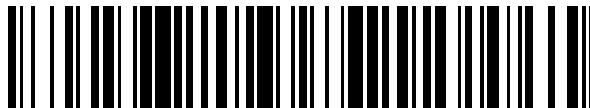


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 698 396**

51 Int. Cl.:

A61P 19/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **04.11.2011 PCT/US2011/059433**

87 Fecha y número de publicación internacional: **10.05.2013 WO13066353**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.11.2011 E 11875217 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.09.2018 EP 2775836**

54 Título: **Métodos para tratar los brotes de gota**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
04.02.2019

73 Titular/es:
CYMABAY THERAPEUTICS, INC. (50.0%)
7999 Gateway Boulevard, Suite 130
Newark, CA 94560, US y
DIATEX, INC. (50.0%)

72 Inventor/es:
LAVAN, BRIAN EDWARD;
SAHA, GOPAL CHANDRA;
ROBERTS, BRIAN K. y
MCWHERTER, CHARLES A.

74 Agente/Representante:
VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 698 396 T3

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

DESCRIPCIÓN

Métodos para tratar los brotes de gota

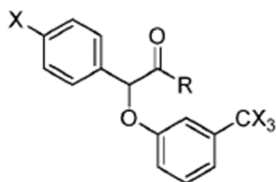
5 **Antecedentes**

Esta solicitud se refiere al tratamiento, incluida la prevención, de los brotes de gota.

10 Schlesinger N. (Drugs, 2004, 64 (21): 2399-416) divulga tres etapas separadas en el manejo de la gota. Esta publicación enfatiza la distinción entre la terapia para reducir la inflamación aguda en la gota aguda y la terapia para controlar la hiperuricemia en pacientes con artritis gotosa crónica. Se dice que los AINE son el tratamiento preferente en los ataques de gota aguda, y se dice que los tratamientos no farmacológicos son útiles. Se proponen diversos fármacos para una reducción prolongada del ácido úrico en suero para controlar la gota crónica.

15 **Sumario**

Esta solicitud describe métodos para tratar un brote de gota experimentado por un sujeto que comprende administrar al sujeto un compuesto de Fórmula (I)



(I)

20

en la que R se selecciona de entre el grupo que consiste en un hidroxilo, aralcoxi inferior, di-alquilamino inferior-alcoxi inferior, alcanamido inferior-alcoxi inferior, benzamido-alcoxi inferior, ureido-alcoxi inferior, N'-alquilo inferior-ureido-alcoxi inferior, carbamoilo-alcoxi inferior, alcoxi inferior sustituido con halofenoxi, fenoxi sustituido con carbamoilo, carbonil-alquilamino inferior, N,N-di-alquilamino inferior-alquilamino inferior, alquilamino inferior sustituido con halo, alquilamino inferior sustituido con hidroxilo, alquilamino inferior sustituido con alcanolilo inferior, ureido y alcoxycarbonilamino inferior; y cada X es independientemente un halógeno, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

25

30 También se divulgan métodos para reducir el número, la duración, la frecuencia o la intensidad de los brotes de gota experimentados por un sujeto que comprende administrar al sujeto un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo al sujeto. También se divulga el tratamiento de la hiperuricemia en un sujeto con gota que comprende administrar a un sujeto que lo necesite un compuesto de Fórmula (I), en el que la dosis, la frecuencia y la duración de la administración son efectivas para reducir el número, la duración, la frecuencia o la intensidad de los brotes de gota experimentada por el sujeto durante la duración. También se divulgan métodos para proporcionar a un sujeto ácido (-)-halofénico con una relación intradía de máximo a valle de aproximadamente 2,0 o menos. Otros aspectos se proporcionan a continuación. La invención se define en la reivindicación 1. Las características preferentes se definen en las reivindicaciones dependientes.

35

40 Los agentes reductores de ácido úrico, como el alopurinol y el febuxostat, generalmente aumentan el número, la duración, la frecuencia o la intensidad de los brotes de gota al iniciar el tratamiento, y esta exacerbación puede durar varias semanas a meses después del inicio de dicha terapia. Los agentes reductores de ácido úrico a menudo requieren una estrategia de ajuste de dosis en la cual la dosis se incrementa progresivamente a la dosis terapéutica con el fin de minimizar el número, la duración, la frecuencia o la intensidad de los brotes. Durante este período, a menudo se recomienda el tratamiento del brote o la profilaxis con un agente terapéutico adicional, como un agente antiinflamatorio no esteroideo (AINE) o colchicina. Durante el uso de mantenimiento prolongado de la terapia de reducción de urato, los brotes también pueden ser precipitados por las fluctuaciones en los niveles de ácido úrico causadas por el incumplimiento de las instrucciones de prescripción. Las ventajas de los métodos actuales incluyen disminución del número, la duración, la frecuencia o la intensidad de los brotes experimentados por el paciente (p. ej., durante el inicio o mantenimiento de la terapia para la reducción del ácido úrico), disminución de la necesidad de ajuste de la dosis y reducción de la cantidad o duración de medicamentos antibrote adicionales.

50

Breve descripción de los dibujos

55 La **Fig. 1** es un gráfico que muestra los valores medios de concentración plasmática valle de ácido (-)-halofénico durante y después de un esquema de dosificación de 30 días de administración oral diaria de 400 mg de arhalofenato.

60 La **Fig. 2** es un gráfico que muestra la media y la desviación estándar (DE) de las concentraciones plasmáticas de ácido (-)-halofénico en los días 15 y 30 después de la administración oral diaria de 400 mg de arhalofenato en 20 sujetos humanos.

La **Fig. 3** es un gráfico que muestra la reducción del ácido úrico sérico en sujetos a lo largo del tiempo después de una dosis diaria con arhalofenato.

La **Fig. 4** es un gráfico que muestra el efecto del ácido (-)-halofénico en la reducción del ARN mensajero que codifica la citocina proinflamatoria IL-1 β en macrófagos de ratón primarios estimulados con lipopolisacáridos (LPS).

La **Fig. 5** es un gráfico que muestra el efecto del ácido (-)-halofénico en la reducción de la secreción de la citocina proinflamatoria IL-1 β de los macrófagos de ratón primarios estimulados con lipopolisacáridos.

La **Fig. 6** es un gráfico que muestra la reducción media de los niveles de proteína C reactiva de alta sensibilidad (hs-CRP) en sujetos humanos después del tratamiento con (-)-halofenato 600 mg.

La **Fig. 7** es un gráfico que muestra el porcentaje medio de reducción de los niveles de proteína C reactiva (hs-CRP) de alta sensibilidad en sujetos humanos después del tratamiento con (-)-halofenato 600 mg.

Descripción detallada

15 Tal y como se utiliza de acuerdo con la presente divulgación, se entenderá que los siguientes términos, a menos que se indique otra cosa, tienen los siguientes significados:

"Aproximadamente" al calificar un número, se refiere a un intervalo de más o menos el diez por ciento de ese valor o número, a menos que se indique otra cosa. Sin limitar la aplicación de la doctrina de equivalentes en cuanto al alcance de las reivindicaciones, cada número debe interpretarse a la luz de factores tales como el número de dígitos significativos indicados y la forma o método (p. ej., instrumentación, preparación de muestras, etc.) usado para obtener ese número.

"Administrar" o "administración" se refiere al acto de administrar un fármaco, profármaco o agente terapéutico a un sujeto. Las vías de administración a modo de ejemplo se analizan a continuación.

"Gota aguda" se refiere a la gota presente en un sujeto con al menos un síntoma de gota (p. ej., podagra u otra artritis gotosa, brote de gota, ataque de gota).

30 "Gota crónica" se refiere a la gota presente en un sujeto que tiene brotes de gota recurrentes o prolongados, formación de tofos, artritis inflamatoria crónica o deterioro articular asociado con la gota, e incluye los períodos posteriores a la recuperación de la gota aguda y entre ataques de gota aguda (es decir, gota intercrítica).

"Composición" o, indistintamente, "formulación" se refiere a una preparación que contiene una mezcla de diversos excipientes e ingredientes clave que proporcionan una forma relativamente estable, deseable y útil de un compuesto o fármaco.

Los prefijos "d" e "l" o (+) y (-) se emplean para designar el signo de rotación de la luz polarizada plana por el compuesto, significando (+) o d que el compuesto es "dextrorrotatorio" y significando (-) o l que el compuesto es "levorrotatorio". Para una estructura química dada, estos isómeros o "isómeros ópticos" son idénticos, excepto que son imágenes especulares entre sí. Al describir un compuesto ópticamente activo, los prefijos R y S se usan para denotar la configuración absoluta de la molécula sobre su(s) centro(s) quiral(es). No hay correlación entre la nomenclatura para la estereoquímica absoluta y para la rotación de un enantiómero (es decir, el isómero R también puede ser el isómero l). Un isómero óptico específico también puede denominarse "enantiómero", y una mezcla de dichos isómeros a menudo se llama una mezcla "enantiomérica" or "racémica". Véase, p. ej., A. Streitwieser & CH Heathcock, INTRODUCTION TO ORGANIC CHEMISTRY, 2.^a edición, capítulo 7 (MacMillan Publishing Co., EE.UU. 1981). La rotación óptica $[\alpha]_D$ de (-)-halofenato se midió en alcohol metílico.

50 "Nivel de ácido úrico en suero elevado" se refiere a un nivel de ácido úrico en suero mayor que lo normal y, en pacientes con gota, generalmente se refiere a un nivel de ácido úrico en suero mayor o igual a aproximadamente 6 mg/dl. En algunos casos, los niveles elevados de ácido úrico en suero están por encima del nivel medio en una población determinada, como los de un género o edad en particular.

55 "Cantidad efectiva" se refiere a una cantidad requerida (i) al menos en parte para lograr la respuesta deseada en un sujeto; (ii) retrasar o evitar el inicio de una afección particular que se trata en un sujeto; o (iii) o para inhibir o evitar la progresión de una afección particular que se trata en un sujeto. La cantidad efectiva para un sujeto en particular varía según la salud y la condición física del sujeto a tratar, el grupo taxonómico del individuo a tratar, el grado de protección deseado, la formulación de la composición, la evaluación de la situación médica, y otros factores relevantes. Se espera que la cantidad esté incluida en un intervalo relativamente amplio que pueda determinarse a través de pruebas habituales.

"Primer agente reductor de urato" se refiere a un compuesto de cualquiera de las Fórmulas (I), (II), (III), o (IV) o una sal o profármaco terapéuticamente aceptable del mismo. Para una mayor claridad, este término no implica ningún aspecto o relación temporal, p. ej., con un segundo agente reductor de urato.

65 "Brote" o "brote de gota" se refiere a un síntoma de gota asociado con un inicio repentino de dolor e inflamación,

especialmente en las articulaciones periféricas, como los dedos de los pies o los dedos de las manos.

"Gota" se refiere a un grupo de trastornos o síntomas que se asocian con mayor frecuencia con la acumulación de ácido úrico debido a una producción excesiva de ácido úrico o una capacidad reducida del riñón para excretar ácido úrico. La gota a menudo se caracteriza por la deposición de cristales de urato (ácido úrico o sales del mismo, p. ej., urato monosódico) en las articulaciones (artropatía gotosa) o tejido blando (tofós). "Gota" como se usa en el presente documento incluye gota aguda, gota crónica, gota moderada, gota refractaria y gota severa.

