sujetos cuyo nivel de urato en suero (AUs) sea < 6.0 mg/dL después de 28 días de dosificación por grupo de tratamiento.

Medidas de resultado secundario:

65

- Evaluar la proporción de sujetos con niveles de AUs < 6.0 mg/dL en cada visita de estudio semanal.
- Evaluar la reducción absoluta y porcentual a partir del valor inicial de los niveles de AUs en cada visita de estudio semanal.
- Evaluar el cambio porcentual de en los niveles de urato en orina de 24 horas (excreción) a partir del valor inicial hasta el Día 28.
- Evaluar la incidencia de los brotes de gota.
- Evaluar la seguridad y tolerabilidad de Lesinurad en sujetos con gota.

Tabla 1: Diseño de Estudio Clínico

Brazo	Intervención:
1	Lesinurad
	200 mg una vez al día durante 28 días
2	Lesinurad
	200 mg una vez al día durante 7 días seguido de
	400 mg una vez al día durante 21 días
3	Lesinurad
	200 mg una vez al día durante 7 días, seguido de
	400 mg una vez al día durante 7 días, seguido de
	600 mg una vez al día durante 14 días
4	Coincidencia de placebo
	una vez al día durante 28 días

Elegibilidad:

- Edades Elegibles para el Estudio: 18 – 75 Años
- Géneros Elegibles para el Estudio: ambos.
- Acepta Voluntarios Saludables: núm.:

Criterios de inclusión:

- Hombre o mujer posmenopáusica o quirúrgicamente estéril.
- Hiperuricemia (es decir, tamizaje de AUs \geq 8 mg/dL).
- Cumple los criterios para el diagnóstico de gota según los criterios de la Asociación Americana de Reumatismo (ARA) para la Clasificación de la Artritis Aguda de la Gota Primaria (ver Apéndice B).
- Dispuesto y capaz de dar su consentimiento informado y cumplir con los horarios de la visita/protocolo (se debe dar el consentimiento informado antes de realizar el primer procedimiento de estudio).

Criterios de Exclusión:

- Clasificado como un sobreproductor de urato en orina (Cur > 6.0 ml/min/1.73 m² orina de 24 horas).
- Consume más de 14 bebidas alcohólicas por semana (por ejemplo, 1 bebida = 5 oz [150 ml] de vino, 12 oz [360 ml] de cerveza, o 1.5 oz [45 ml] de licor fuerte).
- Historial o sospecha de abuso de drogas.
- Historia documentada de, o sospecha de, cálculos renales.
- Historial de artritis reumatoidea u otra enfermedad autoinmunitaria.
- Infección confirmada (serología positiva a VIH y VIH2) o sospecha de infección por VIH.
- Serología positiva a anticuerpos (Ab) contra HCV, y/o al antígeno de superficie de la Hepatitis B (HBsAg).
- Historial de malignidad, excepto el cáncer de piel no melanomatoso o la displasia cervical tratados.
- Historial de anomalías cardíacas, que incluyen cambios en el ECG anormales y clínicamente relevantes, como bradicardia (frecuencia sinusal <45 bpm), bloqueo completo de la rama izquierda (LBBB), bloqueo cardíaco de segundo o tercer grado, retraso de la conducción intraventricular con duración del QRS > 120 mseg, arritmias sintomáticas o asintomáticas con la excepción de arritmias sinusales, evidencia de preexcitación ventricular, palpitaciones frecuentes o episodios sincopales, insuficiencia cardíaca, hipocalemia, historial familiar de Síndrome del QT Largo, y/o historial familiar de muerte súbita en un individuo sano entre las edades de 1 y 30 años.

- Cualquier condición que los predisponga a la prolongación del QT que incluye la onda Q patológica (definida como onda Q > 40 mseg o profundidad > 0.4–0.5 mV).
- Cualquier uso de un medicamento concomitante que prolongue el intervalo QT/QTc a los 14 días antes del valor inicial (Día 0).
- 5 • El intervalo QT se corrigió para la tasa cardíaca de acuerdo con Fridericia (QTcF) > 450 mseg en el Tamizaje o antes de la dosis en el Valor inicial (Día 0).
- Hipertensión no controlada (por encima de 150/95).
- Función renal inadecuada [creatinina en suero > 1.5 mg/dL o aclaramiento de creatinina < 60 mL/min (según la fórmula de Cockcroft–Gault)].
- 10 • Hemoglobina < 10 g/dL (hombres) o < 9 g/dL (mujeres).
- Alanina aminotransferasa (ALT) o aspartato aminotransferasa (AST) > 2.5 x el límite superior de lo normal (ULN).
- Gamma glutamil transferasa (GGT) > 3 x el ULN.
- Enfermedad de úlcera péptica activa que requiere tratamiento.
- Historial de xantiniuria, enfermedad hepática activa, o disfunción hepática.
- 15 • Requiere terapia con cualquier otro medicamento reductor de urato, diferente del medicamento del estudio.
- Requiere el uso a largo plazo de salicilatos; diuréticos; azatioprina; mercaptopurina; teofilina; colchicina intravenosa; ciclosporina; ciclofosfamida; pirazinamida; sulfametoxazol; o trimetoprim.
- Ingesta de medicamentos conocidos como inductores enzimáticos.
- Brote de gota en el tamizaje que se resuelve durante menos de una semana antes del primer tratamiento con la medicación en estudio (exclusivo de sinovitis/artritis crónica).
- 20 • Embarazada o amamantando
- Recibió un medicamento en investigación 4 semanas antes de la administración de la medicación en estudio.
- Conocida hipersensibilidad o alergia a colchicina o cualquiera de los componentes en sus formulaciones.
- Índice de masa corporal (IMC) >40 kg/m².
- 25 • Tomar más de 1,000 mg/día de Vitamina C.
- Cualquier otra afección médica o psicológica, que en la opinión del Investigador y/o Monitor Médico, pueda crear un riesgo indebido al sujeto o interferir con la capacidad del sujeto de cumplir con los requisitos del protocolo, o de completar el estudio.

