(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 998 786**

(51) Int. Cl.:

A61K 31/454 (2006.01)
A61K 31/4995 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01)
A61K 9/48 (2006.01)
A61P 17/02 (2006.01)
A61P 17/10 (2006.01)
A61P 17/00 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **09.01.2020 PCT/IB2020/050131**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **16.07.2020 WO20144604**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.01.2020 E 20701236 (0)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.08.2024 EP 3908279**

(54) Título: **Inhibidor de LTA4H para el tratamiento o prevención de la hidrosadenitis supurativa**

(30) Prioridad:

11.01.2019 EP 19151459
06.09.2019 US 201962896923 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
21.02.2025

(73) Titular/es:

NOVARTIS AG (100.00%)
Lichtstrasse 35
4056 Basel, CH

(72) Inventor/es:

LOESCHE, CHRISTIAN;
PENNO, CARLOS;
ROEHN, TILL y
WIECZOREK, GRAZYNA

(74) Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

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

Inhibidor de LTA4H para el tratamiento o prevención de la hidrosadenitis supurativa

Campo de la invención

La presente divulgación se refiere a un inhibidor de la leucotrieno A4··hidrolasa (LTA4H) para su uso en el tratamiento de la hidrosadenitis supurativa (HS). Las realizaciones de la invención son como se define en las reivindicaciones.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

La hidrosadenitis supurativa (HS) (también denominada acné inversa o enfermedad de Verneuil) es una enfermedad inflamatoria crónica, recurrente, caracterizada por nódulos en posición profunda, trayectos fistulosos y abscesos que dan lugar a fibrosis en las regiones axilares, inguinales, del pliegue mamario y anogenitales. (Revuz y Jemec (2016) Dermatol Clin 34:1-5; Jemec GB. (2012) N Engl J Med 366:158-64). Se asocia con dolor y comorbilidades sustanciales, que incluyen trastornos metabólicos, psiquiátricos y autoinmunitarios, así como un mayor riesgo de cáncer de piel. (Revuz (2016); Shlyankevich *et al.* (2014) J Am Acad Dermatol 71:1144-50; Kohorst *et al.* (2015) J Am Acad Dermatol 73:S27-35; Wolkenstein *et al.* (2007) J Am Acad Dermatol 56:621-3).

Las tasas de prevalencia publicadas de HS varían de <1 % a un 4 % de la población. [Shlyankevich *et al.* (2014); Cosmatos *et al.* (2013) J Am Acad Dermatol 68:412-9; Davis *et al.* (2015) Skin Appendage Disord 1:65-73; Revuz *et al.* (2008) J Am Acad Dermatol 59:596-601; McMillan K. (2014) Am J Epidemiol 179:1477-83; Garg *et al.* (2017) J Am Acad Dermatol, 77(1):118-122; Jemec *et al.* (1996) J Am Acad Dermatol 35:191-4]. Sin embargo, la verdadera prevalencia es difícil de determinar debido a que la HS está poco diagnosticada y las estimaciones fluctúan con el diseño del estudio, la población y la ubicación geográfica. [Miller *et al.* (2016) Dermatol Clin 34:7-16]. Aunque los Institutos Nacionales de Salud (NIH, por sus siglas en inglés) no clasifican la HS como una enfermedad rara, los expertos en general consideran que la prevalencia de la enfermedad es <1 % de la población de los Estados Unidos (EE. UU.). [Cosmatos *et al.* (2013); Genetic and Rare Diseases Information Center. National Institutes of Health. Hidradenitis suppurativa. Disponible en: //rarediseases.info.nih.gov/diseases/6658/hidradenitis-suppurativa. Consultado el 20 de marzo de 2017; Gulliver *et al.* (2016) Rev endocr Metab Disord 17:343-51; Garg *et al.* 2007].

El tratamiento actual de HS consiste en antibióticos tópicos y/o sistémicos, intervenciones hormonales, retinoides y, en casos seleccionados, inmunosupresores, agentes biológicos tales como el anticuerpo monoclonal inhibidor del factor de necrosis tumoral [TNF] adalimumab, el único fármaco aprobado para la HS y a menudo como el último recurso antes de la intervención quirúrgica. [Gulliver *et al.* (2016); Zouboulis *et al.* (2015) J Eur Acad Dermatol Venereol 29:619-4414-16; Kimball *et al.* (2016) N Engl J Med 375:422-34]. Ya que las lesiones son dolorosas, los pacientes necesitan muy a menudo analgésicos y tratamiento del dolor.

Sin embargo, el control de los síntomas y la resolución de las lesiones no son uniformes entre los tratamientos y se carece de resultados de ensayos clínicos controlados aleatorizados que proporcionen datos basados en la evidencia para la mayoría de los tratamientos y solo está aprobado adalimumab. Aunque la terapia con antibióticos se utiliza para el tratamiento a largo plazo durante meses e incluso años, la terapia con antibióticos puede, por lo tanto, dar como resultado una reaparición de resistencia antibacteriana. El tratamiento oral con retinoides plantea problemas de teratogenicidad en una población que es sexualmente activa y en su mayoría femenina. Además, la eficacia de fármacos inflamatorios, tales como dapsona, fumaratos y ciclosporina, se basa en estudios de casos pequeños con resultados variables y estas moléculas no se utilizan sistemáticamente. Debido a estos resultados desiguales y a la gravedad de la enfermedad de HS, los pacientes con HS utilizan la atención médica en entornos muy costosos (p. ej., departamento de urgencias y asistencia hospitalaria) con mayor frecuencia que los pacientes con otras afecciones inflamatorias crónicas de la piel. (Khalsa *et al.* (2016) J Am Acad Dermatol 73:609-14; Kirby *et al.* (2014) JAMA Dermatol 150:937-44). Debido a que no existe cura médica para la HS, y la enfermedad es física y psicológicamente debilitante, existe una clara necesidad no satisfecha de proporcionar tratamientos seguros y eficaces a largo plazo para los pacientes con HS, en particular tratamientos orales.

El documento WO 2018/107158 divulga derivados de monoamina como inhibidores de la leucotrieno A4··hidrolasa (LTA4H) y su uso en el tratamiento de trastornos inflamatorios, siendo uno de dichos trastornos la hidrosadenitis supurativa. El documento WO 2018/107158 1 no divulga el ácido (*S*)-3-amino-4-(5-(4-((5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)oxi)fenil)-2*H*-tetrazol-2-il)butanoico.

El documento WO 2018/107167 divulga aminas laterales y derivados como inhibidores de la leucotrieno A4··hidrolasa y su uso en el tratamiento de trastornos inflamatorios, siendo uno de dichos trastornos la hidrosadenitis supurativa. El documento WO 2018/107167 no divulga el ácido (*S*)-3-amino-4-(5-(4-((5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)oxi)fenil)-2*H*-tetrazol-2-il)butanoico.

El documento WO 2015/092740 divulga derivados de ácido heteroarilbutanoico como inhibidores de la leucotrieno A4··hidrolasa y su uso en el tratamiento de enfermedades mediadas por LTA4H tales como alergia, enfermedades pulmonares, fibróticas, inflamatorias y cardiovasculares. El documento WO 2015/092740 divulga el ácido (*S*)-3-amino-4-(5-(4-((5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)oxi)fenil)-2*H*-tetrazol-2-il)butanoico como un ejemplo de un inhibidor de no divulga la hidrosadenitis supurativa.

Ninguno de los documentos WO 2018/107158, WO 2018/107167 o WO 2015/092740 divulga el ácido (*S*)-3-amino-4-(5-(4-((5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)oxi)fenil)-2*H*-tetrazol-2-il)butanoico para su uso en el tratamiento o prevención de la hidrosadenitis supurativa.

SUMARIO DE LA INVENCIÓN

Aunque la patogénesis de HS aún no se comprende completamente, esta enfermedad crónica de la piel se caracteriza por un elevado número de neutrófilos y macrófagos en las lesiones de HS inflamadas. Los neutrófilos y macrófagos parecen ser impulsores cruciales del patomecanismo de la hidrosadenitis supurativa [Shah *et al.* (2017), «The critical role of macrophages in the pathogenesis of hidradenitis suppurativa». Inflamm. Res. 66(11): 931-945; [Lima *et al.* (2016), «Keratinocytes and neutrophils are important sources of proinflammatory molecules in hidradenitis suppurativa». Br. J. Dermatol. 174: 514-21; los neutrófilos y macrófagos son los principales productores y células diana del mediador lipídico inflamatorio leucotrieno B4 (LTB4) y el mediador prorresolución antiinflamatorio lipoxina A4 (LXA4) (Serhan *et al*. 2008, «Resolving inflammation: dual anti-inflammatory and pro-resolution lipid mediators». Nat. Rev. Immunol. págs. 349-61). El mediador lipídico proinflamatorio LTB4 es una de las moléculas quimiotácticas más potentes para neutrófilos y monocitos y puede estimular y activar tanto neutrófilos como macrófagos [Marc Peters-Golden y William R Henderson (2007) «Leukotrienes», N Engl J Med 357:1841-1854]. La aplicación de LTB4 a piel sana provoca la afluencia de neutrófilos IL-17+, involucrados en el patomecanismo de HS [Lima *et al*. (2016), «Keratinocytes and neutrophils are important sources of proinflammatory molecules in hidradenitis suppurativa». Br. J. Dermatol. 174: 514-21.], formación de abscesos neutrofílicos e hiperproliferación de queratinocitos.