"Inflamación asociada a la gota" se refiere a la inflamación local o sistémica debida a las respuestas inmunes a la deposición de cristales de urato.

"Halofenato" se refiere a los compuestos de Fórmula (III) a continuación, es decir, éster 2-acetilaminoetílico del ácido (4-clorofenil)-(3-trifluorometilfenoxi)-acético (también denominado éster 2-acetamidoetílico de 4-clorofenil-(3-trifluorometilfenoxi)-ácido acético. El término halofenato y los nombres químicos correspondientes incluyen tanto el enantiómero (+) como el (-) de los compuestos de Fórmula (III), así como mezclas de los mismos, a menos que se especifique otra cosa.

"Ácido halofénico" y "CPTA" se refieren a los compuestos de Fórmula (IV), es decir ácido 4-clorofenil-(3-trifluorometilfenoxi)-acético [también denominado ácido 2-(4-clorofenil)-2-(3-(trifluorometil)fenoxi)acético], así como sus sales farmacéuticamente aceptables. El término ácido halofénico y los nombres químicos correspondientes incluyen tanto el enantiómero (+) como (-) de los compuestos de Fórmula (IV), así como las mezclas de los mismos, a menos que se especifique otra cosa.

"Hiperuricemia" se refiere a un nivel elevado de ácido úrico en suero (véase lo anterior).

"Función renal deteriorada" se refiere a una afección médica en la que los riñones no filtran adecuadamente las toxinas y los productos de desecho de la sangre. La función renal deteriorada puede tomar la forma de lesión renal aguda o enfermedad renal crónica (es decir, CKD1-5).

"Gota moderada" se refiere a la gota presente en un sujeto que tiene al menos dos brotes de gota en los últimos 12 meses.

"Farmacéuticamente aceptable" se refiere a lo que es útil en la preparación de una composición farmacéutica que generalmente es segura, no tóxica, y no es deseable ni biológica ni de otra manera, e incluye aquella que es aceptable para su uso farmacéutico veterinario o humano.

"Sal farmacéuticamente aceptable" incluye sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables y sales de adición de base farmacéuticamente aceptables e incluye formas solvatadas y no solvatadas. Se pueden encontrar listas no limitantes representativas de sales farmacéuticamente aceptables en SM Berge et al., J. Pharma Sci., 66(1), 1-19 (1977), y Remington: The Science and Practice of Pharmacy, R. Hendrickson, ed., 21ª edición, Lippincott, Williams & Wilkins, Filadelfia, PA, (2005), en p. 732, Tabla 38-5.

"Sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable" se refiere a las sales formadas con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares, y ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido salicílico, y similares.

"Sal de adición de base farmacéuticamente aceptable" se refiere a sales preparadas a partir de la adición de una base inorgánica o una base orgánica al ácido libre. Las sales obtenidas a partir de bases inorgánicas incluyen, pero sin limitación, las sales de sodio, potasio, litio, amonio, calcio, magnesio, hierro, zinc, cobre, manganeso, aluminio, y similares. Las sales obtenidas a partir de bases orgánicas incluyen, pero sin limitación, sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas, incluyendo aminas sustituidas de origen natural, aminas cíclicas y resinas de intercambio iónico básicas, tales como isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina, tripropilamina, etanolamina, 2-dimetilaminoetanol, 2-dietilaminoetanol, dicitclohexilamina, lisina, arginina, histidina, cafeína, procaína, hidrabamina, colina, betaína, etilendiamina, glucosamina, metilglucamina, teobromina, purinas, piperazina, piperidina, N-etilpiperidina, resinas de poliamina, y similares.

"Gota refractaria" se refiere a la gota en pacientes que no responden o responden pobremente a uno o más segundos agentes reductores de urato, o que han experimentado o tienen un riesgo mayor de experimentar un evento adverso de la misma. Los términos "no responde" y "responde pobremente" en este contexto incluyen (1) ninguna reducción o reducción no significativa de ácido úrico en suero, (2) la incapacidad de alcanzar un nivel de ácido úrico en suero objetivo (p. ej., según lo determine un médico u otro facultativo médico) y (3) la persistencia de una o más afecciones o síntomas gotosos, como brotes de gota, tofos gotosos, artritis gotosa u otras afecciones asociadas, independientemente de cualquier disminución de los niveles séricos de ácido úrico.

"Segundo agente reductor de urato" se refiere a un agente terapéutico que reduce los niveles séricos de ácido úrico que no es un primer agente reductor de urato. Los segundos agentes reductores de urato incluyen los agentes disponibles actualmente (es decir, un agente aprobado por la FDA u otra autoridad reguladora adecuada en la fecha de presentación de esta solicitud) que reducen el ácido úrico sérico, así como los compuestos actualmente en desarrollo o bajo revisión regulatoria. A continuación se proporcionan ejemplos de segundos agentes reductores de urato. Para una mayor claridad, este término no implica ningún aspecto o relación temporal, p. ej., con un primer agente reductor de urato.

"Sujeto" y "paciente" se refieren a animales como los mamíferos, incluyendo seres humanos, otros primates, animales domesticados (p. ej., perros, gatos), animales de granja (p. ej., caballos, ganado bovino, cabras, ovejas, cerdos), ratas y ratones.

"Gota severa" se refiere a la gota presente en un sujeto que tiene depósitos tofáceos en las articulaciones, la piel o los riñones que dan como resultado artritis crónica, destrucción de las articulaciones, tofos subcutáneos o disfunción renal y, en algunos casos, con deformidad y/o discapacidad posteriores.

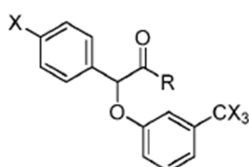
"Sustancialmente libre de" cuando se usa en referencia a (-)-halofenato o ácido (-)-halofénico (o una sal del mismo) que está sustancialmente libre del correspondiente enantiómero (+) (es decir, (+)-halofenato, ácido (+)- halofénico, o una sal del mismo), se refiere a una composición que contiene una alta proporción de un enantiómero (-) de un compuesto en relación con el enantiómero (+). En una realización, la expresión significa que, en peso, el compuesto incluido en la composición es al menos 85 % de enantiómero (-) y como máximo 15 % de enantiómero (+). En una realización, la expresión significa que, en peso, el compuesto incluido en la composición es al menos 90 % de enantiómero (-) y como máximo 10 % de enantiómero (+). En otras realizaciones, la expresión significa que, en peso, el compuesto incluido en la composición es al menos 91 % de enantiómero (-) y como máximo 9 % de enantiómero (+), al menos 92 % de enantiómero (-) y como máximo 8 % de enantiómero (+), al menos 93 % de enantiómero (-) y como máximo 7 % de enantiómero (+), al menos 94 % de enantiómero (-) y como máximo 6 % de enantiómero (+), al menos 95 % de enantiómero (-) y como máximo 5 % de enantiómero (+), al menos 96 % de enantiómero (-) y como máximo 4 % de enantiómero (+), al menos 97 % de enantiómero (-) y como máximo 3 % de enantiómero (+), al menos 98 % de enantiómero (-) y como máximo 2 % de enantiómero (+), o al menos 99 % de enantiómero (-) o mayor de 99 % de enantiómero (-). También se pueden proporcionar otros porcentajes de los enantiómeros (-) y (+). Estos porcentajes se basan en la cantidad del enantiómero con respecto a la cantidad total de ambos enantiómeros del compuesto en la composición.

"Dosis terapéuticamente eficaz", "cantidad terapéuticamente eficaz" o, indistintamente, "dosis farmacológicamente aceptable" y "cantidad farmacológicamente aceptable" significan que una cantidad suficiente de un agente terapéutico, agentes terapéuticos o metabolitos de los mismos estará presente con el fin de lograr un resultado deseado, p. ej., reducir los niveles de ácido úrico a un objetivo o tratar la gota en sus diversas formas o tratar afecciones asociadas con la hiperuricemia.

"Tratamiento" y "que trata" una enfermedad, trastorno, afección o síntoma se refieren a (1) evitar o reducir el riesgo de desarrollar la enfermedad, trastorno o afección, es decir, causar que los síntomas clínicos de la enfermedad, trastorno o afección no se desarrollen en un sujeto que puede estar expuesto o predispuesto a la enfermedad, trastorno o afección, pero que aún no experimenta o muestra síntomas de la enfermedad, trastorno o afección (es decir, profilaxis); (2) inhibir la enfermedad, trastorno o afección, es decir, detener o reducir el desarrollo de la enfermedad, trastorno o afección o sus síntomas clínicos; y (3) aliviar la enfermedad, trastorno o afección, es decir, causar regresión, reversión o mejora de la enfermedad, trastorno o afección o reducir el número, la duración, la frecuencia o la intensidad de uno o más de sus síntomas clínicos (p. ej., un brote de gota). El término "tratamiento" puede ser usado como sinónimo.

"Urato" se refiere a ácido úrico (7,9-dihidro-1H-purina-2,6,8(3H)-triona) e iones y sales del mismo.

Esta solicitud describe métodos para tratar un brote de gota que comprende administrar al sujeto un compuesto de Fórmula (I)



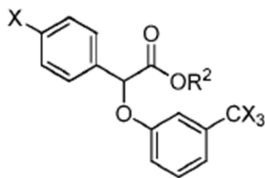
(I)

en la que R se selecciona de entre el grupo que consiste en un hidroxilo, alcoxilo inferior, di-alquilamino inferior-alcoxilo inferior, alcanamido inferior-alcoxilo inferior, benzamido-alcoxilo inferior, ureido-alcoxilo inferior, N'-alquilo inferior-ureido-alcoxilo inferior, carbamoilo-alcoxilo inferior, alcoxilo inferior sustituido con halofenoxilo, fenoxilo sustituido con carbamoilo, carbonilo-alquilamino inferior, N,N-di-alquilamino inferior-alquilamino inferior, alquilamino inferior sustituido con halo,

alquilamino inferior sustituido con hidroxilo, alquilamino inferior sustituido con alcanolilo inferior, ureido y alcoxycarbonilamino inferior; y cada X es independientemente un halógeno, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

El compuesto puede ser un compuesto de Fórmula (II)

5

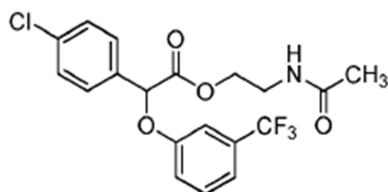


(II)

en la que R² se selecciona de entre el grupo que consiste en fenil-alquilo inferior, alcanamido inferior-alquilo inferior y benzamido-alquilo inferior; y cada X es independientemente un halógeno, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10

En algunos aspectos, el compuesto es un compuesto de Fórmula (III), también denominado halofenato

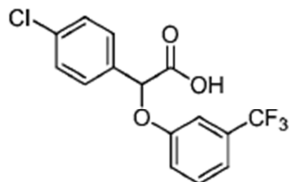


(III)

15

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otros aspectos, el compuesto es un compuesto de Fórmula (IV), también denominado ácido halofénico



(IV)

20

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Se debe tener en cuenta que se supone que cualquier átomo de carbono con valencias insatisfechas en las fórmulas y ejemplos del presente documento tiene el átomo de hidrógeno para satisfacer las valencias.