30 Resultados La incidencia de los brotes de gota se presenta en la Tabla 2 a continuación lo que indica que la mayoría de los brotes se produjeron en la primera semana cuando los pacientes recibieron 200 mg una vez al día (6/10 brotes totales en el fármaco). Se produjeron pocos brotes adicionales a medida que aumentaba la dosis, incluso con una mayor disminución de AUs. La duración de los brotes es más corta a dosis más altas, lo contrario de lo que se esperaría con una mayor reducción del AUs.

35 Tabla 2. Incidencia de Brotes de Gota

Grupo de Dosis Aleatorizado	N	% de Pacientes con Brotes	Duración Promedio de los Brotes	% de pacientes con Brotes por Dosis en el Momento del Brote	Duración Promedio de los Brotes
600 mg	32	13 %	1.5 días	9 % (3/32)	1.7 días
400 mg	33	12 %	3.8 días	2 % (1/65)	2 días
45 200 mg	31	6 %	4 días	6 % (6/96)	4 días
Placebo	27	4 %	1 día	4 %	1 día

50 Ejemplo 2: Comparación de la sal 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acetato sódica con otras terapias de gota

La activación del inflammasoma da como resultado la liberación de IL-1 preformada que activa otros objetivos así como también aumenta la producción de IL-1. La sal 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acetato sódica (compuesto 1 o cmt1) bloquea la liberación de IL-1 muy temprano, a 1 hora de estimulación, como se ilustra en la Figura 1. Esta actividad puede ser comparada con la de rilonacept que solo inhibe la producción de TNF-α, (como se espera debido a que la producción de TNF-α se encuentra aguas abajo de la acción de IL-1b) como se ilustra en la Figura 2 (punto de tiempo de 6 horas). Sin embargo, el rilonacept no reduce la producción de IL-1 como se ilustra en la Figura 3.

60 Ejemplo 3: Evaluación de la actividad antiinflamatoria de la sal 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acetato sódica en un modelo de bolsa de aire en rata de artropatía inducida por cristales

Procedimientos:

- 5 1. Preparación de cristales de MSU.
 - a. Se disolvieron 1.68 g de ácido úrico en 500 ml de NaOH 0.01 y la disolución se calentó a 70 °C. Se añadió NaOH según fue necesario para mantener el pH entre 8–9. La solución se filtró y se incubó a temperatura ambiente con agitación lenta continuamente durante 24 horas.
 - 10 b. Los cristales se lavaron, se secaron y se esterizaron mediante autoclave.
 - c. Los cristales se suspendieron en solución salina estéril a 0.67 mg/ml, 2.67 mg/ml y 10 mg/ml justo antes de su uso.
2. Se obtuvieron 110 ratas Sprague–Dawley (machos, 160–180 g). Después de la cuarentena, se aceptaron ratas para el estudio si no se observaron signos de angustia clínica durante el período de cuarentena de 3 días. Las ratas se mantuvieron con dieta de laboratorio certificada y agua *ad libitum*.
- 15 3. Las ratas se marcaron en las orejas para la identificación individual.
4. Se registraron los pesos de las ratas.
5. Las ratas se distribuyeron aleatoriamente en 11 grupos de 10 ratas por grupo en base al peso promedio.
6. Las ratas se anestesiaron y se desangraron para muestras de seno retroorbital en tubos de extracción de sangre Microtainer.
 - 20 a. La sangre fue procesada a suero;
 - b. El suero se transfirió a tubos Eppendorf marcados (T=0) y se almacenó a –80 °C.
 - c. Se recolectó un volumen mínimo de suero de 100 µl (o 200 µl de sangre) a partir de cada rata.
7. (Día 0) Las ratas se anestesiaron.
 - 25 a. Se afeitó la nuca, se limpió con isopropanol al 70 % y luego se limpió con Povidona.
 - b. Una aguja de calibre 23 se adjuntó a una jeringa de 30 ml equipada con un filtro de aire.
 - c. Se inyectaron 30 ml de aire estéril por vía subcutánea y la rata volvió al mantenimiento de rutina.
8. Día 3: Se repitieron las etapas 7a) a 7c).
- 30 9. DÍAS 4 y 5:
 - a. Las ratas en los grupos de compuestos de prueba se dosificaron una vez al día mediante inyección subcutánea o dosificación oral como en la TABLA 3.
 - 35 b. 24 horas después de la dosificación del DÍA 4 (DÍA 5), se recolectan las muestras de sangre de cada rata inmediatamente antes de la dosificación del DÍA 5, se procesaron a suero y se almacenaron a –80 °C. Se recolectó un mínimo de 0.100 ml de suero para cada sangrado.
10. Día 6 TIEMPO = 0 HORA: Las ratas se inyectaron por vía subcutánea con Colchicina o se dosificaron por vía oral con Vehículo, Compuesto de Prueba 1 (sal 2–(5–bromo–4–(4–ciclopropilnaftalen–1–il)–4H–1,2,4–triazol–3–iltio)acetato sódica) o Compuesto de Prueba Alopurinol.

Formulación del compuesto de prueba 1: La sal 2–(5–bromo–4–(4–ciclopropilnaftalen–1–il)–4H–1,2,4–triazol–3–iltio)acetato sódica se disolvió en agua destilada (dH₂O) para preparar una solución de dosificación de 20 mg/ml (Grupo 10). La solución de reserva de 20 mg/ml se diluyó en dH₂O para preparar una solución de 6 mg/ml (Grupo 9) y una solución de 2 mg/ml (Grupo 8).

45 Formulación de Alopurinol: El alopurinol se disolvió en agua destilada (dH₂O) para preparar una solución de dosificación de 2 mg/ml (Grupo 11).