[Hendriks *et al*. (2014) «Cutaneous application of leukotriene B4 as an in vivo model of psoriasis-like skin inflammation: an immunohistological study), Skin Pharmacol Physiol 27 (3):120-6. La relevancia de LTB4 se demostró clínicamente en el acné inflamatorio de patología cutánea relacionado (Zouboulis *et al*. 2003, «A new concept for acne therapy: a pilot study with zileuton, an oral 5-lipoxygenase inhibitor. Arch Dermatol» págs. 668-70).

El análisis interno de biopsias de HS mediante lipidómica ha revelado una fuerte elevación del mediador lipídico LTB4 en la piel lesionada de pacientes con HS en comparación con la piel sana. Además, los leucocitos en las lesiones fueron predominantes y revelaron una fuerte expresión de la 5-lipoxigenasa y ubicación intracelular de esta enzima en la membrana perinuclear, un signo inequívoco de activación de la ruta de la 5-lipoxigenasa, lo que conduce a producción de LTB4. (Christmas *et al*. 1999, «Differential localization of 5- and 15- lipoxygenases to the nuclear envelope in RAW macrophages». J. Biol. Chem. p. 25594-8). El análisis transcriptómico de lesiones reveló sobreexpresión de los genes de la ruta de la 5-lipoxigenasa ALOX5 y LTA4H, las dos enzimas responsables de la biosíntesis de LTB4 a partir del ácido araquidónico [Marc Peters-Golden y William R Henderson (2007) «Leukotrienes», N Engl J Med 357:1841-1854]. La inhibición de la enzima final y limitante de la velocidad LTA4H de la ruta de la 5-lipoxigenasa puede prevenir la biosíntesis de LTB4 proinflamatoria pero mantener o incluso elevar la biosíntesis de LXA4 antiinflamatoria. Además, el aumento de LXA4 puede tener un impacto en la fibrosis además del efecto antiinflamatorio del fármaco (Börgeson *et al.* 2011, «Lipoxin A4 and benzo-lipoxin A4 attenuate experimental renal fibrosis». FASEB J. págs. 2967-79).

Los compuestos descritos en la invención inhiben LTA4H y de este modo previenen la biosíntesis del leucotrieno proinflamatorio B4 (LTB4) pero aumentan la generación de lipoxina A4 (LXA4) antiinflamatoria que potencia la resolución. Se sabe que ambos mediadores lipídicos desempeñan una función importante en la organización de la inflamación neutrofílica. La inhibición de LTA4H representa un mecanismo relevante para el tratamiento de afecciones inflamatorias impulsadas por neutrófilos.

Por lo tanto, el objetivo de la presente invención es proporcionar ácido (*S*)-3-amino-4-(5-(4-((5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)oxi)fenil)-2*H*-tetrazol-2-il)butanoico o una sal farmacéuticamente aceptable de este o una forma cristalina del ácido (*S*)-3-amino-4-(5-((4-((5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)oxi)fenil)-2*H*-tetrazol-2-il)butanoico en su forma libre; para su uso en el tratamiento o prevención de HS, en un paciente que necesite dicho tratamiento o prevención.

La invención se refiere además a combinaciones de ácido (*S*)-3-amino-4-(5-(4-((5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)oxi)fenil)-2*H*-tetrazol-2-il)butanoico, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, o una forma cristalina del ácido (*S*)-3-amino-4-(5-(4-((5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)oxi)fenil)-2*H*-tetrazol-2-il)butanoico en su forma libre; con

uno o más agentes terapéuticos, para su uso en el tratamiento o prevención de HS, en un paciente que necesite dicho tratamiento o prevención.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

La **Figura 1** proporciona un espectro de DRXP ilustrativo para la forma cristalina del ácido (*S*)-3-amino-4-(5-(4-((5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)oxi)fenil)-2*H*-tetrazol-2-il)butanoico en su forma libre, denominada en el presente documento Forma B, que muestra grados 20 (2-theta) en el eje X e intensidad relativa en el eje Y.

La **Figura 2** proporciona una CDB ilustrativa para la forma libre del ácido (*S*)-3-amino-4-(5-(4-((5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)oxi)fenil)-2*H*-tetrazol-2-il)butanoico, denominada en el presente documento Forma B.

La **Figura 3** proporciona un ATG ilustrativo para la forma libre del ácido (*S*)-3-amino-4-(5-(4-((5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)oxi)fenil)-2*H*-tetrazol-2-il)butanoico, denominada en el presente documento Forma B.

También se proporcionan listas más detalladas de los picos de DRXP para cada forma B en la Tabla 1 a continuación, en la que también se proporciona el % de intensidad relativa ($I/I_0 \times 100$). Se debe entender que en el espectro o patrón de difracción de rayos X de polvo hay una variabilidad intrínseca en los valores medidos en grados 20 (°2θ) como resultado de, por ejemplo, la variación del instrumento (incluidas las diferencias entre instrumentos). Como tal, se debe entender que hay una variabilidad de hasta ± 0,2 °2θ en las medidas de los picos de DRXP y aún así tales valores de los picos se siguen considerando representativos de una forma en estado sólido particular de los materiales cristalinos descritos en el presente documento. También se debe entender que otros valores medidos de los experimentos de DRXP y experimentos de CDB/ATG, tales como intensidad relativa y contenido de agua, pueden variar como resultado de, por ejemplo, la preparación de la muestra y/o condiciones de almacenamiento y/o ambientales, y aún así los valores medidos se siguen considerando representativos de una forma en estado sólido particular de los materiales cristalinos descritos en el presente documento.

La **Figura 4** proporciona el análisis de lesiones de pacientes con HS mediante inmunohistoquímica aplicando la tinción con H-E.

La **Figura 5** proporciona un análisis inmunohistoquímico de bioespías de piel lesionada por HS.

Figura 6 Una microfotografía representativa que ilustra 5-lipoxigenasa ubicada en la membrana nuclear en células gigantes multinucleadas CD68+.

La **Figura 7** proporciona un análisis LC-MS/MS de lípidos de biopsias de piel con HS y piel de voluntarios sanos del contenido de LTB4.

La **Figura 8** proporciona un análisis LC-MS/MS de lípidos de biopsias de piel con HS y piel de voluntarios sanos del contenido de 5-HETE.

La **Figura 9** proporciona un análisis transcriptómico de biopsias de piel con HS frente a biopsias de piel sana.

Figura 10 El compuesto del Ejemplo 1 suprime la biosíntesis de LTB4 proinflamatorio en biopsias de piel de pacientes con HS, según se mide por LC-MS/MS.

Figura 11 El ácido (*S*)-3-amino-4-(5-(4-(4-clorofenoxi)fenil)-2*H*-tetrazol-2-il)butanoico suprime la biosíntesis de LTB4 proinflamatorio en biopsias de piel de pacientes con HS según se mide por LC-MS/MS.

Figura 12: Inhibición de la liberación de LTB4 a partir de sangre estimulada *ex vivo* en ratones tratados con 3 mg/kg o 10 mg/kg de ácido (*S*)-3-amino-4-(5-(4-(4-clorofenoxi)fenil)-2*H*-tetrazol-2-il)butanoico (Compuesto 2).

Figura 13: Perfiles de concentración plasmática media frente al tiempo tras una única administración oral de ácido (*S*)-3-amino-4-(5-(4-((5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)oxi)fenil)-2*H*-tetrazol-2-il)butanoico (compuesto del Ejemplo 1) a diferentes dosis.

Figura 14: Perfil de concentración plasmática media frente al tiempo tras la administración oral múltiple de ácido (*S*)-3-amino-4-(5-(4-((5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)oxi)fenil)-2*H*-tetrazol-2-il)butanoico (compuesto del Ejemplo 1) a diferentes dosis (Figura 14a: Día 1; Figura 14b: Día 12).