25

En determinadas realizaciones, el compuesto es un compuesto que genera el compuesto de Fórmula (IV) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo a través de una reacción química después de ser administrado, como se analiza con mayor detalle posteriormente.

30

El compuesto puede ser el enantiómero (-) de un compuesto de Fórmulas (I), (II), (III), o (IV). En determinadas realizaciones, el compuesto es (-)-halofenato (es decir, éster 2-acetilamino-etílico del ácido (-)-(*R*)-(4-cloro-fenil)-(3-trifluorometil-fenoxy)-acético, también denominado arhalofenato). En otras realizaciones, el compuesto es ácido (-)-halofénico (es decir, ácido (-)-4-clorofenil-(3-trifluorometilfenoxy)acético) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. El (-)-halofenato, ácido (-)-halofénico, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo está sustancialmente libre del correspondiente enantiómero (+).

35

Los enantiómeros (estereoisómeros) de los compuestos de Fórmulas (I), (II), (III) o (IV) y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden prepararse usando reactantes o reactivos o catalizadores en su única forma enantiomérica en el procedimiento siempre que sea posible o resolviendo la mezcla de estereoisómeros mediante métodos convencionales que incluyen el uso de resolución microbiana, resolviendo las sales diastereoméricas formadas con ácidos quirales o bases quirales y cromatografía usando soportes quirales. Véase, también la patente de EE.UU. n.º 7.199.259 (Daug), las patentes de EE.UU. n.º 6.646.004; 6.624.194; 6.613.802; y 6.262.118 (cada una de Luskey et al.), la patente de EE.UU. n.º 7.714.131 (Zhu et al.), la patente de EE.UU. n.º 7.432.394 (Cheng et al.) y la publicación de EE.UU. n.º 2010/0093854 (Brogini et al.)

45

La síntesis química de mezclas racémicas de derivados del ácido (3-trihalometilfenoxi) (4-halofenil) acético también se puede realizar mediante los métodos descritos en la patente de EE.UU. n.º 3.517.050. Los enantiómeros individuales pueden obtenerse por resolución de la mezcla racémica de enantiómeros usando medios convencionales conocidos y usados por los expertos en la técnica. Véase, *p. ej.*, J. Jaques et al., en ENANTIOMERS, RACEMATES, AND RESOLUTIONS, John Wiley y Sons, Nueva York (1981). También se pueden usar otros métodos convencionales de resolución conocidos por los expertos en la técnica, incluyendo pero sin limitación, cristalización simple y resolución cromatográfica, (véase, *p. ej.*, STEREOCHEMISTRY OF CARBON COMPOUNDS (1962) E. L. Eliel, McGraw Hill; J. Lochmuller, Chromatography 113, 283-302 (1975)). Además, halofenato, ácido halofénico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es decir, los isómeros ópticamente puros, se pueden preparar a partir de la mezcla racémica mediante resolución biocatalítica enzimática. La resolución biocatalítica enzimática se ha descrito en general anteriormente (véase, *p. ej.*, las patentes de EE.UU. n.º 5.057.427 y 5.077.217). Otros métodos genéricos para obtener enantiómeros incluyen la síntesis estereoespecífica (véase, *p. ej.*, AJ Li et al., Pharm. Sci. 86, 1073-1077 (1997)).

Aunque sin desear quedar ligado a teoría alguna en particular, se piensa que varias propiedades de los compuestos descritos en el presente documento explican su uso exitoso en el tratamiento (incluida la reducción del número, la duración, la frecuencia o la intensidad) de los brotes de gota, por ejemplo durante el inicio y el mantenimiento del uso de estos compuestos para reducir el ácido úrico: (1) su perfil farmacocinético y (2) sus propiedades antiinflamatorias, incluido el efecto inhibitorio sobre la interleucina-1beta (IL-1 β) y la reducción de la proteína C reactiva de alta sensibilidad, y (3) su capacidad para bloquear la entrada de ácido úrico en una célula.

Las Figuras 1-2 muestran el perfil farmacocinético del ácido (-)-halofénico. La Fig. 1 muestra los valores medios mínimos de concentración plasmática valle de ácido (-)-halofénico durante y después de un esquema de dosificación de 30 días de administración oral diaria de 400 mg de arhalofenato. La Fig. 2 muestra los valores de la concentración plasmática media y desviación estándar (DE) del ácido (-)-halofénico en los días 15 y 30 después de la administración oral diaria de 400 mg de arhalofenato. Estas cifras demuestran una semivida larga con niveles de fármaco sostenidos presentes durante varios días después de la dosis final y una concentración plasmática intradía relativamente constante. Se espera que la concentración plasmática de ácido (-)-halofénico se correlacione con la concentración plasmática de ácido úrico. En consecuencia, se espera que la larga semivida y la baja relación entre el máximo y el valle intradía den como resultado cambios progresivamente correspondientes en el ácido úrico sérico durante el inicio y el mantenimiento del uso de la terapia. La Fig. 3 demuestra la reducción del ácido úrico sérico a lo largo del tiempo con varias dosis de arhalofenato, y apoya esta teoría. Se cree que los cambios grandes o rápidos en el ácido úrico en suero (como resultado de, por ejemplo, determinados segundos agentes reductores de urato, por ejemplo, alopurinol, febuxostat y otros) pueden desencadenar brotes de gota o dar como resultado brotes más largos, más frecuentes o más intensos, por ejemplo, durante y por varias semanas y meses después del inicio de dichos agentes, o con el incumplimiento al uso diario de dichos agentes. Por lo tanto, el perfil farmacocinético del ácido (-)-halofénico debe contribuir al uso exitoso de los compuestos de Fórmulas (I), (II), (III) y (IV) y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos en la prevención de los brotes de gota (por ejemplo, durante determinados periodos tales como las primeras semanas a meses después del inicio de la administración), en comparación con otros tratamientos reductores de urato.

Los compuestos de Fórmulas (I), (II), (III) y (IV) y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos también tienen un efecto inhibitorio y bloquean las vías clave de la inflamación. Los inflamomas son plataformas moleculares activadas tras la infección celular o el estrés que desencadenan la maduración de citocinas proinflamatorias como la interleucina-1beta (IL-1 β) para activar las defensas inmunitarias innatas. Por lo tanto, los inhibidores de IL-1 β pueden tener un papel en la terapia de la gota. Véase, *p. ej.*, A. So. y N. Busso, Ann. Rheum. Dis., 68 (10) (2009) y referencias citadas en el mismo. La Fig. 4 muestra el efecto del ácido (-)-halofénico para disminuir el ARN mensajero que codifica la citocina proinflamatoria IL-1 β en macrófagos de ratón primarios estimulados con lipopolisacáridos (LPS). Se plantea la hipótesis de que el ácido (-)-halofénico ejerce sus efectos antiinflamatorios al unirse al factor de transcripción PPAR- γ y en esta forma ligada interactúa directamente con y estabilizando la maquinaria transcripcional localizada en el promotor para IL-1 β . De esta manera, la activación del promotor IL-1 β en respuesta al tratamiento con LPS se evita mediante el ácido (-)-halofénico. La Fig. 5 muestra el efecto del ácido (-)-halofénico en la reducción de la secreción de la citocina proinflamatoria IL-1 β de los macrófagos de ratón primarios estimulados con lipopolisacáridos.

La proteína C reactiva de alta sensibilidad (hs-CRP) es otro marcador de la inflamación. Las Fig. 6-7 muestran que la administración de (-)-halofenato en sujetos humanos redujo la hs-CRP, lo que respalda la efectividad de los compuestos de Fórmulas (I), (II), (III) o (IV) o sales o profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos para tratar brotes de gota.

Un mecanismo adicional que contribuye al tratamiento exitoso de los brotes de gota es el bloqueo de la entrada de ácido úrico en una célula. El transporte de ácido úrico a las células está mediado por una serie de transportadores de ácido úrico que incluyen URAT1, GLUT9 (SLC2A9), OAT4 y OAT10. Por ejemplo, en los adipocitos, el ácido úrico aumenta la expresión de citocinas proinflamatorias como la MCP-1 (Baldwin et al., Diabetes 60 1258-1269 (2011)). Se plantea la hipótesis de que el ácido (-)-halofénico es un inhibidor de URAT1 y, como tal, la administración de los

compuestos de Fórmulas (I), (II), (III) y (IV) y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos se espera que disminuyan las respuestas inflamatorias inducidas por ácido úrico en las células, que incluyen, por ejemplo, adipocitos, macrófagos y células endoteliales.

5 Los métodos descritos en el presente documento incluyen reducir el número, la duración, la frecuencia o la intensidad de uno o más brotes de gota, comprendiendo los métodos administrar a un sujeto que lo necesite un compuesto de cualquiera de las Fórmulas (I), (II), (III) o (IV) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, el compuesto es (-)-halofenato, ácido (-)-halofénico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, el número, la duración, la frecuencia o la intensidad de los brotes de gota experimentados por el sujeto se reducen en relación con el experimentado por el sujeto antes de que se inicie dicha administración. En otras realizaciones, el número, la duración, la frecuencia o la intensidad de los brotes de gota experimentados por el sujeto se reducen en relación con el número, la duración, la frecuencia o la intensidad de los brotes de gota experimentadas por el sujeto cuando el sujeto ha sido sometido anteriormente a una terapia de reducción de urato con un segundo agente reductor de urato. En determinados métodos para reducir el número, la duración, la frecuencia o la intensidad de los brotes de gota experimentados por el sujeto, la cantidad o la duración de la administración de cualquier agente terapéutico adicional (p. ej., un agente de profilaxis del brote como un fármaco antiinflamatorio no esteroideo (AINE) o colchicina) se reduce, y en otros métodos de ese tipo no se administra dicho agente terapéutico adicional (p. ej., AINE o colchicina).