Inmediatamente después de las inyecciones SC, cada animal se inyectó por vía intravenosa con colorante azul Evans (2.5 % p/vol; 2.0 ml/kg). El azul de Evans se une a la albúmina y actúa como un marcador de la extravasación del plasma.

50 11. Tratamientos

Tabla 3: Tratamientos de Grupos

55

60

65

ES 2 670 700 T3

Grupo #	núm. de ratas	Tratamiento	Dosis (mg/kg)	ROA	Tiempo	MSU(mg)
1	10	Vehículo	N/A	Po	- 30 min	Ninguna
2	10	Vehículo	N/A	Po	- 30 min	10
3	10	Vehículo	N/A	Po	- 30 min	40
4	10	Vehículo	N/A	Po	- 30 min	150
5	10	Colchicina	0.01	SC	- 30 min	150
6	10	Colchicina	0.1	SC	- 30 min	150
7	10	Colchicina	1	SC	- 30 min	150
8	10	Cmpt1	10	Po	- 30 min	150
9	10	Cmpt1	30	Po	- 30 min	150
10	10	Cmpt1	100	Po	- 30 min	150
11	10	Alopurinol	10	Po	- 30 min	150

12. Treinta minutos después del tratamiento, las ratas se anestesiaron y se inyectaron en la bolsa de aire con 15 ml de suspensión de MSU.
13. Cuatro (4) horas después de la inyección de MSU, las ratas se anestesiaron y se extrajeron muestras del seno retroorbital en tubos de extracción de sangre Microtainer.
- La sangre se procesó a suero
 - El suero se transfirió a tubos Eppendorf marcados (T=0) y se almacenó a -80°C .
 - Se recolectó un volumen mínimo de suero de 100 μl (o 200 μl de sangre) a partir de cada rata.
 - Se inyectaron 5 ml de PBS estéril que contenía 10 U/ml de heparina en la bolsa de aire de ratas anestesiadas.
 - La bolsa se masajeó suavemente y el exudado se retiró inmediatamente de la bolsa de aire. Se midió el volumen de exudados y se registró para cada animal.
 - Las células del exudado se recolectaron mediante centrifugación a 2,000 rpm durante 5 minutos a temperatura ambiente. Los sobrenadantes se dividieron en alícuotas en dos porciones y se almacenaron a -80°C .
 - Las células se resuspendieron en 0.5 ml de solución salina heparinizada para el recuento celular de neutrófilos.
 - La extravasación de plasma se midió mediante absorbancia óptica a 620 nm para cada muestra de exudado.
14. El exudado de cada animal se analizó para TNF- α e IL-1.
15. Tratamientos de datos:
- Se determinaron los recuentos celulares promedio y las desviaciones estándar para cada grupo.
 - Se determinaron las mediciones de la absorbancia óptica y las desviaciones estándar promedio para cada grupo.
 - Se determinaron las medias grupales y las desviaciones estándar para TNF- α e IL-1 para cada grupo.
 - La significancia estadística de los tratamientos en los recuentos celulares promedio, las mediciones promedio de absorbancia óptica y las mediciones promedio de citoquinas se determinaron mediante la comparación de las medias de los grupos de tratamiento y de control positivo con el grupo vehículo.

Conclusiones

Como se muestra en las Figuras 4 y 5, la respuesta inflamatoria inducida por cristales de urato monosódico se bloqueó por el compuesto 1. La Figura 4 proporciona la comparación con colchicina 1 mg/kg y la Figura 5 proporciona la comparación con colchicina 0.1 mg/kg.

Ejemplo 4

A: Los pacientes recibieron 300 mg de alopurinol una vez al día durante 1 semana seguido de un compuesto de Fórmula I. Un compuesto de Fórmula I (200 mg) redujo los niveles de ácido úrico en suero un 9 % más allá de la reducción observada para alopurinol solo. La valoración de hasta 400 mg de un compuesto de Fórmula I proporcionó una reducción adicional de los niveles de ácido úrico en suero en un 6 %. La combinación de un compuesto de Fórmula I (400 mg) y alopurinol proporcionó 100 % de respuesta (es decir, AUs <6 mg/dL) y una reducción del 80 % de AUs por debajo de 5 mg/dL. Estas respuestas se ilustran en la Figura 6.

B: Los pacientes recibieron alopurinol solo durante una semana. Durante la segunda semana, el Panel 1 recibió un compuesto de Fórmula I (400 mg) y el Panel 2 recibió un compuesto de Fórmula I (600 mg) en combinación con 300 mg de alopurinol. Las respuestas de terapia de combinación se ilustran en la Figura 7 y se describen en la tabla a continuación:

AUs	Alopurinol Solo	400 mg de Fórmula I + Alopurinol	600 mg de Fórmula I + Alopurinol
% Promedio de Reducción	32	45	58
Respuesta: % de pacientes con <6 mg/dL	63	100	100
% de pacientes con <5 mg/dL	9	67	100
% de pacientes con <4 mg/dL	0	0	60

Ejemplo de referencia 5:

Estudio de dosis múltiples, controlado con placebo en voluntarios sanos diseñado para evaluar los efectos de reducción de AUs, el potencial de interacción fármaco-fármaco de PK, la seguridad y la tolerabilidad de la Fórmula I en combinación con febuxostat. El panel 1 recibió la Fórmula I (200 mg) y el Panel 2 recibió la Fórmula I (400 mg), tanto sola como en combinación con 40 mg de febuxostat. La combinación de un compuesto de Fórmula I con febuxostat dio como resultado una reducción promedio de aproximadamente un 70 % en los niveles de AUs en comparación con el valor inicial, con reducciones intradía superiores al 80 %, que alcanzan niveles promedio de AUs de 1.2 mg/dL. Los resultados se ilustran en la Figura 8.