Figura 15: Concentración de LTB4 en sangre estimulada *ex vivo* después de la administración oral de ácido (*S*)-3-amino-4-(5-(4-((5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)oxi)fenil)-2*H*-tetrazol-2-il)butanoico (compuesto del Ejemplo 1) a una concentración plasmática medida del compuesto del Ejemplo 1 en plasma (relación PK/PD).

Figura 16: Cambio de LTB4 desde el valor inicial (inhibición en sangre) después de la administración oral múltiple de ácido (*S*)-3-amino-4-(5-(4-((5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)oxi)fenil)-2*H*-tetrazol-2-il)butanoico (compuesto del Ejemplo 1) con diferentes dosis medido en diferentes momentos (días) desde la primera dosis.

Figura 17: Inhibición de LTB4 en piel y plasma después de la administración oral del ácido (*S*)-3-amino-4-(5-(4-((5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)oxi)fenil)-2*H*-tetrazol-2-il)butanoico (compuesto del Ejemplo 1).

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

La invención está definida por las reivindicaciones. Las referencias a métodos de tratamiento en esta descripción deben interpretarse como referencias a los compuestos, composiciones farmacéuticas y medicamentos de la presente invención para uso en un método de tratamiento del cuerpo humano (o animal) mediante terapia.

Tal como se utiliza en el presente documento, los términos «aproximadamente» y «sustancialmente» indican, con respecto a características tales como endotermas, pico endotérmico, exotermas, cambios respecto a condiciones de referencia, que sus valores pueden variar. Con referencia a las posiciones de los picos de difracción de rayos X, «aproximadamente» o «sustancialmente» significa que se tienen en cuenta la posición del pico típica y la variabilidad de intensidad. Por ejemplo, un experto en la técnica apreciará que las posiciones de los picos (2θ) presentarán cierta variabilidad entre diferentes aparatos, habitualmente de hasta 0,2°. Ocasionalmente, la variabilidad podría ser superior a 0,2° dependiendo de diferencias en la calibración de los aparatos. Además, un experto en la técnica apreciará que las intensidades relativas de los picos presentarán variabilidad entre diferentes aparatos, así como también variabilidad debida al grado de cristalinidad, la orientación preferida, la superficie de la muestra preparada y otros factores conocidos por los expertos en la técnica, y se deben interpretar únicamente como una medida cualitativa. Para la CDB, la variación en las temperaturas observadas dependerá de la tasa de cambio de temperatura, así como de la técnica de preparación de muestras y del instrumento particular empleado. Por lo tanto, los valores de endoterma/punto de fusión mostrados en el presente documento referidos a los termogramas de CDB/ATG pueden variar ± 5 °C (y aún así se consideran características de la forma cristalina particular descrita en el presente documento). Cuando se utiliza en el contexto de otras características, tales como, por ejemplo, el porcentaje en peso (% en peso), temperaturas de reacción, el término «aproximadamente» indica una varianza de ± 5 %.

Tal como se utiliza en el presente documento, «fase sustancialmente pura», cuando se utiliza en referencia a cualquier forma cristalina del compuesto de Fórmula I, se refiere a un compuesto que tiene una pureza de fase superior a aproximadamente un 90 % en peso, que incluye superior a aproximadamente un 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 y aproximadamente un 99 % en peso, y también que incluye igual a aproximadamente un 100 % en peso del compuesto de Fórmula (I), basándose en el peso del compuesto en forma anhidra. La expresión «puro en cuanto a la fase « o «pureza de fase» se refiere en el presente documento a la homogeneidad de fase con respecto a una forma en estado sólido particular del compuesto de Fórmula I y no implica necesariamente un grado elevado de pureza química si se carece de un enunciado expreso a ese respecto. La pureza de fase puede determinarse según métodos conocidos en la técnica, por ejemplo, utilizando DRXP para hacer análisis de fase cuantitativo utilizando uno o más enfoques conocidos en la técnica, por ejemplo, a través de un método estándar externo, comparaciones directas de las características de línea (pico) que se atribuyen a diferentes fases en un espectro particular, o a través de un método de patrón interno. Sin embargo, la cuantificación por DRXP de la pureza de fase se puede ver complicada por la presencia de material amorfo. En consecuencia, se incluyen otros métodos que pueden ser útiles para determinar la pureza de fase, por ejemplo, espectroscopía de RMN en estado sólido, espectroscopía Raman y/o infrarroja. Un experto en la técnica entenderá fácilmente estos métodos y cómo emplear estos métodos adicionales (o alternativos) para determinar la pureza de fase.

Tal como se utilizan en el presente documento, los términos «sal» o «sales» se refieren a una sal de adición de ácido o de adición de base de un compuesto para uso en el método de la invención. Las «sales» incluyen en particular «sales farmacéuticamente aceptables». La expresión «sales farmacéuticamente aceptables» se refiere a sales que conservan la eficacia biológica y las propiedades de los compuestos de esta invención y que normalmente no son indeseables desde un punto de vista biológico o de otro tipo. En muchos casos, los compuestos para uso en el método de la invención son capaces de formar sales de ácido y/o de base en virtud de la presencia de grupos amino y/o carboxilo o grupos similares a estos.

Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables se pueden formar con ácidos inorgánicos y ácidos orgánicos, p. ej., sales de acetato, aspartato, benzoato, besilato, bromuro/bromhidrato, bicarbonato/carbonato, bisulfato/sulfato, canforsulfonato, cloruro/clorhidrato, clorteofilonato, citrato, etanodisulfonato, fumarato, gluceptato, gluconato, glucuronato, hipurato, yodhidrato/yoduro, isetionato, lactato, lactobionato, laurilsulfato, malato, maleato, malonato, mandelato, mesilato, metilsulfato, naftoato, napsilato, nicotinato, nitrato, octadecanoato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, fosfato/hidrogenofosfato/dihidrogenofosfato, poligalacturonato, propionato, estearato, succinato, sulfosalicilato, tartrato, tosilato y trifluoroacetato.

Los ácidos inorgánicos a partir de los cuales se pueden obtener sales incluyen, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico y ácido fosfórico.

Los ácidos orgánicos a partir de los cuales se pueden obtener sales incluyen, por ejemplo, ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido toluenosulfónico y ácido sulfosalicílico. Las sales de adición de bases farmacéuticamente aceptables se pueden formar con bases inorgánicas y orgánicas.

Las bases inorgánicas a partir de las que se pueden obtener sales incluyen, por ejemplo, sales de amonio y metales de las columnas I a XII de la Tabla Periódica. En determinadas realizaciones, las sales se obtienen de sodio, potasio, amonio, calcio, magnesio, hierro, plata, zinc y cobre; las sales particularmente adecuadas incluyen sales de amonio, potasio, sodio, calcio y magnesio.

Las bases orgánicas a partir de las cuales se pueden obtener las sales incluyen, por ejemplo, aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas que incluyen aminas sustituidas de origen natural, aminas cíclicas y resinas de intercambio iónico básicas. Ciertas aminas orgánicas incluyen isopropilamina, benzatina, colinato, dietanolamina, dietilamina, lisina, meglumina, piperazina y trometamina.

Las sales farmacéuticamente aceptables para uso en la presente invención se pueden sintetizar a partir de un resto básico o ácido, mediante métodos químicos convencionales. Generalmente, tales sales se pueden preparar haciendo reaccionar formas de ácido libre de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base apropiada (tal como hidróxido, carbonato, bicarbonato de Na, Ca, Mg o K, o similares), o haciendo reaccionar formas de base libre de estos compuestos con una cantidad estequiométrica del ácido apropiado. Las reacciones de este tipo normalmente se llevan a cabo en agua o en un disolvente orgánico, o en una mezcla de los dos. Generalmente, siempre que sea posible, es deseable el uso de medios no acuosos como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol o acetonitrilo. Se pueden consultar listas de sales adecuadas adicionales, p. ej., en «Remington's Pharmaceutical Sciences», 20.ª ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., (1985); y en «Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use» de Stahl y Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Alemania, 2002).