20 El segundo agente reductor de urato puede ser cualquier agente que reduzca los niveles séricos de ácido úrico que no sea un primer agente reductor de urato (es decir, no es un compuesto de ninguna de las Fórmulas (I), (II), (III) o (IV) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo). Estos segundos agentes reductores de urato incluyen inhibidores de la producción de ácido úrico (p. ej., inhibidores de la xantina oxidasa e inhibidores de la purina nucleósido fosforilasa), agentes uricosúricos y uricasas. Los inhibidores de la xantina oxidasa incluyen, pero sin limitación: alopurinol, febuxostat, oxipurinol, tisopurina, un inositol y propóleos. En algunas realizaciones, el inhibidor de la xantina oxidasa es alopurinol, febuxostat, oxipurinol, tisopurina, inositol, ácido fítico, mioinositol, kaempferol, miricetina y quercetina. Alopurinol (1,5-dihidro-4H-pirazolo [3,4-d] pirimidin-4-ona), un inhibidor de la xantina oxidasa, es el patrón de atención de primera línea actual para reducir los niveles de urato. Otro inhibidor de la xantina oxidasa, febuxostat (ácido 2-(3-ciano-4-isobutoxifenil)-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxílico), fue aprobado para el tratamiento de la gota en febrero de 2009. Los inhibidores de la purina nucleósido fosforilasa (PNP) representan un enfoque relativamente nuevo para reducir los niveles séricos de ácido úrico en pacientes con hiperuricemia, gota y afecciones relacionadas. En algunas realizaciones, el inhibidor de la PNP es la forodesina (BCX-1777) (BioCryst Pharmaceuticals, Inc.). En otras realizaciones, el inhibidor de la PNP es BCX-4208 (7-(((3R, 4R)-3-hidroxi-4-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)metil)-3H-pirrol-3,2-d]pirimidin-4(5H)-ona) (BioCryst Pharmaceuticals, Inc.). La monoterapia con BCX4208 administrada a 40, 80, 120, 160 y 240 mg/día ha demostrado que reduce rápida y significativamente el ácido úrico en suero en pacientes con gota. Los agentes uricosúricos mejoran la excreción renal de ácido úrico y generalmente actúan reduciendo la absorción de ácido úrico desde el túbulo proximal del riñón hasta la sangre, p. ej., inhibiendo los transportadores de urato, p. ej., SLC22A12. Los agentes uricosúricos incluyen, pero sin limitación, probenecid, ácido 2-((5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)tio)acético (RDEA594, lesinurad), 4-(2-((5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il) tio)acetamido)-3-clorobenzoato de potasio (RDEA806), RDEA684, benzbromarona, sulfipirazona, amlodipina, atorvastatina, fenofibrato, guaifenesina, losartán, hormona adrenocorticotrópica y cortisona. Probenecid es el agente uricosúrico más comúnmente usado en los EE.UU. y se puede administrar en combinación con alopurinol a algunos pacientes de gota. La benzbromarona y la sulfipirazona también se usan como agentes uricosúricos de primera línea. 45 Guaifenesina, losartán, atorvastatina, amlodipina, hormona adrenocorticotrópica (ACTH o corticotropina), fenofibrato y cortisona también tienen efectos uricosúricos. Las enzimas uricasa o urato oxidasa se encuentran en muchos mamíferos pero no en los seres humanos. Pueden reducir los niveles de ácido úrico al convertir el ácido úrico en alantoína, un metabolito final benigno que se excreta fácilmente en la orina. Las enzimas uricasa incluyen, pero sin limitación, rasburicasa o una enzima uricasa pegilada (PEG-uricasa). En algunas realizaciones, la enzima uricasa pegilada es Krystexxa® (PURICASE®; pegloticase) (Savient Pharmaceuticals, Inc.) que está aprobada en los EE.UU para el tratamiento de gota crónica en la terapia refractoria a convencional de pacientes adultos.

En algunas realizaciones, el número de brotes de gota experimentados por el sujeto se reduce en relación con el número, la duración, la frecuencia o la intensidad de los brotes de gota experimentados por el sujeto cuando el sujeto ha sido sometido anteriormente a una terapia de reducción de urato con un segundo agente reductor de urato, en la que el segundo agente reductor de urato es alopurinol, febuxostat, lesinurad o BCX4208.

Determinados métodos proporcionan el tratamiento o la gestión de la hiperuricemia en un sujeto con gota y reducen el número, la duración, la frecuencia o la intensidad de los brotes de gota experimentados por el sujeto. Estos métodos comprenden administrar a un sujeto que lo necesite un compuesto de cualquiera de las Fórmulas (I), (II), (III) o (IV) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, el compuesto es (-)-halofenato, ácido (-)-halofénico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En diversas realizaciones, los métodos descritos en el presente documento reducen los niveles de ácido úrico séricos en un sujeto en aproximadamente 5 %, aproximadamente 10 %, aproximadamente 15 %, aproximadamente 20 %, aproximadamente 25 %, aproximadamente 30 %, aproximadamente 35 %, aproximadamente 40 %, aproximadamente 45 %, aproximadamente 50 %, aproximadamente 55 %, aproximadamente 60 %, aproximadamente 65 %, aproximadamente 70 %, aproximadamente 75 %, aproximadamente 80 %, aproximadamente 85 %, aproximadamente 90 %, aproximadamente 95 % o aproximadamente 100 %.

aproximadamente 45 %, aproximadamente 50 %, aproximadamente 55 %, aproximadamente 60 %, aproximadamente 65 %, aproximadamente 70 %, aproximadamente 75 %, aproximadamente 80 %, aproximadamente 85 %, de aproximadamente 90 % o superior, en comparación con los niveles séricos de ácido úrico en el sujeto antes de la administración de los métodos descritos en el presente documento. En diversas realizaciones, los niveles séricos de ácido úrico disminuyen aproximadamente de 5 % a aproximadamente 50 %, disminuyen de aproximadamente 25 % a aproximadamente 75 %, o disminuyen de aproximadamente 50 % a aproximadamente 99 %. Los métodos para determinar los niveles de ácido úrico en suero son bien conocidos en la técnica y a menudo se miden como parte de un estudio de panel de química convencional de muestras de suero sanguíneo.

En algunas realizaciones, los métodos de la presente divulgación reducen los niveles de ácido úrico en suero en un sujeto a aproximadamente 7 mg/dl o menos, a aproximadamente 6,5 mg/dl o menos, a aproximadamente 6 mg/dl o menos, a aproximadamente 5 mg/dl o menos, a aproximadamente 4 mg/dl o menos, o a aproximadamente 3 mg/dl o menos en comparación con los niveles séricos de ácido úrico en el sujeto antes de la administración de los métodos o composiciones descritos en el presente documento. En algunas realizaciones, los métodos de la presente divulgación reducen los niveles séricos de ácido úrico en un sujeto en 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 1,0, 1,5, 2,0, 2,5, 3,0, 3,5, 4,0, 4,5, 5,0, 5,5, 6,0, 6,5, 7,0, 7,5, 8,0, 8,5, 9,0, 9,5 o 10,0 mg/dl, o más, en comparación con los niveles séricos de ácido úrico en el sujeto antes de la administración de los métodos o composiciones descritos en el presente documento. En otras realizaciones, los métodos descritos en el presente documento reducen los niveles de ácido úrico en suero entre 0,1 y 10,0 mg/dl, entre 0,5 y 6,0 mg/dl, entre 1,0 y 4,0 mg/dl o entre 1,5 y 2,5 mg/dl. El nivel adecuado de ácido úrico en suero puede variar dependiendo del sujeto y puede variar para un sujeto dado con el tiempo, dependiendo de la condición médica general del sujeto. De forma similar, el nivel de ácido úrico en suero adecuado para un grupo de sujetos que comparten una afección médica común puede ser diferente del que es adecuado para un grupo diferente de sujetos que comparten una afección médica diferente. Por lo tanto, puede ser aconsejable reducir el nivel de ácido úrico en suero de un grupo dado de sujetos a, por ejemplo, por debajo de aproximadamente 5 mg/dl, y reducir el nivel de ácido úrico en suero de un grupo diferente de sujetos a, por ejemplo, por debajo de unos 4 mg/dl. En determinadas realizaciones, los métodos de la presente divulgación disminuyen el nivel de ácido úrico en suero en el sujeto en una cantidad suficiente para dar como resultado la desaparición, reducción, mejora o prevención de la aparición de una o más afecciones asociadas con un elevado nivel de ácido úrico en suero durante un determinado período de tiempo, por ejemplo, aproximadamente una semana, aproximadamente un mes, aproximadamente seis meses, aproximadamente un año, aproximadamente dos años, o por una duración más larga. Por ejemplo, un método puede disminuir el nivel de ácido úrico en suero en un sujeto en una cantidad suficiente para dar como resultado la desaparición o reducción de los tofos durante aproximadamente una semana, aproximadamente un mes, aproximadamente seis meses, aproximadamente un año, aproximadamente dos años, o más, p. ej., de forma indefinida, p.ej., por el resto del tiempo de vida del sujeto.

En otras realizaciones, los métodos de la presente divulgación comprenden administrar una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmulas (I), (II), (III) o (IV) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo a un sujeto cuyo nivel de ácido úrico en suero es al menos aproximadamente 4 mg/dl, al menos aproximadamente 5 mg/dl, al menos aproximadamente 6 mg/dl, al menos aproximadamente 6,8 mg/dl, al menos aproximadamente 7 mg/dl, al menos aproximadamente 8 mg/dl, al menos aproximadamente 9 mg/dl, al menos aproximadamente 10 mg/dl, o al menos aproximadamente 11 mg/dl. De nuevo, la cantidad de disminución del nivel de ácido úrico en suero que es adecuada puede variar dependiendo del sujeto, dependiendo de la condición médica general del sujeto. De forma similar, la cantidad de disminución del nivel de ácido úrico en suero que es adecuada para un grupo de sujetos que comparten una afección médica común puede ser diferente de la que es adecuada para un grupo diferente de sujetos que comparten una afección médica diferente.

Los métodos descritos en el presente documento (así como los mecanismos fisiológicos subyacentes relacionados con ellos) se pueden lograr mediante la administración de un compuesto que genera el compuesto de Fórmula (IV) o una sal del mismo a través de una reacción química después de ser administrado. Dichos compuestos incluyen profármacos del compuesto de Fórmula (IV). Los profármacos de un compuesto se preparan modificando los grupos funcionales presentes en el compuesto de tal manera que las modificaciones se puedan escindir *in vivo* para liberar el compuesto parental, o un metabolito activo. Por ejemplo, los profármacos incluyen compuestos en los que un grupo hidroxilo, amino o sulfhidrilo en un compuesto está unido a cualquier grupo que pueda escindirse *in vivo* para regenerar el grupo hidroxilo, amino o sulfhidrilo libre, respectivamente. Determinados profármacos pueden aumentar la biodisponibilidad de los compuestos de las realizaciones cuando dichos compuestos se administran a un sujeto (p. ej., al permitir que un compuesto administrado por vía oral se absorba más fácilmente en la sangre) o que mejoran la administración del compuesto original a un órgano o tejido (p. ej., tejido adiposo, riñones, hígado, músculo o articulaciones) en relación con la especie parental. Más particularmente, los profármacos del compuesto de Fórmula (IV) incluyen ésteres, amidas y carbamatos (p. ej., N,N-dimetilaminocarbonilo) del grupo funcional hidroxilo del compuesto de Fórmula (IV). Los compuestos de Fórmulas (I), (II) y (III) son ejemplos no limitantes de profármacos del compuesto de Fórmula (IV). Otros ejemplos de profármacos se pueden encontrar en J. Rautio et al. *Prodrugs: design and clinical applications*, Nat. Rev. Drug Discov., 7, 255-270 (2008); Edward B. Roche, ed., *Bioreversible Carriers in Drug Design*, American Pharmaceutical Association y Pergamon Press, (1987); y T. Higuchi y V. Stella, *Pro-drugs as Novel Delivery Systems*, vol. 14 de la serie de simposios ACS. (1975).