Ejemplo de Referencia 6: Combinación de 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acetato y Febuxostat

Este estudio clínico de farmacología de 21 pacientes, de etiqueta abierta incluyó 2 cohortes de pacientes con gota con AUs mayor que 8 mg/dL en la terapia no reductora de uratos. Todos los pacientes recibieron tratamiento de colchicina que comenzó una semana antes del valor inicial y continuó durante 5 semanas para la profilaxis de la inflamación. La primera cohorte de pacientes en el estudio consistió en 12 pacientes con gota con un valor inicial mediano de AUs de 9.2 mg/dL a quienes se les administró 40 mg de febuxostat durante la primera semana, 40 mg de febuxostat en combinación con 400 mg de 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acetato durante la segunda semana, y después 40 mg de febuxostat en combinación con 600 mg de 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acetato durante la tercera semana. Esta secuencia se repitió con 80 mg de febuxostat en una segunda cohorte de 9 pacientes que tenían un valor inicial mediano de AUs de 10.4 mg/dL. Como se muestra en las tablas a continuación, el 100 por ciento de los pacientes que recibieron la combinación de 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acetato y febuxostat alcanzó niveles de urato en suero (o "AUs") por debajo del objetivo clínicamente importante de 6 mg/dL, en comparación con el 67 por ciento y el 56 por ciento para 40 mg y 80 mg, respectivamente, de febuxostat solo. En las dosis de combinación más altas probadas (600 mg de 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acetato y 80 mg de febuxostat), el 100 por ciento de los pacientes también alcanzó niveles de AUs por debajo de 4 mg/dL, con el 58 por ciento que logró niveles por debajo de 3 mg/dL. Ningún paciente logró estos niveles reducidos de AUs en ninguna dosis de febuxostat solo. La combinación de 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acetato y febuxostat fue sinérgica, con la adición de 600 mg de 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acetato lo que produce reducciones adicionales de 39 y 51 por ciento en comparación con 40 mg y 80 mg de febuxostat solo, respectivamente. A las dosis de combinación más altas en las cohortes uno y dos, los pacientes alcanzaron niveles medianos de AUs intradía de 2.4 mg/dL y 2.0 mg/dL, respectivamente. Estos niveles de reducción de AUs sugieren que la combinación de 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acetato y febuxostat puede ser particularmente útil en pacientes que han acumulado grandes depósitos de ácido úrico, o tofos. En estos pacientes, la reducción sustancial de AUs, junto con una mayor excreción de ácido úrico asociada con 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acetato del mecanismo URAT1, puede conducir a una resolución mejorada de estos tofos.

No se observaron interacciones farmacológicas clínicamente relevantes entre 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acetato y febuxostat. La combinación de 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acetato y febuxostat fue bien tolerada, sin eventos adversos graves o interrupciones debido a eventos adversos. No hubo aumentos de Grado 2 o superiores en la creatinina en suero con 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acetato solo o la combinación con febuxostat, pero se produjo un aumento de creatinina en suero de Grado 2 con colchicina sola. Hubo un aumento de Grado 3 en la enzima hepática, alanina aminotransferasa (ALT), con febuxostat 40 mg solo, que se normalizó durante el tratamiento de combinación con 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acetato.

5 Cohorte 1: Tasas de Respuestas y Cambios Porcentuales Medianos a partir del Valor inicial (Valor inicial mediano = 9.2 mg/dL) en Pacientes con Gota para Monoterapia con 40 mg de Febuxostat y en Combinación con 400 mg o 600 mg de 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftaleno-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acetato

10	40 mg de Febuxostat solo	Febuxostat (40 mg) y 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftaleno-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acetato (400 mg)	Febuxostat (40 mg) y 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftaleno-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acetato (600 mg)
15	Tasa de respuesta (< 6 mg/dL)	67 %	100 %
20	Porcentaje de pacientes con < 4 mg/dL	0 %	50 % (P <0.05)
25	Cambio porcentual de AUs a concentración mínima	-35 %	-56 % (P <0.001)
	Cambio porcentual intradía de AUs	-44 %	-68 % (P <0.001)
			64 % (P <0.01)
			-61 % (P <0.001)

30 Cohorte 2: Tasa de Respuestas y Cambios Porcentuales Medianos a partir del Valor inicial (Valor inicial Mediano = 10.4 mg/dL) en Pacientes con Gota para Monoterapia con 80 mg de Febuxostat y en combinación con 400 mg o 600 mg de 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftaleno-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acetato

35	80 mg de Febuxostat solo	Febuxostat (80 mg) y 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftaleno-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acetato (400 mg)	Febuxostat (80 mg) y 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftaleno-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acetato (600 mg)
40	Tasa de respuesta (< 6 mg/dL)	56 %	100 % (P <0.05)
45	Porcentaje de pacientes con < 4 mg/dL	0 %	89 % (P <0.001)
50	Cambio porcentual de AUs a concentración mínima	-47 %	-65 % (P <0.001)
	Cambio porcentual intradía de AUs	-52 %	-78 % (P <0.001)
			100 % (P <0.05)
			100 % (P <0.001)
			-73 % (P <0.001)
			-81 % (P <0.001)

Ejemplo 7: Combinación de 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftaleno-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acetato y Alopurinol

55 Este estudio clínico de farmacología, de etiqueta abierta de 20 pacientes incluyó 2 cohortes de pacientes con gota con AUs mayor que 8 mg/dL sin terapia de reducción de urato que comenzó la dosificación de colchicina una semana antes del valor inicial y continuó durante 5 semanas. La primera cohorte de 10 pacientes con un valor inicial mediano de AUs de 9.8 mg/dL recibió 300 mg de alopurinol solo durante la primera semana, después 300 mg de alopurinol más 400 mg de 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftaleno-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acetato durante la segunda semana, seguido de 400 mg de 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftaleno-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acetato solo durante la tercera semana. En la segunda cohorte, 10 pacientes con un valor inicial mediano de AUs de 9.1 mg/dL siguieron el mismo esquema de dosificación durante el mismo período de tiempo con una dosis de 300 mg de alopurinol y 600 mg de 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftaleno-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acetato. Como se muestra en las tablas a continuación, el 100 por ciento de los pacientes que recibieron todas las combinaciones de 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftaleno-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acetato y alopurinol logró reducciones de AUs por debajo del objetivo de 6 mg/dL. Con 300 mg de alopurinol solo, solamente el 20 por ciento de los pacientes lograron niveles de AUs objetivo por debajo de 6 mg/dL. En 600 mg de