También se pretende que cualquier fórmula proporcionada en el presente documento represente formas no marcadas, así como formas marcadas con isótopos de los compuestos. Los compuestos marcados con isótopos tienen estructuras representadas por las fórmulas proporcionadas en el presente documento, salvo por que se sustituyen uno o más átomos con un átomo que tiene una masa atómica o un número másico seleccionados. Los ejemplos de isótopos que se pueden incorporar en los compuestos (es decir, inhibidor de LTA4H como se describe en el presente documento) incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor y cloro, tales como ^{2}H, ^{3}H, ^{11}C, ^{13}C, ^{14}C, ^{15}N, ^{18}F ^{31}P, ^{32}P, ^{35}S, ^{36}Cl, ^{125}I, respectivamente. La invención incluye diversos compuestos marcados con isótopos tal como se definen en el presente documento, por ejemplo, aquellos en los que están presentes isótopos radiactivos tales como ^{3}H y ^{14}C, o aquellos en los que están presentes isótopos no radiactivos tales como ^{2}H y ^{13}C. Tales compuestos marcados con isótopos son útiles en estudios metabólicos (con ^{14}C), estudios cinéticos de reacción (con, por ejemplo, ^{2}H o ^{3}H), técnicas de detección o de formación de imágenes, tales como la tomografía por emisión de positrones (PET) o la tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT), incluidos ensayos de distribución en tejido de sustrato o fármaco, o en el tratamiento radiactivo de pacientes. En particular, un compuesto marcado o ^{18}F puede ser particularmente deseable para estudios de PET o SPECT. Los compuestos de formula (I) marcados con isótopos se pueden preparar generalmente mediante técnicas convencionales conocidas por los expertos en la técnica o mediante procesos análogos a los descritos en los Ejemplos y Preparaciones adjuntos usando reactivos marcados con isótopos apropiados en lugar del reactivo no marcado empleado previamente.

Además, la sustitución con isótopos más pesados, en particular, deuterio (es decir, ^{2}H o D) puede proporcionar determinadas ventajas terapéuticas como resultado de su mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, semivida *in vivo* más prolongada o necesidades posológicas reducidas o una mejora en el índice terapéutico. Se entiende que el deuterio en este contexto se considera un sustituyente de un compuesto de fórmula (I). La concentración de un isótopo más pesado de este tipo, específicamente el deuterio, se puede definir mediante el factor de enriquecimiento isotópico. Tal como se utiliza en el presente documento, la expresión «factor de enriquecimiento

isotópico» se refiere a la relación entre la abundancia isotópica y la abundancia natural de un isótopo especificado. Si un sustituyente en un compuesto de esta invención se denomina deuterio, tal compuesto tendrá un factor de enriquecimiento isotópico para cada átomo de deuterio designado de al menos 3500 (52,5 % de incorporación de deuterio en cada átomo de deuterio designado), al menos 4000 (60 % de incorporación de deuterio), al menos 4500 (67,5 % de incorporación de deuterio), al menos 5000 (75 % de incorporación de deuterio), al menos 5500 (82,5 % de incorporación de deuterio), al menos 6000 (90 % de incorporación de deuterio), al menos 6333,3 (95 % de incorporación de deuterio), al menos 6466,7 (97 % de incorporación de deuterio), al menos 6600 (99 % de incorporación de deuterio) o al menos 6633,3 (99,5 % de incorporación de deuterio).

Los solvatos farmacéuticamente aceptables para uso en el método de la invención incluyen aquellos en donde el disolvente de cristalización puede estar sustituido con isótopos, p. ej., D_2O, d_6-acetona, d_6-DMSO.

Los compuestos para uso en el método de la invención, es decir, los compuestos de fórmula (I) que contienen grupos capaces de actuar como donantes y/o aceptores de puentes de hidrógeno, pueden ser capaces de formar cocristales con formadores de cocristales adecuados. Estos cocristales se pueden preparar a partir de compuestos de fórmula (I) mediante procesos conocidos de formación de cocristales. Los procesos de este tipo incluyen triturar, calentar, cosublimar, cofundir o poner en contacto en solución compuestos de fórmula (I) con el formador de cocristales en condiciones de cristalización y aislar los cocristales formados de esta manera. Los formadores de cocristales adecuados incluyen los descritos en el documento WO 2004/078163. Por lo tanto, la invención proporciona, además, cocristales que comprenden un compuesto de fórmula (I) para uso en el método de la invención.

Tal como se utiliza en el presente documento, el término «administrar» en relación con un compuesto, p. ej., un inhibidor de LTA4H (p. ej., ácido (*S*)-3-amino-4-(5-(4-((5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)oxi)fenil)-2*H*-tetrazol-2-il)butanoico, o una sal farmacéuticamente aceptable de este; o forma cristalina del ácido (*S*)-3-amino-4-(5-(4-((5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)oxi)fenil)-27-tetrazol-2-il)butanoico en su forma libre), u otro agente, se utiliza para referirse al suministro de ese compuesto a un paciente por cualquier ruta.

Tal como se utiliza en el presente documento, la expresión «portador farmacéuticamente aceptable» incluye todos y cada uno de los disolventes, medios de dispersión, recubrimientos, tensioactivos, antioxidantes, conservantes (p. ej., agentes antibacterianos, agentes antifúngicos), agentes isotónicos, agentes que retrasan la absorción, sales, conservantes, estabilizantes farmacológicos, aglutinantes, excipientes, agentes disgregantes, lubricantes, agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, colorantes y combinaciones de estos, tal como sabrían los expertos en la técnica (véase, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18.ª ed. Mack Printing Company, 1990, págs. 1289-1329). Excepto en la medida en que cualquier transportador convencional sea incompatible con el principio activo, se contempla su uso en las composiciones terapéuticas o farmacéuticas.

El término «una cantidad terapéuticamente eficaz» de un compuesto para uso en el método de la invención se refiere a una cantidad de dicho compuesto que provocará la respuesta biológica o médica de un sujeto, por ejemplo, la reducción o inhibición de una enzima o una actividad proteica, o mejorará síntomas de HS, mitigará afecciones de HS, ralentizará o retrasará el avance de HS, o prevendrá HS. En una realización no limitante, la expresión «una cantidad terapéuticamente eficaz» se refiere a la cantidad del compuesto que, cuando se administra a un sujeto, es eficaz para (1) aliviar, inhibir, prevenir y/o mejorar, al menos parcialmente, la afección de HS. En otra realización no limitante, la expresión «una cantidad terapéuticamente eficaz» se refiere a la cantidad del compuesto que, cuando se administra a una célula, o a un tejido, o a un material biológico no celular, o un medio, es eficaz para reducir o inhibir, al menos parcialmente, la actividad de LTA4H; o reducir o inhibir la expresión de LTA4H parcial o completamente.

Tal como se utiliza en el presente documento, el término «sujeto» se refiere a un animal. Habitualmente, el animal es un mamífero. Un sujeto también se refiere, por ejemplo, a primates (p. ej., seres humanos, hombres o mujeres), vacas, ovejas, cabras, caballos, perros, gatos, conejos, ratas, ratones, peces y pájaros. En ciertas realizaciones, el sujeto es un primate. En otras realizaciones más, el sujeto es un ser humano. El término «sujeto» se utiliza indistintamente con «paciente» cuando se refiere a un ser humano.

Tal como se utiliza en el presente documento, la frase «población de pacientes» se usa para referirse a un grupo de pacientes. En algunas realizaciones de los métodos divulgados, el inhibidor de LTA4H (ácido (*S*)-3-amino-4-(5-(4-((5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)oxi)fenil)-2*H*-tetrazol-2-il)butanoico, o una sal farmacéuticamente aceptable de este; o una forma cristalina del ácido (*S*)-3-amino-4-(5-(4-((5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)oxi)fenil)-2*H*-tetrazol-2-il)butanoico en su forma libre) se utiliza para tratar una población de pacientes con HS.

Tal como se utilizan en el presente documento, las frases «no se ha tratado previamente con un tratamiento sistémico para HS» y «sin tratamiento previo» se refieren a un paciente con HS en el que la HS no ha recibido tratamiento previamente con un agente sistémico, p. ej., metotrexato, ciclosporina o con un agente biológico (tal como agentes bloqueantes de IL-12 e IL-23 tales como ustekinumab y guselkumab o con inhibidores de TNF-alfa

tales como Infliximab o con un agente bloqueante de IL-17 tal como secukinumab, ixekizumab y brodizumab) para HS. Los agentes sistémicos (es decir, agentes administrados por vía oral, por inyección) difieren de los agentes locales (p. ej., tópicos y fototerapia) en que los agentes sistémicos tienen un efecto sistémico (todo el cuerpo) cuando se suministran a un paciente. En algunas realizaciones de los métodos, pautas, usos, kits y composiciones farmacéuticas que se divulgan, el paciente no ha recibido previamente un tratamiento sistémico para AR.