Se contempla que los compuestos de Fórmulas (I), (II), (III) y (IV) y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos muestren actividad terapéutica cuando se administran en una cantidad que puede depender del caso particular. La variación en la cantidad puede depender, por ejemplo, del sujeto a tratar y de los principios activos elegidos. Puede aplicarse un amplio intervalo de dosis. Las pautas posológicas pueden ajustarse para proporcionar la respuesta terapéutica óptima. Por ejemplo, se pueden administrar varias dosis divididas diariamente, semanalmente, mensualmente u otras en intervalos de tiempo adecuados o la dosis puede reducirse proporcionalmente según lo indiquen las exigencias de la situación. Dichas dosis se alteran opcionalmente dependiendo de una serie de variables, no limitadas a la actividad del uno o más principios activos usados, la enfermedad o afección a tratar, el modo de administración, los requerimientos del sujeto individual, la gravedad de la enfermedad o afección a tratar y el juicio del facultativo.

Dependiendo de factores como el diagnóstico, los síntomas y los objetivos terapéuticos de un sujeto en particular, se puede contemplar un amplio intervalo de dosis del compuesto de Fórmulas (I), (II), (III) o (IV). En diversas realizaciones, el compuesto puede administrarse desde aproximadamente 10 mg hasta aproximadamente 1000 mg por día. Por ejemplo, halofenato, ácido halofénico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo pueden administrarse a aproximadamente 50 mg/día, aproximadamente 100 mg/día, aproximadamente 200 mg/día, aproximadamente 300 mg/día, aproximadamente 400 mg/día, aproximadamente 500 mg/día, aproximadamente 600 mg/día, aproximadamente 700 mg/día, aproximadamente 800 mg/día, aproximadamente 900 mg/día, o aproximadamente 1000 mg/día.

Se pueden emplear protocolos de ajuste de dosis o de aumento de la dosis para determinar la dosis adecuada u óptima para administrar a un sujeto. Por ejemplo, los estudios de ajuste o aumento de la dosis se pueden seleccionar para dosis que mejoren la eficacia o la tolerabilidad. El ajuste o aumento de la dosis permite el ajuste gradual de la dosis administrada hasta lograr el efecto deseado. El ajuste de la dosis disminuyó gradualmente la dosis administrada, mientras que el aumento de la dosis aumenta gradualmente la dosis administrada. Los métodos de ajuste y aumento de la dosis son bien conocidos en la técnica. Como un ejemplo no limitante, a un sujeto se le pueden administrar 200 mg/día de halofenato, ácido halofénico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo todos los días y se puede medir diariamente los niveles séricos de ácido úrico. La dosis puede aumentarse o disminuirse, por ejemplo, semanalmente. Al sujeto se le puede controlar durante un período de, por ejemplo, 2 a 12 semanas para encontrar la dosis deseada.

Los compuestos de Fórmula (I), (II), (III) o (IV) se pueden incorporar en diversas formulaciones y medicamentos para la administración terapéutica. Más particularmente, estos compuestos pueden formularse en composiciones o formulaciones farmacéuticas por combinación con vehículos o diluyentes farmacéuticamente aceptables, y pueden formularse en preparaciones en forma sólida, semisólida, líquida o gaseosa, tales como comprimidos, cápsulas, píldoras, polvos, gránulos, grageas, geles, pastas, pomadas, soluciones, supositorios, inyecciones, inhalantes y aerosoles. Como tal, la administración de los compuestos se puede lograr de diversas maneras, incluyendo la administración oral, bucal, rectal, parenteral, intraperitoneal, intradérmica, transdérmica o intratraqueal. Además, el compuesto se puede administrar de manera local en lugar de sistémica, en un depósito o formulación de liberación sostenida. Además, los compuestos pueden administrarse en un liposoma.

Los compuestos de Fórmula (I), (II), (III) o (IV) o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos también pueden formularse con excipientes, diluyentes o vehículos comunes y comprimirse en comprimidos, o formularse como elixires o soluciones para una administración oral conveniente, o administrarse por vías intramuscular o intravenosa. Los compuestos pueden administrarse por vía transdérmica, y pueden formularse como formas farmacéuticas de liberación sostenida y similares. Los métodos anteriores pueden comprender además la administración de un segundo agente reductor de urato seleccionado de entre el grupo que consiste en un inhibidor de la xantina oxidasa, un inhibidor de la producción de ácido úrico, un agente uricosúrico y una uricasa. El método puede comprender administrar una composición farmacéutica que comprende un primer agente reductor de urato y un segundo agente terapéutico, como se describe en el presente documento, a un sujeto cuyo nivel de ácido úrico en suero es al menos aproximadamente 4 mg/dl, al menos aproximadamente 5 mg/dl, al menos aproximadamente 6 mg/dl, al menos aproximadamente 6,8 mg/dl, al menos aproximadamente 7 mg/dl, al menos aproximadamente 8 mg/dl, al menos aproximadamente 9 mg/dl, al menos aproximadamente 10 mg/dl, o al menos aproximadamente 11 mg/dl. La cantidad de disminución del nivel de ácido úrico en suero que es adecuada puede variar dependiendo del sujeto, dependiendo de la condición médica general del sujeto. De forma similar, la cantidad de disminución del nivel de ácido úrico en suero que es adecuada para un grupo de sujetos que comparten una afección médica común puede ser diferente de la que es adecuada para un grupo diferente de sujetos que comparten una afección médica diferente. La solicitud proporciona terapia de combinación y métodos de administración conjunta de un primer y segundo agente reductor de urato (en los que estos primer y segundo agentes reductores de urato se describen en el presente documento). La terapia de combinación y la administración conjunta se refieren a la administración de los dos agentes (es decir, un primer agente y un segundo agente reductor de urato, como se describe en el presente documento) de cualquier manera en que los efectos farmacológicos de ambos se manifiestan en el sujeto al mismo tiempo. Por lo tanto, dicha administración no requiere que una sola composición farmacéutica, el mismo tipo de formulación, la misma forma farmacéutica o incluso la misma vía de administración se use para la administración de los agentes de reducción de urato primero y segundo, o que los dos agentes se administren al mismo tiempo. Dicha administración puede llevarse a cabo más convenientemente por la misma forma farmacéutica y la misma vía de

administración, sustancialmente al mismo tiempo. Por ejemplo, un primer agente reductor de urato, por ejemplo, halofenato, ácido halofénico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un segundo agente reductor de urato, por ejemplo, un inhibidor de la xantina oxidasa (p. ej., alopurinol o febuxostat), pueden administrarse al sujeto humano juntos en una composición de dosificación oral individual, como un comprimido o cápsula, o cada agente puede administrarse en formulaciones farmacéuticas orales separadas. Una ventaja con formulaciones separadas es una flexibilidad adicional en la dosificación, es decir, la dosificación del primer y segundo agentes reductores de urato se puede cambiar de forma independiente, rápida y fácil. Cuando se usan formulaciones farmacéuticas separadas, los primeros y segundos agentes reductores de urato pueden administrarse esencialmente al mismo tiempo (es decir, simultáneamente o concurrentemente), o en tiempos escalonados por separado (es decir, secuencialmente). En otra realización, el segundo agente reductor de urato es un inhibidor de la xantina oxidasa, preferentemente seleccionado de entre el grupo que consiste en alopurinol, febuxostat, oxipurinol, tisopurina, inositol, ácido fítico, mioinositol, kaempferol, miricetina y quercetina, especialmente alopurinol o febuxostat. En otra realización más, el segundo agente reductor de urato es alopurinol y se administra de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 800 mg por día. En otra realización, el primer agente reductor de urato es (-)-halofenato y se administra de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 600 mg por día, y el segundo agente reductor de urato es febuxostat y se administra de aproximadamente 40 mg a aproximadamente 120 mg por día. En otra realización, el segundo agente reductor de urato es un agente uricosúrico, preferentemente seleccionado de entre el grupo que consiste en probenecid, ácido 2-((5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)tio)acético, 4-(2-((5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il)tio)acetamido)-3-clorobenzoato de potasio, RDEA684, benzbromarona, sulfinpirazona, amlodipina, atorvastatina, fenofibrato, guaifenesina, losartán, hormona adrenocorticotrópica y cortisona, especialmente probenecid.

En diversas realizaciones, los compuestos de Fórmula (I), (II), (III) o (IV) o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos pueden administrarse en un amplio intervalo de frecuencias. Por ejemplo, en diversas realizaciones, los compuestos pueden administrarse una vez al día (QD), dos veces al día (BID), tres veces al día (TID) o cuatro veces al día (QID). En una realización, el compuesto se administra una vez al día (QD). En otra realización, el compuesto se administra dos veces al día (BID). En otras realizaciones, la administración del compuesto puede omitirse sin tener un efecto perjudicial, es decir, el compuesto puede administrarse (es decir, antes y después) de un "descanso farmacológico" en el que el descanso farmacológico es el período de la dosis omitida. Por ejemplo, en una pauta posológica diaria, el compuesto puede administrarse durante un descanso farmacológico de un día, (es decir, administrado el día N y el día N + 2 pero no el día N+1, en el que el día N es cualquier día arbitrario) sin que el sujeto experimente ningún efecto adverso sustancial o material de la administración omitida. En determinadas realizaciones, el descanso farmacológico puede ser de dos días. En otras realizaciones, el descanso farmacológico puede ser de más de dos días.

En diversas realizaciones, los compuestos de Fórmula (I), (II), (III) o (IV) o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos pueden administrarse durante una duración amplia. Por ejemplo, en diversas realizaciones, los compuestos pueden administrarse durante aproximadamente cuatro semanas o más, aproximadamente un mes o más, aproximadamente tres meses o más, durante aproximadamente seis meses o más, durante aproximadamente un año o más, durante aproximadamente dos años o más, durante aproximadamente cinco años o más, o durante aproximadamente diez años o más. En algunas realizaciones, la administración puede ser indefinida, p.ej., por el resto del tiempo de vida del sujeto.

El perfil farmacocinético del ácido (-)-halofénico se puede modular por la dosis, la frecuencia y la duración de la administración del compuesto o un profármaco del mismo. Una medida del perfil farmacocinético es la relación de máximo a valle, definida como la concentración plasmática sanguínea más alta dividida por la concentración plasmática sanguínea más baja de un compuesto o agente dentro de un determinado intervalo de tiempo (p. ej., dentro del intervalo correspondiente a la frecuencia de administración). Por ejemplo, determinados métodos incluyen proporcionar a un sujeto una relación intradía de máximo a valle de ácido (-)-halofénico de aproximadamente 2,0 o menos, que comprende administrar al sujeto un compuesto de Fórmulas (I), (II), (III) y (IV) o sales farmacéuticamente aceptables del mismo en una dosis de aproximadamente 100 a aproximadamente 1000 mg por día. En diversas realizaciones, la relación de máximo a valle intradía es aproximadamente 1,7 o menos, aproximadamente de 1,5 o menos, aproximadamente de 1,4 o menos, o aproximadamente de 1,3 o menos. En realizaciones, la relación de máximo a valle intradía se proporciona después de administrar el compuesto diariamente durante al menos aproximadamente 10 días, por ejemplo, al menos aproximadamente 12 días. El perfil farmacocinético también puede depender de la vía de administración, así como del compuesto y la formulación administrada al sujeto. Por ejemplo, un método incluye proporcionar a un sujeto una relación intradía de máximo a valle de ácido (-)-halofénico de aproximadamente 2,0 o menos, que comprende administrar al sujeto arhalofenato (es decir, (-)-halofenato) por vía oral en una formulación oral (p. ej., un comprimido, cápsula, píldora, etc. como se describe anteriormente) a una dosis de 100 a 1000 mg por día.