2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acetato solo, el 67 por ciento de los pacientes lograron niveles de AUs por debajo de 6 mg/dL, que fue significativamente mejor que con el alopurinol solo (p <0.05). A la dosis de combinación más alta probada, el 90 por ciento de los pacientes también logró niveles de AUs por debajo de 5 mg/dL, y el 50 por ciento alcanzó niveles por debajo de 4 mg/dL. A la dosis de combinación más alta probada, se lograron niveles medianos de AUs intradía por debajo de 3 mg/dL. No se observaron interacciones farmacológicas clínicamente relevantes entre 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acetato y alopurinol en este estudio; sin embargo, los niveles en plasma de oxipurinol, un metabolito activo del alopurinol, disminuyeron aproximadamente en un 25-35 por ciento. A pesar de esta pequeña disminución, la combinación de 600 mg de 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acetato y alopurinol demostró una respuesta completamente aditiva. La combinación de 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acetato y alopurinol fue bien tolerada. No hubo eventos adversos graves o interrupciones que se consideraron relacionados posiblemente con 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acetato o la combinación. No hubo aumentos clínicamente relevantes de creatinina o ALT en suero en este estudio. Dos pacientes que recibieron 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acetato y colchicina tuvieron aumentos de Grado 4 de la creatina quinasa (CK); uno de estos, aunque asintomático, el investigador lo consideró rabdomiólisis. Ambos casos se consideraron relacionados posiblemente con colchicina y no relacionados con 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acetato. Las elevaciones de CK y rabdomiólisis son efectos secundarios conocidos de la colchicina. Uno de estos pacientes también recibió una estatina, que también se conoce que provoca elevaciones de CK, particularmente cuando se combina con colchicina.

Cohorte 1: Tasas de Respuesta y Cambios Porcentuales Medianos a partir del Valor inicial (Valor inicial mediano = 9.8 mg/dL) en pacientes con gota para Monoterapia con 300 mg de Alopurinol, en combinación con 400 mg de 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acetato, y monoterapia con 400 mg de 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acetato

	Alopurinol (300 mg) solo	Alopurinol (300 mg) y 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acetato (400 mg)	2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acetato (400 mg) solo
Tasa de respuesta (< 6 mg/dL)	10 %	100 % (P <0.001)	20 %
Porcentaje de pacientes con < 5 mg/dL	5 %	50 % (P <0.01)	0 %
Cambio porcentual de AUs a concentración mínima	-31 %	-45 % (P <0.001)	-28 %
Cambio porcentual intradía de AUs	-38 %	-62 % (P <0.001)	-44 % (P <0.05)

ES 2 670 700 T3

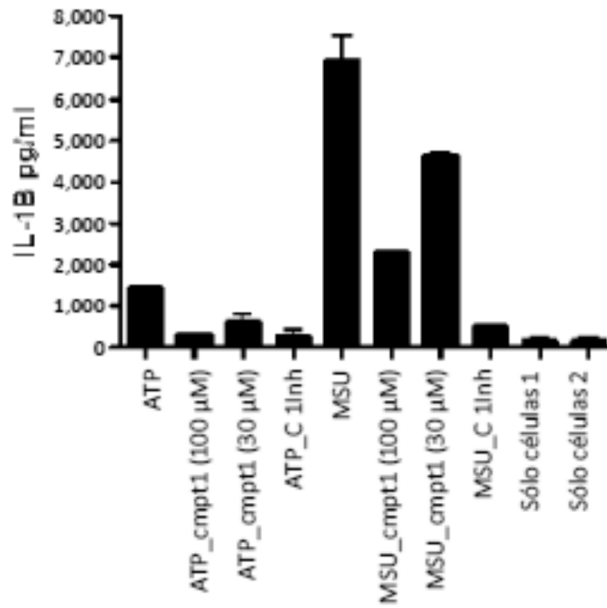
Cohorte 2: Tasas de Respuesta y Cambios Porcentuales Medianos a partir del Valor inicial (Valor inicial mediano = 9.1 mg/dL) en pacientes con Gota para Monoterapia con 300 mg de Alopurinol, en combinación con monoterapia con 600 mg de 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acetato, y 600 mg de 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acetato				
	Alopurinol (300 mg) solo	Alopurinol (300 mg) y 2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acetato (600 mg)	2-(5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)acetato (600 mg) solo	
5				
10	Tasa de respuesta (< 6 mg/dL)	30 %	100 % (P <0.001)	67 % (P <0.05)
15	Porcentaje de pacientes con < 5 mg/dL	5 %	90 % (P <0.001)	33 %
20	Cambio porcentual de AUs a concentración mínima	27 %	-55 % (P <0.001)	-39 % (P <0.01)
25	Cambio porcentual intradía de AUs	-35 %	-70 % (P <0.001)	-54 % (P <0.001)