Tal como se usa en la presente, la frase «ha recibido tratamiento previamente con un agente sistémico para HS» se usa para referirse a un paciente que se ha sometido previamente a tratamiento para HS usando un agente sistémico. Tales pacientes incluyen aquellos tratados previamente con agentes biológicos, tales como agentes bloqueantes de IL-12 e IL-23, tales como ustekinumab y guselkumab o con inhibidores de TNF-alfa, tales como Infliximab, o con un agente bloqueante de IL-17, tal como secukinumab, ixekizumab y brodalumab, y aquellos tratados previamente con agentes no biológicos, tales como con un inmunosupresor o inmunomoduladores (p. ej., ciclosporina, metotrexato y ciclofosfamida) sistémicos, con tratamiento sistémico que incluye retinoides (tales como isotretinoína), dapsona, metformina y tratamiento oral con zinc. En algunas realizaciones de la divulgación, al paciente se le ha administrado previamente un agente sistémico para HS. En algunas realizaciones, al paciente se le ha administrado previamente un agente sistémico para HS (p. ej., metotrexato, ciclosporina), pero al paciente no se le ha administrado previamente un fármaco biológico sistémico (es decir, un fármaco producido por un organismo vivo, p. ej., anticuerpos, señuelos del receptor) para HS (p. ej., secukinumab, ustekinumab, ixekizumab, brodalumab, inhibidores de TNF alfa (etanercept, adalimumab, remicade). En este caso, se hace referencia al paciente como «sin tratamiento biológico previo». En alguna realización, el paciente no ha recibido tratamiento biológico previo.

Tal como se utiliza en el presente documento, «seleccionar» y «seleccionado», en referencia a un paciente, se utiliza para indicar que un paciente particular se elige específicamente de un grupo más grande de pacientes basándose en (o debido a) que el paciente particular tiene un criterio predeterminado. De manera similar, «tratar selectivamente» se refiere a proporciona tratamiento a un paciente que padece una enfermedad particular, donde el paciente se elige específicamente de un grupo más grande de pacientes basándose en que el paciente particular tiene un criterio predeterminado. Asimismo, «administrar selectivamente» se refiere a administrar un fármaco a un paciente que se elige específicamente de un grupo más grande de pacientes basándose en (debido a) que el paciente particular tiene un criterio predeterminado. Selección, tratamiento selectivo y administración selectiva, se refieren a que a un paciente se le suministra una terapia personalizada basándose en los antecedentes personales del paciente (p. ej., intervenciones terapéuticas anteriores, p. ej., tratamiento previo con agentes biológicos), biología (p. ej., marcadores genéticos particulares) y/o manifestación (p. ej., que no cumple criterios de diagnóstico particulares), en lugar de recibir un régimen de tratamiento estándar basado únicamente en la pertenencia del paciente en un grupo más grande. Seleccionar, en referencia a un método de tratamiento utilizado en el presente documento, no se refiere al tratamiento fortuito de un paciente que tiene un criterio particular, en su lugar se refiere a la elección deliberada de administrar tratamiento a un paciente basándose en los antecedentes del paciente que tiene un criterio particular. Por lo tanto, el tratamiento/administración selectivos difieren del tratamiento/administración estándar, que suministra un fármaco particular a todos los pacientes que tienen una enfermedad particular, independientemente de sus antecedentes personales, manifestaciones de la enfermedad y/o biología. En algunas realizaciones, el paciente se selecciona para el tratamiento basándose en que padece HS.

Tal como se utiliza en el presente documento, el término «inhibir», «inhibición» o «que inhibe» se refiere a la reducción o supresión de una determinada afección, síntoma, trastorno o enfermedad, o una disminución significativa en la actividad inicial de una actividad o proceso biológicos.

Tal como se utilizan en el presente documento, las expresiones «tratar», «que trata» o «tratamiento» de cualquier enfermedad o trastorno se refiere, en una realización, a mejorar la enfermedad o el trastorno (es decir, ralentizar o detener o reducir el desarrollo o progresión de la enfermedad o al menos uno de los síntomas clínicos de esta). En otra realización, «tratar», «que trata» o «tratamiento» se refiere a aliviar o mejorar al menos un parámetro físico que incluye aquellos que pueden no ser perceptibles por el paciente. En aún otra realización, «tratar», «que trata» o «tratamiento» se refiere a modular la enfermedad o trastorno, ya sea físicamente (p. ej., estabilización de un síntoma perceptible), fisiológicamente (p. ej., estabilización de un parámetro físico) o ambos. Más específicamente, el término «tratar» la enfermedad de HS se refiere al tratamiento de lesiones inflamatorias en pacientes con HS (en número o calidad o reducción de su volumen y tamaño), y/o tratamiento de los abscesos y nódulos inflamatorios y/o fístulas de drenaje en pacientes con HS, y/o disminución de la cantidad de deformación cicatricial y/o alivio de las limitaciones funcionales asociadas con la deformidad cicatricial. El tratamiento de la enfermedad de HS también se refiere a aliviar el dolor, la fatiga y/o el prurito asociados con la HS, reducir la liberación de pus y reducir el olor asociado con la liberación de pus y/o mejorar la calidad de vida y/o reducir la alteración laboral de los pacientes de HS.

Tal como se utiliza en el presente documento, el término «prevención» se refiere a retrasar la aparición o desarrollo o progresión de la enfermedad o trastorno. Más específicamente, el término «prevenir» la enfermedad de HS se

refiere a prevenir exacerbaciones de HS y/o aparición de nuevas lesiones; prevenir la deformidad cicatricial y prevenir las limitaciones funcionales asociadas con la deformidad cicatricial y/o, en particular, prevenir las intervenciones quirúrgicas para HS.

Tal como se utiliza en el presente documento, un sujeto «necesita» un tratamiento si dicho sujeto se beneficiaría desde un punto de vista biológico, médico o en calidad de vida de dicho tratamiento.

Tal como se utiliza en el presente documento, se debe entender que el término «un», «uno/a», «el/la» y términos similares utilizados en el contexto de la presente invención (especialmente en el contexto de las reivindicaciones) abarcan tanto el singular como el plural a menos que se indique lo contrario en el presente documento o el contexto lo contradiga claramente.

Además, los compuestos para uso de acuerdo con la invención, incluidas sus sales, también pueden obtenerse en forma de sus hidratos, o pueden incluir otros disolventes utilizados para su cristalización. Los compuestos para uso de acuerdo con la invención pueden, por diseño, formar solvatos con disolventes farmacéuticamente aceptables (incluida el agua); por lo tanto, se pretende que la invención abarque el uso de compuestos como se describen en el presente documento, formas tanto solvatadas como no solvatadas. El término «solvato» se refiere a un complejo molecular de un compuesto para uso en el método de la invención (incluidas sales farmacéuticamente aceptables de este) con una o más moléculas de disolvente. Dichas moléculas de disolvente son aquellas utilizadas comúnmente en la técnica farmacéutica, de las que se tiene constancia que son inocuas para el receptor, p. ej., agua y etanol. El término «hidrato» se refiere al complejo donde la molécula de disolvente es agua.

Los compuestos para uso de acuerdo con la presente invención incluyen sales, hidratos, solvatos y polimorfos de estos.

Inhibidores de LTA4H

En una realización uno, la presente invención se refiere a un inhibidor de LTA4H que es el ácido (*S*)-3-amino-4-(5-(4-((5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)oxi)fenil)-2*H*-tetrazol-2-il)butanoico, o una sal farmacéuticamente aceptable de este; o una forma cristalina del ácido (*S*)-3-amino-4-(5-(4-((5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)oxi)fenil)-2*H*-tetrazol-2-il)butanoico en su forma libre, para uso en el tratamiento o prevención de la hidrosadenitis supurativa.

La invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) en donde el compuesto es el ácido (*S*)-3-amino-4-(5-(4-((5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)oxi)fenil)-2*H*-tetrazol-2-il)butanoico; o una sal farmacéuticamente aceptable de este, para su uso en el tratamiento o la prevención de la hidrosadenitis supurativa.

También se describe un compuesto que es el ácido (*S*)-3-amino-4-(5-(4-(4-clorofenoxi)fenil)-2*H*-tetrazol-2-il)butanoico (Ejemplo 2); o una sal farmacéuticamente aceptable de este, para su uso en el tratamiento o la prevención de la hidrosadenitis supurativa.

En una realización, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) en donde el compuesto es una forma cristalina del ácido (*S*)-3-amino-4-(5-(4-((5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)oxi)fenil)-2*H*-tetrazol-2-il)butanoico en su forma libre (es decir, una forma no salina para uso en el tratamiento o la prevención de la hidrosadenitis supurativa.