Determinados métodos descritos en el presente documento pueden realizarse administrando un compuesto de Fórmulas (I), (II), (III) y (IV) o sales farmacéuticamente aceptables del mismo a una determinada dosis, frecuencia y duración de la administración, según se proporciona en el presente documento. Por ejemplo, determinados métodos proporcionan el tratamiento de la hiperuricemia en un sujeto con gota que comprende administrar a un sujeto que lo necesite un compuesto de Fórmula (I), (II), (III) y (IV) o sales farmacéuticamente aceptables del mismo en el que la

dosis, la frecuencia y la duración de la administración son efectivas para reducir el número, la duración, la frecuencia o la Intensidad de los brotes de gota experimentada por el sujeto durante la duración. En algunas realizaciones, el compuesto es arhalofenato. En algunas realizaciones, la dosis es de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 1000 mg. En algunas realizaciones la frecuencia es diaria. En algunas realizaciones, la duración es de aproximadamente cuatro semanas o más. En otras realizaciones, la duración es de aproximadamente un mes o más, aproximadamente tres meses o más, aproximadamente seis meses o más, aproximadamente un año o más, durante aproximadamente dos años o más, durante aproximadamente cinco años o más, o durante aproximadamente diez años o más. En algunas realizaciones, la administración puede ser indefinida, p.ej., por el resto del tiempo de vida del sujeto. En algunas realizaciones, la administración diaria y durante un descanso farmacológico de un día. En algunas realizaciones, comprende además administrar al sujeto arhalofenato por vía oral en una formulación oral. Las realizaciones particulares que incluyen composiciones, formulaciones y su método de uso se divulgan en una solicitud de patente PCT titulada "Methods for Treating Hyperuricemia in Patients with Gout Using Halofenate or Halofenic Acid and a Second Urate-Lowering Agent" presentada conjuntamente con la presente solicitud. Las realizaciones de esta solicitud se caracterizan por la memoria descriptiva y por las características de las reivindicaciones de esta solicitud, y de las correspondientes composiciones farmacéuticas, métodos y usos de estos compuestos.

Métodos

Los métodos usados en relación con las Figuras 1-2 que muestran el perfil farmacocinético del ácido (-)-halofénico fueron los siguientes:

Las proteínas plasmáticas en muestras de plasma humano que contienen ácido (-)-halofénico, un patrón interno (PI) y heparina como anticoagulante se precipitaron con acetonitrilo. Las muestras se mezclaron con agitador vorticial, se centrifugaron y se analizó una parte alícuota mediante cromatografía líquida de alto rendimiento en fase inversa usando una columna Phenomenex Polar RP mantenida a 45 °C. La fase móvil se nebulizó usando nitrógeno calentado en una fuente/interfaz de pulverización Z y los compuestos ionizados se detectaron usando un espectrómetro de masas de cuadrupolo en tándem.

Las concentraciones plasmáticas se redondearon a la décima µg/ml más cercana antes de los cálculos. A las muestras de plasma con concentraciones por debajo del límite cuantificable de 1,0 µg/ml (BQL) se le asignaron valores de cero.

Los métodos usados en relación con la Fig. 3 que muestran una reducción en el ácido úrico sérico en sujetos a lo largo del tiempo después de una dosis diaria con arhalofenato fueron los siguientes.

Se realizó un estudio unicéntrico fase 1, controlado con placebo y positivo, doble ciego, aleatorizado, de aumento de dosis (estudio MAD, MBX102-2DM01011b) para evaluar la farmacocinética (FC) de dosis múltiples de (-)-halofenato administrado como una dosis diaria por vía oral durante 10 días, a las dosis especificadas en el protocolo en sujetos adultos sanos. Un total de 119 sujetos completaron el tratamiento del estudio de acuerdo con el protocolo: 6 sujetos recibieron MBX-102 100 mg/día durante 10 días; 6 sujetos recibieron MBX-102 200 mg/día durante 10 días; 9 sujetos recibieron MBX-102 400 mg/día durante 10 días; 20 sujetos recibieron MBX-102 600 mg/día durante 10 días; 10 sujetos recibieron MBX-102 600 mg de recubrimiento entérico (RE)/día durante 10 días; 9 sujetos recibieron MBX-102 800 mg RE/día durante 10 días; 10 sujetos recibieron MBX-102 1000 mg RE/día durante 10 días; 24 sujetos recibieron tratamiento con placebo diariamente durante 10 días; y 25 sujetos recibieron monoterapia con naproxeno de 500 mg bid durante 7 días. En este estudio, el ácido úrico sérico se midió en la selección y en los días 1, 3, 5, 7, 9, 14 y 21.

Tabla 1

Grupo de tratamiento	N	Ácido úrico medio en el período inicial (mg/dl)	Ácido úrico medio en el día 9 (mg/dl)	Cambio medio en el día 9 (mg/dl)	Cambio medio en %
Placebo	23	4,70	4,66	-0,04	-1
400 mg	10	4,91	3,89	-1,02	-21
600 mg	20	5,04	3,40	-1,65	-33
600 mg RE	10	5,61	3,92	-1,69	-30
800 mg RE	9	5,60	3,83	-1,77	-32
1000 mg RE	10	5,48	3,04	-2,44	-45

Como se muestra en la Fig. 3 y la Tabla 1, los datos del estudio MBX102-2DM01011b demuestran que el tratamiento con (-)-halofenato dio como resultado una reducción gradual del ácido úrico en suero durante un período de tiempo

en todos los niveles de dosis probados, y de una manera dependiente de la dosis.

Los métodos usados in relación con las Fig. 4-5 que muestran los efectos de IL-1 β en ácido (-)-halofénico fueron los siguientes:

5 Se inyectaron ratones C57BL/6J machos de ocho semanas de edad por vía intraperitoneal con 2,5 ml de tioglicolato al 3 %. Tres días después de la inyección, los ratones se sacrificaron por dislocación cervical. Los macrófagos se recogieron inmediatamente inyectando 5 ml de PBS en la cavidad intraperitoneal, exponiendo quirúrgicamente la cavidad intraperitoneal y aspirando el fluido intraperitoneal con una jeringa de 1 ml. Los macrófagos de múltiples animales se agruparon y se centrifugaron a 1500 rpm, 10 min a 4 °C. Los glóbulos rojos contaminantes se eliminaron del sedimento mediante lisis con 10 ml de tampón de lisis RBC durante 5 min a temperatura ambiente, seguido de centrifugación a 1500 rpm, 10 min a 4 °C. Las células se lavaron una vez y se resuspendieron en RPMI 1640, SFB al 10 %/Pen/Strep al 0,1 % y se colocaron en placas de múltiples pocillos (1.000.000 células/pocillo para placas de 24 pocillos y 100.000 células/pocillo para placas de 96 pocillos). Las células se cultivaron durante 30 horas, se volvieron a alimentar con RPMI 1640 nuevo, SFB al 0,5 % y se incubaron durante una noche. Las células se trataron durante 1 hora con DMSO, ácido (-)-halofénico (75 y 150 μ M) y luego se estimularon con 100 ng/ml de LPS durante 8 horas más. Después de la estimulación con LPS, los sobrenadantes celulares se recogieron luego y se almacenaron a -200 °C antes del análisis de los niveles de citocinas secretadas usando un kit de perfil de citocinas ProcartaTM (Panomics Inc., Fremont, CA).

20 Las células se recogieron en solución de lisis de Qiazol para el análisis de la expresión génica. El ARN se aisló (usando el kit MagAttract ARN Universal Tissue M48 según las instrucciones del fabricante), el ADNc se preparó mediante transcripción inversa (usando el kit de transcripción inversa de alta capacidad del ADNc según las instrucciones del fabricante) y la RCP-TI (Taqman) se realizó en placas de RCP de 96 pocillos usando una mezcla de ensayo de expresión génica para IL-1 β (ABI n.º de cat.: Mm00434228_m1) y la mezcla maestra de RCP universal rápida Taqman. Los valores de Ct para IL-1 β se determinaron usando el software de detección de secuencia ABI. La expresión del gen "nivel de cambio relativo con respecto a LPS" se calculó usando el método Ct comparativo para la cuantificación relativa según lo sugerido por ABI (Foster City, CA). Este método implicó comparar los valores de Ct de las muestras pretratadas con el compuesto + LPS con las muestras tratadas con vehículo + LPS. Los valores de Ct de las muestras tratadas con el compuesto y con el vehículo se normalizaron con respecto al gen constitutivo endógeno (GAPDH). Este método también es conocido como el método $2^{-[\Delta\Delta Ct]}$, en el que $[\Delta\Delta Ct] = [\Delta Ct(muestra)] - [\Delta Ct(referencia)]$. En este caso, $[\Delta Ct(muestra)]$ es el valor de Ct para la muestra tratada con el compuesto normalizado al gen constitutivo endógeno y $[\Delta Ct(referencia)]$ es el valor de Ct para la muestra tratada con el vehículo normalizada al gen constitutivo endógeno. El nivel de cambio se calcula usando la fórmula $2^{-[\Delta\Delta Ct]}$. Cada condición experimental se ejecutó en 4 pocillos replicados. Se agruparon los datos del "nivel de cambio relativo con respecto a LPS" de los experimentos repetidos y se probó la significación usando ANOVA de 1 vía con prueba post hoc de Tukey (*= p <0,05, ** = p <0,01 y *** = p <0,001).

40 Los datos presentados en las Fig. 6 y 7 se generaron sobre la base de un estudio unicéntrico, fase 1, aleatorizado, simple ciego, de dosis múltiples (M102-0507) que evaluó el efecto de (-)-halofenato administrado a pacientes diabéticos tipo 2 que estaban recibiendo una dosis estable de Glynase® (gliburida micronizada). A los pacientes elegibles se les administró inicialmente una dosis de Glynase® 3 mg/día durante 3 días, y si el investigador aceptaba la seguridad y la tolerabilidad, la dosis se incrementó a Glynase® 6 mg/día durante 4 días, seguido de 14 días de Glynase® 6 mg y cualquier administración de (-)-halofenato 400 mg o 600 mg hasta el día 21, los pacientes fueron dados de alta el día 22. Este esquema se resume en la Tabla 2.