Reivindicaciones

- 5 1. Lesinurad o una sal farmacéuticamente aceptable de este y alopurinol para el uso en la profilaxis o el tratamiento de la gota resistente a alopurinol.
2. Lesinurad sódica y alopurinol para el uso como se reivindica en la reivindicación 1.
- 10 3. Lesinurad o una sal farmacéuticamente aceptable de este y alopurinol para el uso como se reivindica en la reivindicación 1 en donde la gota se caracteriza por la presencia de grandes depósitos acumulados de ácido úrico o tofos.
- 15 4. Lesinurad o una sal farmacéuticamente aceptable y alopurinol para el uso como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 en donde la administración de lesinurad o su sal farmacéuticamente aceptable al paciente es administración por vía oral.
- 20 5. Lesinurad o una sal farmacéuticamente aceptable y alopurinol para el uso como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 donde la administración del lesinurad o su sal farmacéuticamente aceptable es por la mañana.
- 25 6. Lesinurad o una sal farmacéuticamente aceptable de este y alopurinol para el uso como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde la dosis diaria de lesinurad o su sal farmacéuticamente aceptable es 200 mg.
7. Lesinurad o una sal farmacéuticamente aceptable de este y alopurinol para el uso como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde la dosis diaria de lesinurad o su sal farmacéuticamente aceptable es 400 mg.
- 30 8. Lesinurad o una sal farmacéuticamente aceptable de este y alopurinol para el uso como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 en donde la dosis de alopurinol es 100 mg a 300 mg.
- 35 9. Lesinurad o una sal farmacéuticamente aceptable de este y alopurinol para el uso como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 2 a 7 para administración junto con alimentos.
- 40 10. El alopurinol y una composición farmacéutica que comprende lesinurad o una sal farmacéuticamente aceptable de este para el uso como se expone en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9.
11. El alopurinol y una composición farmacéutica que comprende lesinurad o una sal farmacéuticamente aceptable de este para el uso como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 en donde la dosis de alopurinol es 100 mg a 300 mg.
12. Lesinurad sódico y alopurinol para el uso como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 2 a 8 en donde el lesinurad sódico es amorfo.

FIGURA 1

Respuesta a dosis del cmpt1 sobre ATP (5 mM) y 1 µg de cristales de MSU



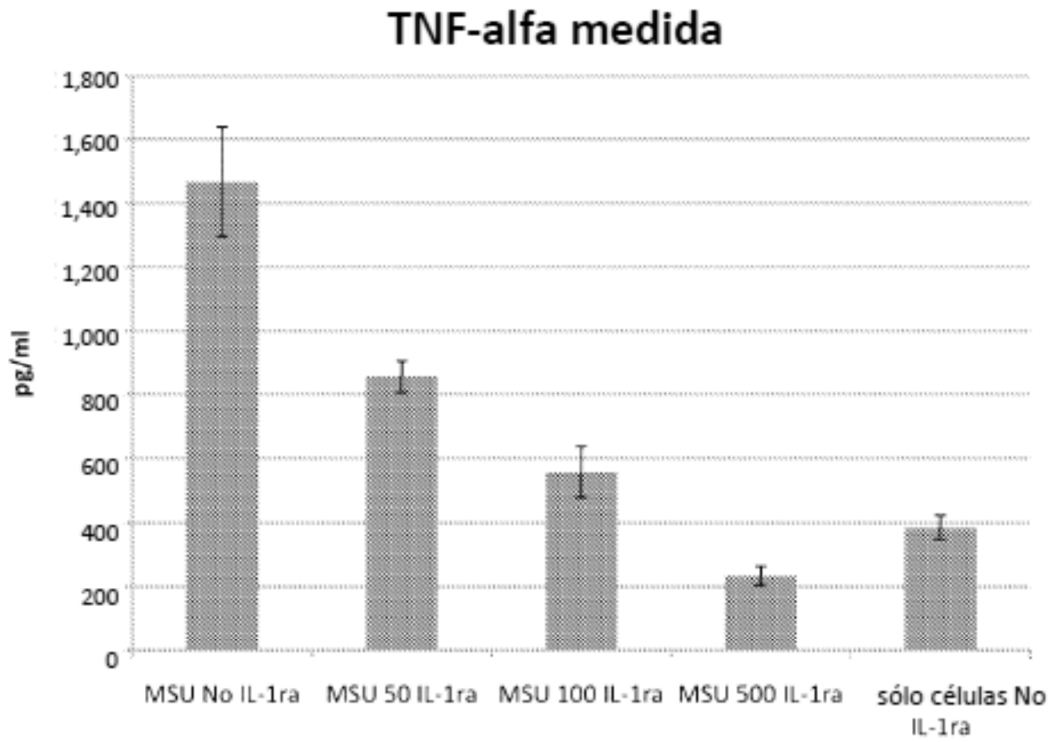
Condiciones del Experimento

formato de 96 pocillos

Se colocaron en placa 125x10⁵ por pocillo (volumen de 100 µl)