En otra realización, la invención se refiere a una forma cristalina del ácido (*S*)-3-amino-4-(5-(4-((5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)oxi)fenil)-2*H*-tetrazol-2-il)butanoico en su forma libre, para uso en el tratamiento o la prevención de la hidrosadenitis supurativa, en donde dicha forma cristalina se caracteriza por al menos una de las siguientes características:

(i) un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende picos representativos en términos de 2θ a 22,6 ± 0,2 °2θ, 24,1 ± 0,2 °2θ y 26,3 ± 0,2 °2θ, medido a una temperatura de aproximadamente 25 °C y una longitud de onda de rayos X, λ, de 1,5418 Å;

(ii) un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende cuatro o más valores 20 seleccionados del grupo que consiste en 11,3 ± 0,2 °2Θ, 12,8 ± 0,2 °2Θ, 15,2 ± 0,2 °2θ, 19,7 ± 0,2 °2Θ, 20,0 ± 0,2 °2Θ, 20,3 ± 0,2 °2Θ, 21,0 ± 0,2 °2Θ, 22,6 ± 0,2 °2Θ, 24,1 ± 0,2 °2Θ, 24,4 ± 0,2 °2Θ, 25,1 ± 0,2 °2Θ, 26,3 ± 0,2 °2Θ, 28,5 ± 0,2 °2Θ y 30,0 ± 0,2 °2Θ, medido a una temperatura de aproximadamente 25 °C y una longitud de onda de rayos X, λ, de 1,5418 Å;

(iii) un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende cinco o más valores 2θ seleccionados del grupo que consiste en 11,3 ± 0,2 °2Θ, 12,8 ± 0,2 °2Θ, 15,2 ± 0,2 °2θ, 19,7 ± 0,2 °2Θ, 20,0 ± 0,2 °2Θ, 20,3 ± 0,2 °2Θ, 21,0 ± 0,2 °2Θ, 22,6 ± 0,2 °2Θ, 24,1 ± 0,2 °2Θ, 24,4 ± 0,2 °2Θ, 25,1 ± 0,2 °2Θ, 26,3 ± 0,2 °2Θ,

28,5 ± 0,2 °2Θ y 30,0 ± 0,2 °2Θ, medido a una temperatura de aproximadamente 25 °C y una longitud de onda de rayos X, λ, de 1,5418 Å;

(iv) un espectro de difracción de rayos X sustancialmente idéntico al espectro de difracción de rayos X de polvo mostrado en la FIG. 1;

(v) un termograma de calorimetría diferencial de barrido (CDB) sustancialmente idéntico al que se muestra en la FIG. 2; y

(vi) un diagrama de análisis termogravimétrico (ATG) sustancialmente idéntico al que se muestra en la FIG. 3.

La forma cristalina del ácido (*S*)-3-amino-4-(5-(4-((5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)oxi)fenil)-2*H*-tetrazol-2-il)butanoico en su forma libre se divulga en el documento WO 2020/026108.

Métodos de tratamiento y usos de inhibidores de LTA4H para HS

Los inhibidores de LTA4H divulgados (es decir, ácido (*S*)-3-amino-4-(5-(4-((5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)oxi)fenil)-2*H*-tetrazol-2-il)butanoico, o una sal farmacéuticamente aceptable de este; o una forma cristalina del ácido (*S*)-3-amino-4-(5-(4-((5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)oxi)fenil)-2*H*-tetrazol-2-il)butanoico en su forma libre, se pueden utilizar *in vitro, ex vivo* o incorporados a composiciones farmacéuticas y administrar *in vivo* para tratar pacientes con HS (p. ej., pacientes humanos).

HS es una afección crónica, inflamatoria y cicatricial que afecta principalmente a la piel intertriginosa de las áreas axilares, inguinales, inframarias, genitoanales y perineales del cuerpo. También se conoce como acné inversa. Tres criterios de diagnóstico establecen un diagnóstico de HS: lesiones típicas (nódulos dolorosos en posición profunda forúnculos [subcutáneos] en lesiones primarias precoces o abscesos, fístulas supurantes, cicatrices en puente y comedones abiertos "lápida" (*tombstone*) en lesiones secundarias); topografía típica (axilas, ingles, gentiales, regiones perineales y perianales, nalgas y áreas infra e intermamarias; y cronicidad y recurrencia (Margesson y Danby (2014) Best Practices and Res. Clin. Ob. And Gyn 28:1013-1027). El alcance físico de HS se puede clasificar utilizando la estadificación clínica de Hurley, que se muestra a continuación en la **Tabla 2:**

Tabla 2: Etapas de Hurley de HS. En la práctica, un paciente que padece la etapa III de Hurley puede tener lesiones de Etapa III inactivas (*burned-out*) pero lesiones de Etapa I o II activas.

Etapa I	Solo abscesos (únicos o múltiples) sin trayectos fistulosos y cicatrización (deformación cicatricial)
Etapa II	Abscesos (únicos o múltiples) con formación de trayectos o cicatrización, lesiones únicas o múltiples ampliamente separadas (p. ej., separadas > 10 cm)
Etapa III	Afectación difusa o casi difusa, o múltiples trayectos o abscesos de interconexión en toda la zona

La HS consiste en taponamiento folicular, ruptura ductal e inflamación secundaria. Los pacientes experimentan en primer lugar un taponamiento en el conducto folicular que, con el tiempo, da lugar a una fuga en el conducto y a una rotura horizontal en la dermis. Cuando la reparación de la unidad foliculopilosebácea (FPSB) falla, los fragmentos foliculares estimulan tres reacciones que comienzan el desarrollo de la enfermedad de HS. La primera es una respuesta inflamatoria, desencadenada por el sistema inmunitario innato, que provoca purulencia y destrucción de tejidos, y que da lugar a reacciones de cuerpos extraños y deformación cicatricial extensa. La segunda reacción da lugar a trayectos epitelializados, que pueden evolucionar a partir de células madre derivadas de la unidad FPSB que sobreviven a la destrucción provocada por la respuesta inflamatoria. En tercer lugar, se produce una masa gelatinosa proliferativa invasiva en la mayoría de los casos, constituida por un gel que contiene células inflamatorias y, se postula, los precursores de los elementos epitelializados descritos anteriormente. (Véase Margesson y Danby (2014)). Tal como se utiliza en el presente documento, la frase «ralentizar la progresión de la enfermedad de HS» significa desacelerar la velocidad de avance de cualquiera de los aspectos del desarrollo de la enfermedad de HS descrito anteriormente, particularmente la respuesta inflamatoria. En algunas realizaciones de la divulgación, el tratamiento con el inhibidor de LTA4H ralentiza la progresión de la enfermedad de HS.

La recurrencia de HS en un paciente incluye el desarrollo de pápulas, pústulas o nódulos inflamatorios, dolor y prurito, abscesos, drenaje y cualquier combinación de estos. Tal como se usa en la presente, «exacerbación de HS» se define como un aumento de al menos un 25 % en los abscesos y el recuento de nódulos inflamatorios (AN), con un aumento mínimo de dos ANS con respecto a un valor inicial.

En algunas realizaciones de la divulgación, el tratamiento de acuerdo con los métodos divulgados con los inhibidores de LTA4H previene exacerbaciones de HS, disminuye la gravedad de las crisis de HS y/o disminuye la frecuencia de las exacerbaciones de HS. En algunas realizaciones, cuando una población de pacientes con HS se

trata de acuerdo con los métodos divulgados, menos de un 5 %, menos de un 10 %, menos de un 15 % o menos de un 20 % experimenta una exacerbación durante el tratamiento, por ejemplo, durante las primeras 16 semanas de tratamiento.

Tal como se utiliza en el presente documento, la frase «disminuir la gravedad de exacerbaciones de HS» significa reducir la intensidad de una exacerbación de HS, p. ej., reducir el número y/o tamaño de abscesos y/o nódulos inflamatorios, reducir la virulencia de un componente particular de la exacerbación (p. ej., reducir el número, tamaño, engrosamiento de abscesos y/o nódulos inflamatorios, reducir el grado de irritación de la piel (prurito, dolor)) y/o reducir la cantidad de tiempo que persiste una exacerbación (o un componente de esta).

Tal como se utiliza en el presente documento, la frase «disminuir la frecuencia de exacerbaciones de HS» significa reducir la incidencia de exacerbaciones de HS, p. ej., reducir la incidencia de abscesos y/o nódulos inflamatorios. Al reducir la frecuencia de las exacerbaciones de HS, un paciente experimentará menos recaídas de HS. La incidencia de las exacerbaciones se puede evaluar monitorizando a un paciente en el tiempo para determinar si la prevalencia de exacerbaciones disminuye.

Tal como se utiliza en el presente documento, la frase «prevenir las exacerbaciones de HS» significa eliminar futuras exacerbaciones y componentes de exacerbaciones de HS.