Tabla 2

	Día 1- Día 3	Día 4- Día 7	Día 8- Día 21	
			Grupo 1 (400 mg)	Grupo 2 (600 mg)
Glynase®:	3 mg/día	6 mg/día	6 mg/día	6 mg/día
(-)-halofenato			400 mg/día	600 mg/día

50 En este estudio, el cambio en la proteína C reactiva de alta sensibilidad (hs-CRP) desde el período inicial fue uno de los criterios de valoración. Se observó que el hs-CRP aumentó desde el día 1 hasta el día 8 (20,8 % en el grupo 1 y 15,6 % en el grupo 2), y luego disminuyó entre los días 8 y 22. En el día 22, los cambios porcentuales medios en la proteína C reactiva en comparación con el día 1, fueron de -21,1 % y -32,9 % en el grupo 1 ((-)-halofenato 400 mg) y del grupo 2 ((-)-halofenato 600 mg), respectivamente.

Tabla 3

Tratamiento con (-)-halofenato 600 mg (desde el día 8-22)							
hs-CRP día 1	hs-CRP día 8	cambio medio en % desde el día 1	hs-CRP día 22	cambio medio en % desde el día 1	p-valor (frente al día 1)	cambio medio en % desde el día 8	p-valor (frente al día 8)
6,19	7,57	15,6	4,4	-32,9	0,0091	-33,3	0,0214

Como se muestra en las Fig. 6-7 y la Tabla 3, los datos del estudio M102-10507 demuestran que el tratamiento con (-)-halofenato a una dosis diaria de 600 mg redujo significativamente la hs-CRP desde el día 1 (período inicial) y desde el día 8 (fase de gliburida solo). Los cambios medios de hs-CRP fueron: 32,9 % ($p = 0,0091$) y -33,3 % ($p = 0,0214$), respectivamente.

5

Ejemplos

Ejemplo 1: Supresión de la inflamación inducida por ácido úrico *in vitro*

Los adipocitos 3T3-L1 murinos diferenciados se cultivan *in vitro* en placas de 24 pocillos. Al medio de cultivo se añade ácido (-)-halofénico a una concentración final de 50-150 μM antes de la adición de ácido úrico a 5 mg/dl o 15 mg/dl y el cultivo continúa durante 3 o 7 días. Un cultivo paralelo de células se realiza en presencia de un vehículo tal como dimetilsulfóxido (DMSO). Al final del período de cultivo, se eliminan los medios, se aíslan las células y se prepara el ARN mensajero. Los niveles de citocinas secretadas que representan un panel de citocinas proinflamatorias que incluyen, pero sin restricción, proteína quimioatrayente de monocitos 1 (MCP-1), factor de necrosis tumoral α (TNF- α), interleucina-1 β , (IL-1 β), interleucina-6 (IL-6) e interleucina-12 (IL-12) se determinan en los medios aislados de las células usando kits de ensayo de citocinas disponibles en el mercado. Los niveles de expresión génica para los ARNm para un panel de citocinas proinflamatorias que incluyen pero sin restricción, proteína quimioatrayente de monocitos 1 (MCP-1), factor de necrosis tumoral α (TNF- α), interleucina-1 β , (IL-1 β), interleucina-6 (IL-6) e interleucina-12 (IL-12) se determinan usando RCP en tiempo real. La adición de (-)-halofenato evita la absorción de ácido úrico en los adipocitos 3T3-L1 y, por lo tanto, suprime la respuesta inflamatoria inducida por el ácido úrico que da como resultado un nivel reducido de expresión y, en consecuencia, la secreción de este panel de citocinas proinflamatorias. También se realiza un estudio similar en macrófagos primarios de ratón y células endoteliales de vena umbilical humana.

Ejemplo 2: Modelo de brote de gota de animal

Se usa los modelos descritos en R. Torres et al., Ann. Rheum. Dis. 68, 1602-08 (2009) (disponible en <http://ard.bmj.com/content/68/10/1602.long>). Brevemente, se obtuvieron veinte ratones C57BL6 de Jackson Laboratories (Bar Harbor ME EE.UU.) y se usaron entre las edades de 12 y 16 semanas. Los ratones se alojan individualmente al menos una semana antes del estudio y se les permite el acceso a comida regular y agua a discreción. El arhalofenato se administra por vía oral a la mitad (diez) de los ratones (ratones de prueba) diariamente a una dosis de 125 mg/kg durante períodos de tiempo que incluyen, por ejemplo, 1 día, 5 días y 2 semanas antes de la inducción de la inflamación por el ácido úrico. A los diez ratones restantes (ratones de control) se les administra un vehículo que consiste en 1 % de carboximetilcelulosa//2 % de Tween-80. En otra modalidad de tratamiento, el arhalofenato se administra conjuntamente en el momento del tratamiento con ácido úrico.

Los cristales de urato monosódico (UMS) se preparan como se describe en R. Liu-Bryan et al., Arthritis Rheum. 52, 2936-46 (2005). En un modelo, los cristales de UMS (0,5 mg) suspendidos en 20 microlitros de PBS libre de endotoxinas se inyectan intro-articularmente en la articulación tibio-tarsal (tobillo) de los ratones anestesiados con isoflurano al 2,5 %. La hiperalgesia térmica, la capacidad de carga de peso, el diámetro de la articulación del ángulo y los análisis histológicos se realizan de acuerdo con Torres et al, anteriormente citado. El nivel de secreción de un panel de citocinas proinflamatorias que incluyen, sin restricción, proteína quimioatrayente de monocitos 1 (MCP-1), factor de necrosis tumoral α (TNF- α), interleucina-1 β , (IL-1 β), interleucina-6 (IL-6) e interleucina-12 (IL-12) se miden en un líquido aislado de las articulaciones inyectadas. Las uniones se diseccionan y se homogeneizan para permitir la preparación del ARNm y se determina el nivel de expresión génica del mismo panel de citocinas proinflamatorias. En otro modelo, los ratones se inyectan por vía intraperitoneal con 1 mg de UMS suspendido en 0,5 ml de PBS libre de endotoxinas. Después de 6 h, los ratones se sacrifican y sus cavidades peritoneales se lavan y se recogen para medir el influjo de neutrófilos mediante tinción con un anticuerpo monoclonal de rata Ly-6G anti-ratón conjugado con R-ficoeritrina de neutrófilos. En otro modelo, se introduce una bolsa de aire por vía subcutánea y se inyecta 1 mg de UMS en la bolsa. Seis horas después de la inyección del cristal, las células residentes en la bolsa se recogen lavándolas con 5 ml de tampón. La infiltración de neutrófilos se mide mediante tinción como se indicó anteriormente. Los niveles de proteína quimioatrayente de monocitos 1 (MCP-1), factor de necrosis tumoral α (TNF- α), interleucina-1 β , (IL-1 β), interleucina-6 (IL-6) e interleucina-12 (IL-12) también se miden en el líquido lavado aislado de la bolsa de aire inyectado de urato.

Ejemplo 3: Ensayo clínico que compara la efectividad del arhalofenato en la reducción de los brotes de gota durante el inicio y mantenimiento del uso de la terapia para la reducción de ácido úrico

Este es un estudio doble ciego, de grupos paralelos, multicéntrico y aleatorizado.

60

Criterio de valoración principal

Proporción de pacientes que experimentaron un brote de gota aguda en general y en los períodos de tiempo separados de las semanas 0-2 de tratamiento, las semanas 3-12 de tratamiento y las semanas 11-12 de tratamiento.

65

Criterios de valoración secundarios:

- a. Número total de brotes de gota
- b. Duración de los brotes de gota
- c. Incidencia de abandono de pacientes por brotes de gota.
- 5 d. Gravedad de los brotes de gota

Pauta de tratamiento:

10 Los individuos se asignan al azar en tres grupos: un grupo de control (n = 100) y dos grupos experimentales (n = 100 cada uno). A los sujetos del grupo de control se les administra alopurinol (300 mg) una vez al día. A los sujetos de los grupos experimentales se les administran comprimidos de arhalofenato (400 mg o 600 mg) una vez al día. Todos los pacientes reciben profilaxis de brotes durante las dos primeras semanas de tratamiento. La duración del tratamiento con el fármaco del estudio ciego es de tres meses.

15 Criterios de inclusión:

Hombre o mujer, mayor de 18 años.

20 Las mujeres en edad fértil deben tener una prueba de embarazo negativa. Los individuos femeninos en edad fértil deben ser infértiles o usar anticonceptivos.

Ácido úrico en suero > 6,0 mg/dl y <12 mg/dl

25 Diagnosticado con gota de acuerdo con los criterios de la ARA de 1980 para la clasificación de la artritis aguda de la gota primaria.

Análisis:

30 El análisis primario se basa en una comparación entre el grupo de control y los grupos de arhalofenato en la proporción de sujetos que experimentaron un brote usando un enfoque de intención de tratamiento. Las comparaciones por pares entre los grupos se hacen usando la prueba exacta de Fisher.

35 Aunque la descripción anterior describe realizaciones específicas, los expertos en la técnica apreciarán que pueden desarrollarse diversas modificaciones y alternativas. En consecuencia, las realizaciones particulares y los ejemplos descritos anteriormente pretenden ser solo ilustrativos, y no limitan el alcance de la invención, que se debe proporcionar con toda la amplitud de las reivindicaciones adjuntas.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Un compuesto que es (-)-halofenato, o ácido (-)-halofénico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, sustancialmente libre de su enantiómero (+), para su uso en el tratamiento de un brote de gota o para reducir el número, la frecuencia, la duración o la intensidad, de los brotes de gota experimentados por un sujeto durante el inicio o el mantenimiento de la terapia para reducir el ácido úrico.
2. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 1 que es para tratar un brote de gota.
- 10 3. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 1 que es para reducir el número, la frecuencia, la duración o la intensidad de los brotes de gota.
4. El compuesto para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 en donde el compuesto es (-)-halofenato.
- 15 5. El compuesto para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 en donde el compuesto es ácido (-)-halofénico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 20 6. El compuesto para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 en donde el compuesto se administra por vía oral.
7. El compuesto para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 en donde la cantidad del compuesto es eficaz para la dosis de una vez al día.
- 25 8. El compuesto para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 en donde el compuesto se administra de 100 a 1000 mg/día, preferentemente a 400, 600, 800 o 1000 mg/día.
9. El compuesto para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 en donde el compuesto se administra durante cuatro semanas o más.
- 30 10. El compuesto para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 en donde el sujeto es aquel que está siendo tratado o que requiere tratamiento con un agente de profilaxis del brote o un agente de tratamiento del dolor.
- 35 11. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 10 en el que el agente de profilaxis del brote o el agente de tratamiento del dolor es la colchicina.
12. El compuesto para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 en donde también se administra al sujeto un agente reductor de urato que es un inhibidor de la xantina oxidasa, un inhibidor de la producción de ácido úrico, un agente uricosúrico o una uricasa.
- 40 13. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 12 en donde el agente reductor de urato es alopurinol o febuxostat.
- 45 14. El compuesto para su uso de acuerdo con las reivindicaciones 12 o 13 en donde el agente reductor de urato es febuxostat.
- 50 15. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 12 en donde el agente reductor de urato es probenecid, benzbromarona, o sulfinpirazona.