1 hora de estimulación

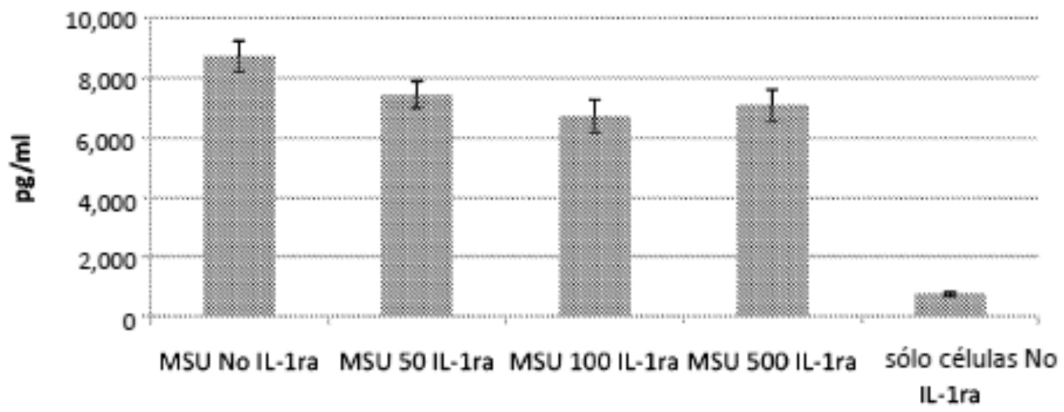
FIGURA 2



IL-1ra = riloncept

FIGURA 3

IL-1b medida



IL-1ra = riloncept

FIGURA 4

WBC total

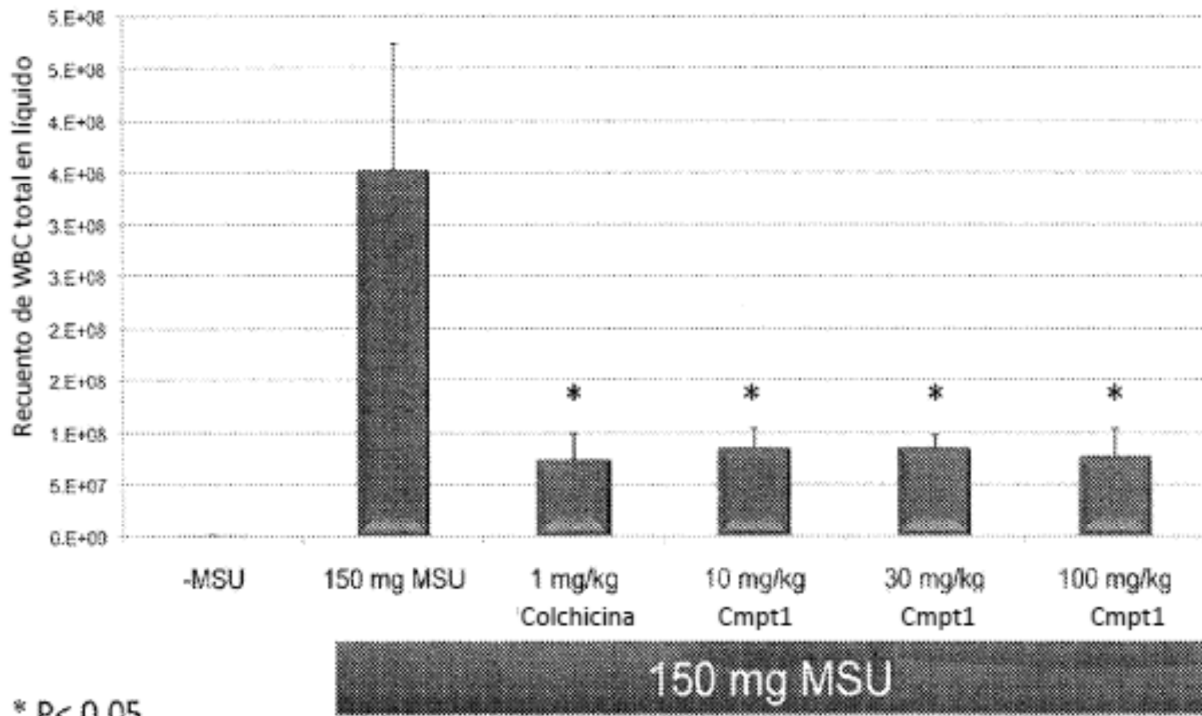