La eficacia de un tratamiento de HS puede evaluarse usando diversos métodos y herramientas conocidos que miden el estado de la enfermedad de HS y/o la respuesta clínica de HS. Algunos ejemplos incluyen, p. ej., estadificación de Hurley, sistema de puntuación de evaluación de la gravedad (SAHS, por sus siglas en inglés), una puntuación de Sartorius, una puntuación de Sartorius modificada, la puntuación de evaluación global de los médicos de HS (HS-PGA), una escala analógica visual (VAS, por sus siglas en inglés) o escala de calificación numérica (NRS, por sus siglas en inglés) para calificar el dolor relacionado con la piel, el índice de calidad de vida en dermatología (DLQI, por sus siglas en inglés), la respuesta clínica de HS basada en la suma de abscesos y nódulos inflamatorios (HiSCR, por sus siglas en inglés), HiSCR simplificada, EuroQuol-5D (EQ5D), escala de ansiedad y depresión hospitalarias, utilización de los recursos sanitarios, Índice de Gravedad de la Hidrosadenitis Supurativa (HSSI, por sus siglas en inglés), Índice de Productividad Laboral (WPI, por sus siglas en inglés), área de superficie corporal inflamada (BSA, por sus siglas en inglés), Índice de Gravedad del Acné Inversa (AISI, por sus siglas en inglés) (véanse, p. ej., Deckers y Prens (2016) Drugs 76:215-229; Sartorius *et al*. (2009) Br. J. Dermatol 161:831-39; Chiricozzi *et al*. (2015) Wounds 27(10):258-264). En algunas realizaciones, la eficacia del método de la invención divulgado en el presente documento puede evaluarse mediante la evaluación global de los médicos de HS (HS-PGA), la puntuación de calificación de la evaluación de gravedad (SAHS), la escala de puntuación numérica (NRS), el índice de calidad de vida en dermatología (DLQI), la respuesta clínica de HS basada en la suma de abscesos y nódulos inflamatorios (HiSCR) y/o HiSCR simplificado. Preferentemente, la eficacia del tratamiento HS como se divulga en el presente documento puede evaluarse mediante la respuesta clínica de HS basada en la suma de abscesos y nódulos inflamatorios (HiSCR) y/o HiSCR simplificada.

En algunas realizaciones, un paciente con HS logra una HiSCR en respuesta al tratamiento de HS. En algunas realizaciones, cuando una población de pacientes con HS se trata de acuerdo con los métodos divulgados, al menos un 30 %, al menos un 40 %, al menos un 50 %, al menos un 60 % o al menos un 70 % ha conseguido una HiSCR cuando alcanza la semana 16 de tratamiento.

En otras realizaciones, la eficacia del tratamiento de HS como se divulga en el presente documento puede medirse por la diferencia entre la tasa de respuesta en los pacientes tratados (es decir, un paciente que logra una respuesta HiSCR al tratamiento de HS con el compuesto de la invención) y la tasa de respuesta en los pacientes tratados con placebo, que se ha conseguido cuando alcanzan la semana 16 de tratamiento. En alguna realización, esta diferencia en la tasa de respuesta medida por HiSCR es de al menos un 15 %, al menos un 25 %, al menos un 30 % o al menos un 35 %.

Los sistemas de puntuación preferidos para la respuesta al tratamiento son HiSCR, HiSCR simplificada, NRS (especialmente NRS30), sistema de puntuación de evaluación de la gravedad (SAHS), HS-PGA, recuento de lesiones inflamatorias (recuento de abscesos, nódulos inflamatorios y/o fístulas de drenaje) y el DLQI.

La Respuesta Clínica de la Hidrosadenitis Supurativa (HiSCR) es una medida de la respuesta clínica al tratamiento de HS. Una respuesta de HiSCR al tratamiento (en comparación con el valor inicial) es la siguiente: 1) reducción de al menos un 50 % en abscesos y nódulos inflamatorios, y 2) sin aumento en el número de abscesos, y 3) sin aumento en el número de fístulas de drenaje. Tal como se utiliza en el presente documento «HiSCR simplificada» o «sHiSCR» se refiere a una HiSCR modificada que no incluye el recuento de abscesos frente al valor inicial cuando se evalúa la progresión de las lesiones. En realizaciones preferidas, un paciente con HS logra una HiSCR simplificada en respuesta al tratamiento de HS. En algunas realizaciones, cuando una población de pacientes con HS se trata de acuerdo con los métodos divulgados, al menos un 40 %, al menos un 50 %, al menos un 60 % o al menos un 70 % ha conseguido una HiSCR simplificada cuando alcanza la semana 16 de tratamiento.

El dolor se puede evaluar utilizando una escala de puntuación numérica (NRS). En algunas realizaciones, un paciente con HS logra una NRS mejorada en respuesta al tratamiento de HS. NRS30 se define como una reducción de al menos un 30 % en el dolor y una reducción de al menos 1 unidad desde el valor inicial en la Evaluación Global del Paciente (PGA, por sus siglas en inglés) del Dolor Cutáneo desde el valor inicial en pacientes con una puntuación inicial de 3 o superior. En algunas realizaciones, un paciente con HS logra una NSR30 en respuesta al tratamiento de HS. En algunas realizaciones, cuando una población de pacientes con HS se trata de acuerdo con los métodos divulgados, al menos un 25 %, al menos un 30 %, al menos un 40 %, al menos un 50 % o al menos un 60 % ha conseguido una NSR30 cuando alcanza la semana 16 de tratamiento. En un aspecto preferido de esta realización, cuando una población de pacientes con HS se trata de acuerdo con los métodos divulgados, al menos un 30 % ha conseguido una NSR30 cuando alcanza la semana 16 de tratamiento. En algunas realizaciones, en respuesta al tratamiento de acuerdo con los métodos reivindicados, el paciente experimenta una rápida reducción del dolor, medida mediante VAS o NRS, tan solo 1 semana después de la administración inicial.

El sistema de puntuación de evaluación de gravedad (SAHS) se describe en JAMA Dermatol 2018, 154(3): 330-335, Hassam *et al*. La gravedad de HS puede evaluarse mediante la puntuación SAHS, para la cual se estudian los siguientes elementos: número de regiones involucradas (axila izquierda, axila derecha, región submamaria izquierda, submamaria derecha, intermamaria o torácica, abdominal, monte de Venus, ingle izquierda, ingle derecha, región genital, perianal o perineal, glúteo izquierdo, glúteo derecho y otros [p. ej., cuello, región retroauricular]), número de lesiones inflamatorias y/o dolorosas distintas de la fístula (ILOF) y número de fístulas. Estos elementos calificados por el médico se completaron mediante 2 elementos comunicados por el paciente: se pidió a los pacientes el número de nuevos forúnculos o el número de forúnculos existentes, con un agravamiento durante las últimas 4 semanas y que calificaran la gravedad actual del dolor (NRS) de la lesión más sintomática en el transcurso de sus actividades diarias (p. ej., sentarse, moverse o trabajar) en una escala de calificación numérica. La puntuación de SAHS es una puntuación compuesta de toda la información recopilada anterior. Un caso leve de HS se define por una puntuación SAHS de 4 o menos. Un HS moderado se define por una puntuación SAHS de 5 a 8, y un caso grave de HS se define por un SASH de 9 o superior.

En algunas realizaciones, un paciente con HS logra un SAHS mejorado en respuesta al tratamiento de HS. En algunas realizaciones, un paciente con HS logra al menos una reducción de un punto desde el valor inicial en la puntuación SAHS en respuesta al tratamiento de HS. En otras realizaciones, un paciente con HS logra al menos una reducción de dos puntos o al menos 3 puntos desde el valor inicial en la puntuación SAHS en respuesta al tratamiento de HS. Preferentemente, la puntuación SAHS fue de al menos 4 en el momento inicial antes del tratamiento con un inhibidor de LTA4H.

El DLQI es el instrumento de calidad de vida dermatológica más consolidado. Consiste en preguntas respecto al impacto de la enfermedad cutánea en sentimientos y diferentes aspectos de las actividades de la vida diaria durante la última semana. Cada pregunta se puntúa de 0 (nada en absoluto) a 3 (mucho). Un total de 30 puntos es la puntuación máxima, donde 0-1 se considera sin efecto, 2-5 un efecto pequeño, 6-10 moderado, 11- 20 muy grande y 21-30 extremadamente grande en la vida del paciente. (Véase Finlay y Khan (1994) Clin Exp Dermatol 19:210-16). En algunas realizaciones, un paciente con HS logra un DLQI mejorado en respuesta al tratamiento de HS.