Figura 1

Concentración plasmática valle (predosis) ($\mu\text{g/ml}$) de ácido (-)-halofénico en sujetos sanos después de la administración oral diaria de 400 mg de arhalofenato durante 30 días

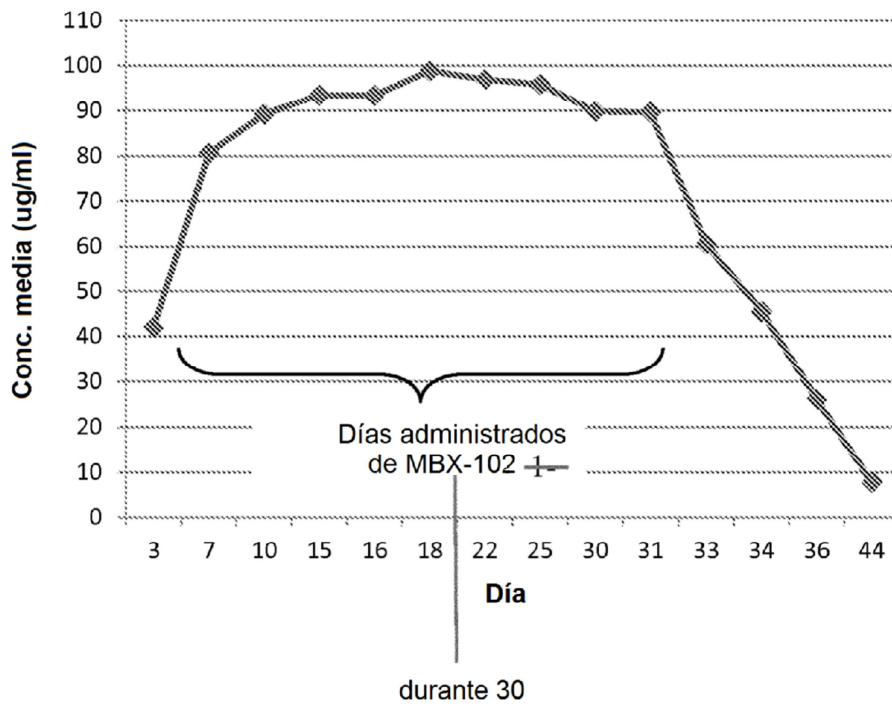


Figura 2

Media \pm DE de concentraciones plasmáticas de ácido (-)-halofénico después de la administración oral diaria de 400 mg de arhalofenato a sujetos sanos

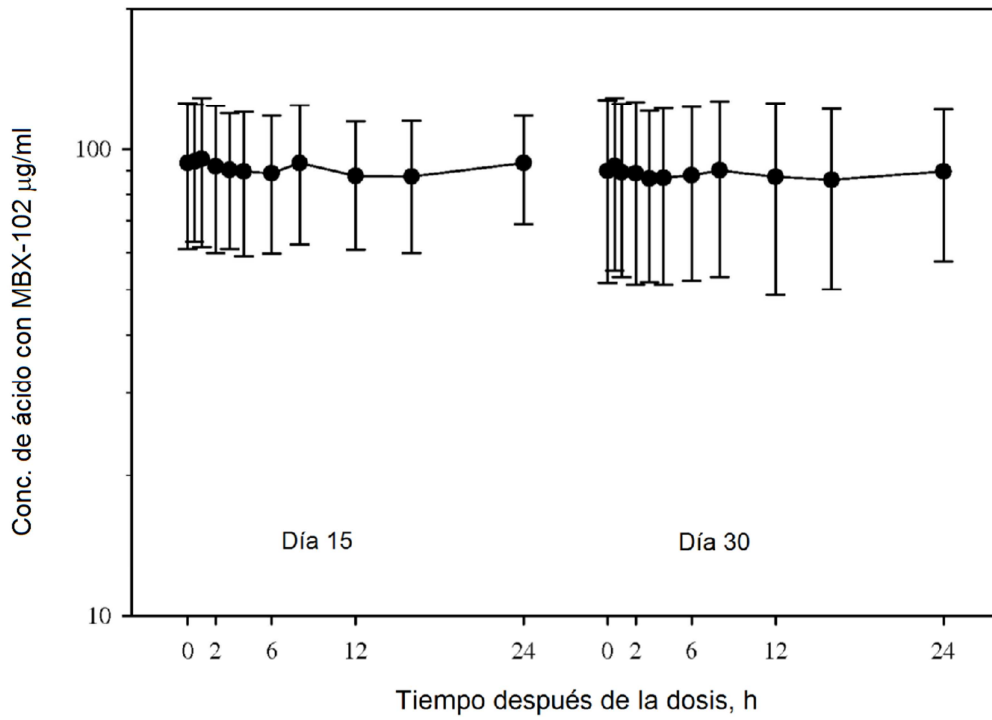


Figura 3

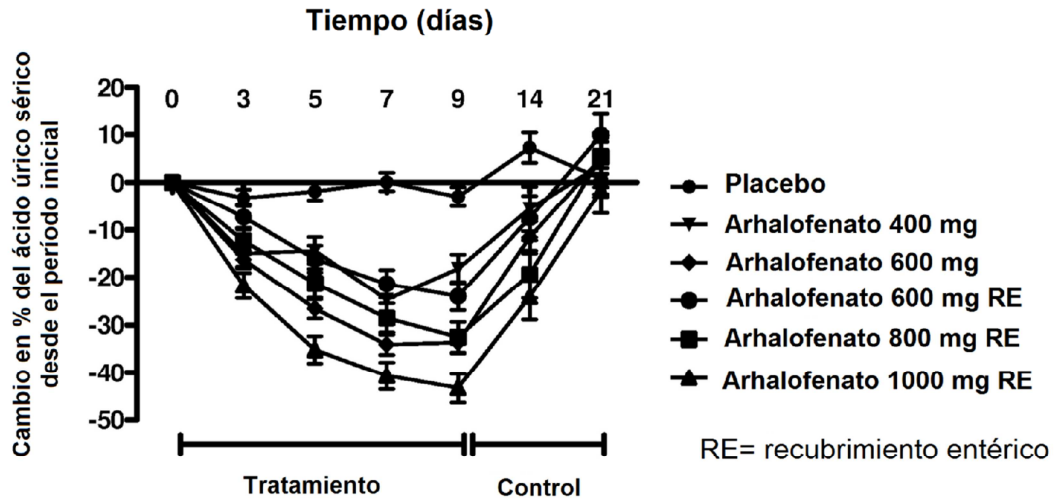


Figura 4

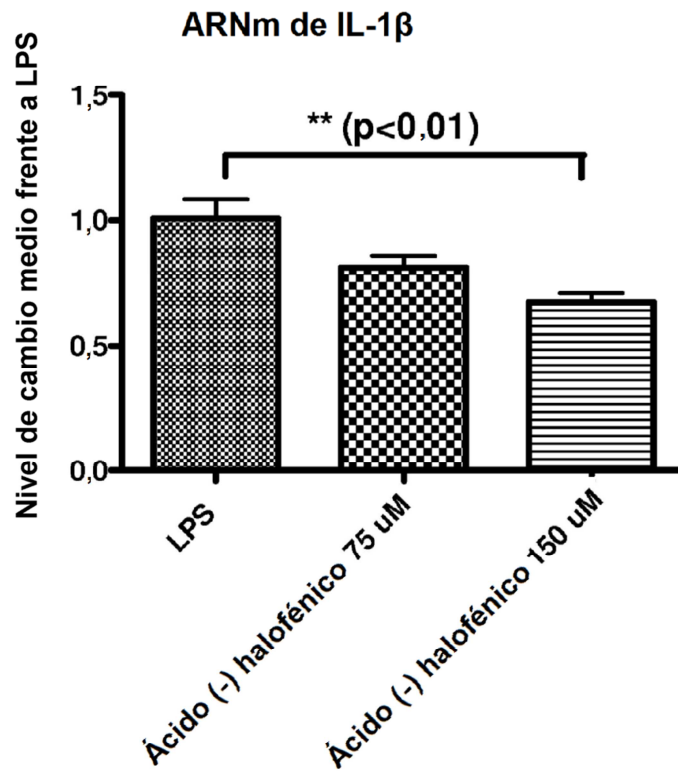


Figura 5

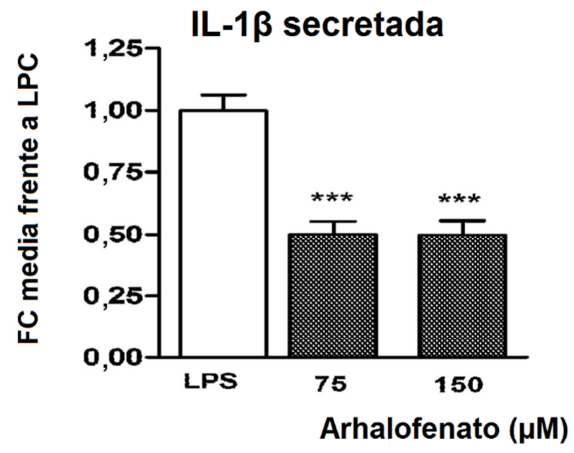


Figura 6

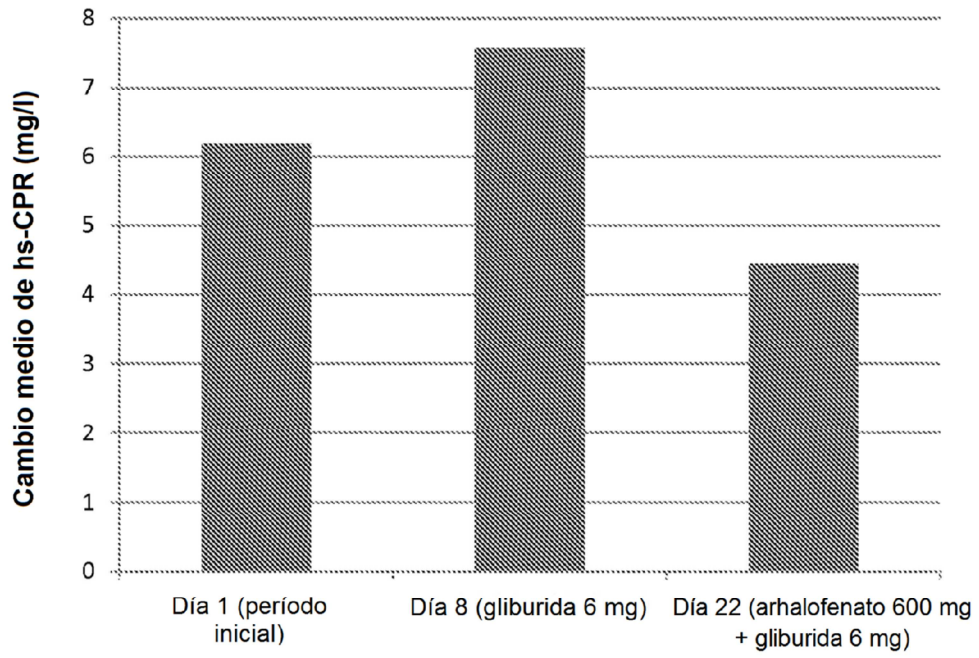


Figura 7