FIGURA 5

WBC total

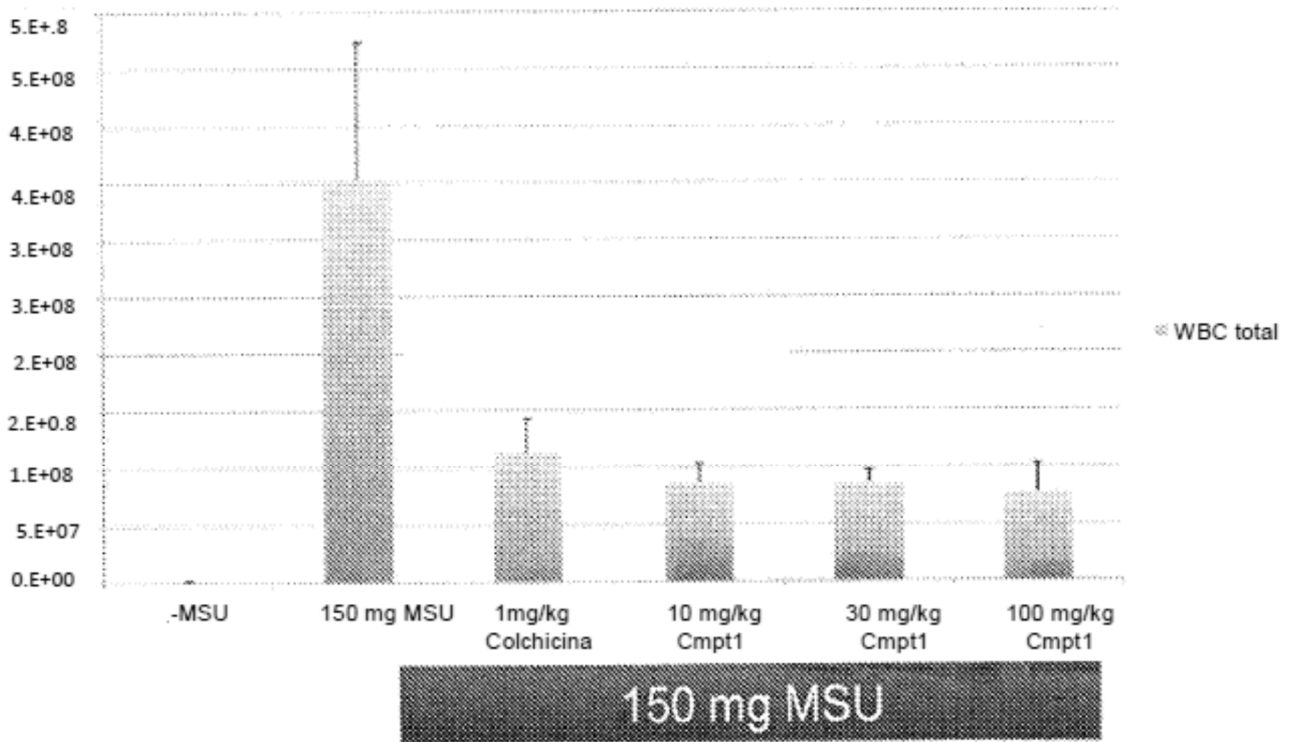


FIGURA 6

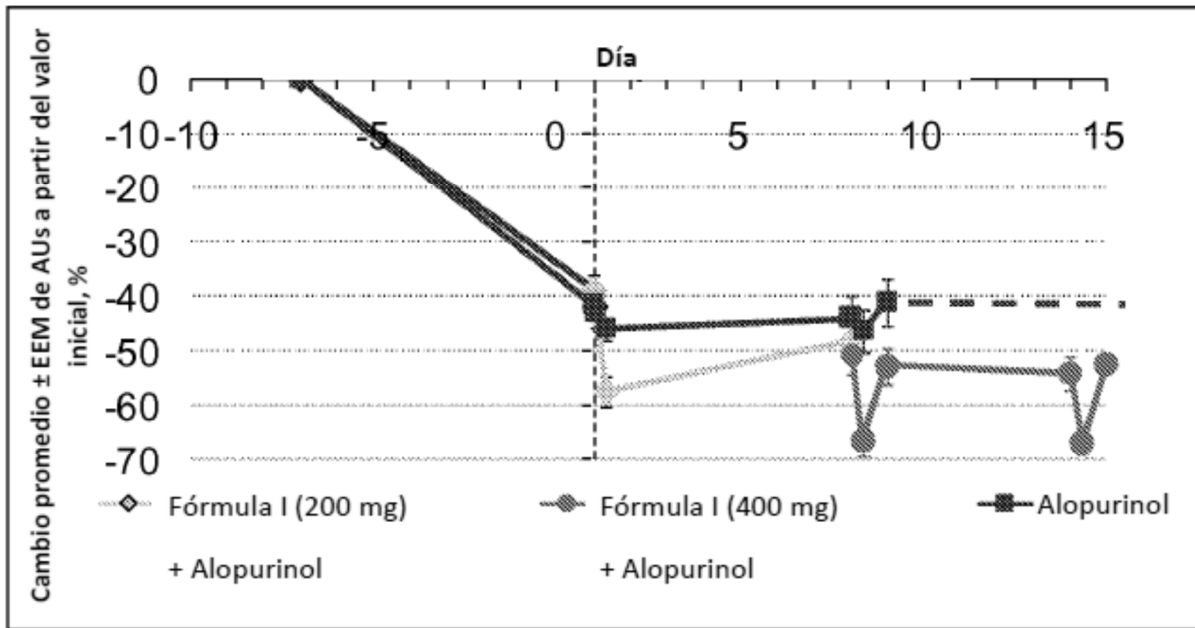


FIGURA 7

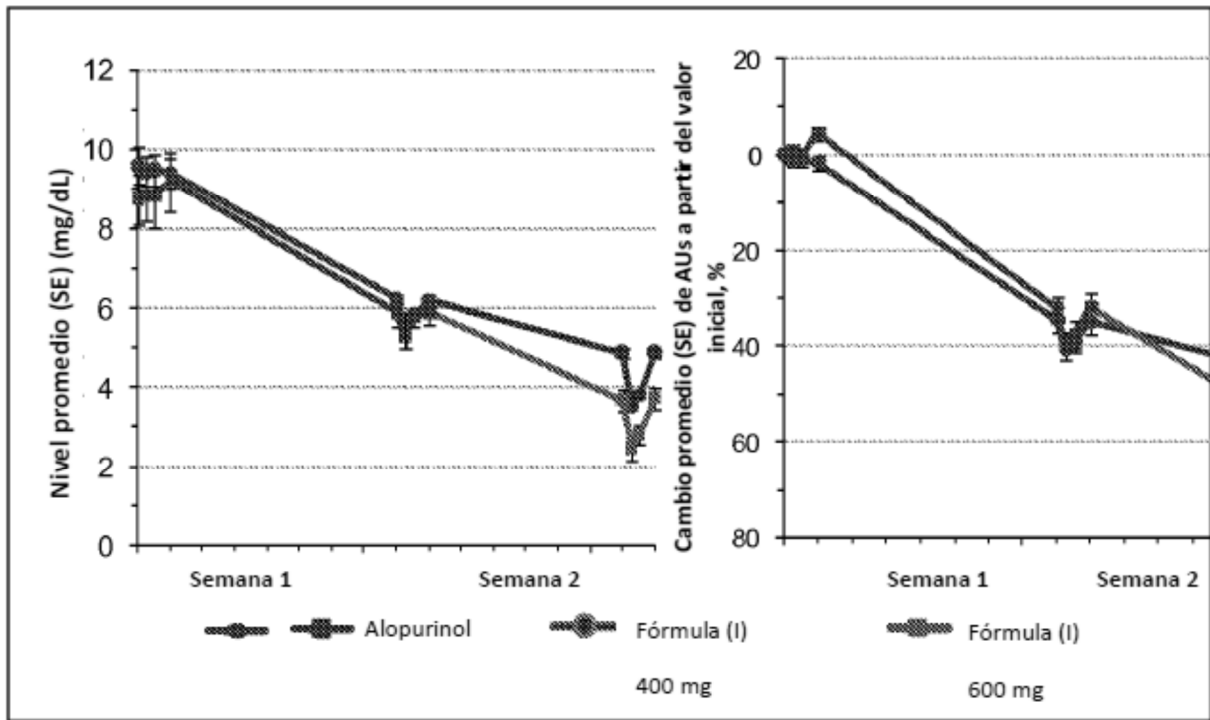


FIGURA 8