En algunas realizaciones, en respuesta al tratamiento de acuerdo con los métodos reivindicados, el paciente experimenta una rápida reducción de CRP, medida mediante un ensayo de CRP estándar o ensayo de CRP ultrasensible (hsCRP, por sus siglas en inglés), tan solo 1 semana después de la administración inicial. Tal como se utiliza en el presente documento, «proteína C-reactiva» y «CRP» se refiere a la proteína C-reactiva sérica, una proteína plasmática utilizada comúnmente como indicador de la respuesta de fase aguda a la inflamación. El nivel de PCR en plasma se puede proporcionar en cualquier concentración, p. ej., mg/dL, nmol/L. Los niveles de CRP se pueden medir mediante varios métodos muy conocidos, p. ej., inmunodifusión radial, electroinmunoensayo, inmunoturbidimetría, ELISA, métodos turbidimétricos, fluoroinmunoanálisis de polarización y nefelometría de láser. El análisis de CRP puede emplear una prueba de RCP estándar o una prueba de CRP ultrasensible (hs-CRP, por sus siglas en inglés) (es decir, una prueba ultrasensible que es capaz de medir niveles bajos de CRP en una muestra utilizando nefelometría de láser). Los kits para detectar los niveles de CRP se pueden comprar en diversas empresas, p. ej., Calbiotech, Inc, Cayman Chemical, Roche Diagnostics Corporation, Abazyme, DADE Behring, Abnova Corporation, Aniara Corporation, Bio-Quant Inc., Siemens Healthcare Diagnostics, etc.

La puntuación de HS de Sartorius (también denominada puntuación de HS o HSS) se realiza contando las regiones, nódulos y trayectos fistulosos involucrados en un paciente con HS. (Sartorius *et al*. (2003) Br J Dermatol 149:211-13). La puntuación de HS de Sartorius modificada es una revisión de la versión original del HSS al hacer pequeñas simplificaciones que hicieron que su uso fuera más práctico, p. ej., necesidad de incluir menos lesiones específicas en la puntuación, cambios en el número de puntos dados para cada parámetro (Sartorius *et al*. (2009) Br. J Dermatol. 161:831-839). En algunas realizaciones, un paciente con HS logra una HS de Sartorius modificada mejorada en respuesta al tratamiento de HS.

La evaluación global de los médicos de HS (HS-PGA) es una escala de evaluación de 6 escalas (las puntuaciones varían de 0-5) basada en el número de lesiones de HS (es decir, abscesos, fístulas de drenaje, nódulos inflamatorios y nódulos no inflamatorios). (Kimball AB, Kerdel F, Adams D *et al*. Adalimumab for the treatment of moderate to severe hidradenitis suppurativa: a parallel randomized trial. Ann Intern Med 2012; 157: 846-855). En algunas realizaciones, un paciente con HS logra una HS-PGA mejorada en respuesta al tratamiento de HS. En algunas realizaciones, un paciente con HS logra al menos una reducción de 2 puntos desde el valor inicial en la puntuación HS-PGA en respuesta al tratamiento de HS. Preferentemente, la puntuación HS-PGA fue de al menos 3 en el momento inicial antes del tratamiento con un inhibidor de LTA4H.

En algunas realizaciones, cuando una población de pacientes con HS se trata de acuerdo con los métodos divulgados, al menos un 40 %, al menos un 50 %, al menos un 60 %, al menos un 70 %, al menos un 80 % o al menos un 90 % de los pacientes que han respondido al tratamiento cuando alcanzan la semana 16 (p. ej., pacientes que han conseguido una HiSCR o HiSCR simplificada cuando alcanzan la semana 16) tienen una respuesta sostenida después del final del tratamiento (por ejemplo, 3 meses o 6 meses después del final del tratamiento, o 12 meses después del final del tratamiento). En otro aspecto de esta realización, al menos un 40 % de los pacientes o al menos un 50 % de los pacientes que han respondido al tratamiento (p. ej., pacientes que han conseguido una HiSCR o HiSCR simplificada, p. ej., cuando alcanzan la semana 16) tienen una respuesta sostenida después del final del tratamiento (p. ej., 3 meses después del final del tratamiento). Preferentemente al menos un 70 % de los pacientes que han respondido al tratamiento (p. ej., pacientes que han conseguido una HiSCR o HiSCR simplificada, p. ej., en la semana 16) tienen una respuesta sostenida después del final del tratamiento (p. ej., 3 meses después del final del tratamiento). Tal como se utiliza en el presente documento, el término «sostenido» significa que un resultado u objetivo (p. ej., reducción del dolor, reducción de la inflamación) se mantiene sustancialmente durante un tiempo dado.

El prurito relacionado con las lesiones puede evaluarse mediante una encuesta del paciente. Se pide al paciente que califique el prurito relacionado con la lesión de 0 (sin prurito) a 10 (peor prurito posible). En algunas realizaciones, cuando una población de pacientes con HS se trata de acuerdo con los métodos divulgados, la puntuación de prurito mejora en al menos 2 puntos, preferentemente al menos 3 puntos. Además, cuando se compara con el grupo de placebo, la diferencia entre el grupo tratado y el grupo de placebo es de al menos 1 punto.

El olor causado por el drenaje de la lesión puede evaluarse mediante una encuesta del paciente. Se pide al paciente que califique el olor causado por el drenaje de la lesión de 1 (sin olor), 2 (un poco de olor), 3 (olor moderado) a 4 (mucho olor). En algunas realizaciones, cuando una población de pacientes con HS se trata de acuerdo con los métodos divulgados, la puntuación de prurito mejora en al menos 1 punto, preferentemente al menos 2 puntos. Además, cuando se compara con el grupo de placebo, la diferencia entre el grupo tratado y el grupo de placebo es de al menos 1 punto.

El impacto de HS en la capacidad de completar el trabajo se puede evaluar mediante una encuesta del paciente. Se pide al paciente que califique qué impacto tiene HS en la capacidad de completar el trabajo de 1 (nada en absoluto), 2 (un poco), 3 (moderadamente), 4 (mucho) a 5 (incapaz de hacer ningún trabajo). En algunas realizaciones, cuando una población de pacientes con HS se trata de acuerdo con los métodos divulgados, la puntuación de prurito mejora en al menos 1 punto, preferentemente al menos 2 puntos. Además, cuando se compara con el grupo de placebo, la diferencia entre el grupo tratado y el grupo de placebo es de al menos 1 punto.

Los inhibidores de LTA4H divulgados en el presente documento se pueden utilizar como una composición farmacéutica y forma farmacéutica cuando se combinan con un portador farmacéuticamente aceptable. Una composición de este tipo puede contener, además de un inhibidor de LTA4H, portadores, varios diluyentes, rellenos, sales, tampones, estabilizantes, solubilizantes y otros materiales conocidos en la técnica. Las características del portador dependerán de la vía de administración. La composición farmacéutica para su uso en el método de la invención se puede formular para vías de administración particulares tales como la administración oral, administración parenteral y administración rectal. Además, las composiciones farmacéuticas de la presente invención para uso en el método de la presente invención se pueden preparar en forma sólida (incluidas, sin limitación, cápsulas, comprimidos, píldoras, gránulos, polvos o supositorios) o en forma líquida (incluidas, sin limitación, soluciones, suspensiones o emulsiones). Las composiciones farmacéuticas para uso en el método de la presente invención pueden someterse a operaciones farmacéuticas convencionales tales como esterilización y/o pueden contener diluyentes inertes, agentes lubricantes o agentes tamponantes convencionales así como adyuvantes, tales como conservantes, estabilizantes, agentes humectantes, emulsionantes y tampones. Las composiciones farmacéuticas y formas farmacéuticas para uso en la presente invención pueden comprender uno o más agentes que reducen la velocidad a la que se descompondrá el compuesto (es decir, el inhibidor de LTA4H descrito en el presente documento) como principio activo. Tales agentes, que se denominan en el presente documento «estabilizantes», incluyen, sin carácter limitante, antioxidantes tales como el ácido ascórbico, tampones de pH o tampones salinos.

Normalmente, las composiciones farmacéuticas para uso en la invención son comprimidos o cápsulas que comprenden el principio activo junto con

a) rellenos, p. ej., lactosa, dextrosa, sacarosa, manitol, sorbitol, celulosa y/o glicina;

b) lubricantes, p. ej., sílice, talco, ácido esteárico, su sal de magnesio o calcio (p. ej., estearato, magnesio) y/o polietilenglicol;

c) aglutinantes, p. ej., silicato de magnesio y aluminio, pasta de almidón, gelatina, tragacanto, metilcelulosa tal como hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC o hipromelosa), carboximetilcelulosa de sodio y/o polivinilpirrolidona; si se desea

d) disgregantes, p. ej., crospovidona, almidones, agar, ácido algínico o su sal de sodio, o mezclas efervescentes;

e) un deslizante tal como sílice, dióxido de silicio coloidal anhidro/coloidal y/o

f) absorbentes, colorantes, sabores y edulcorantes.

Los comprimidos se pueden recubrir con películas o con un recubrimiento entérico de acuerdo con métodos conocidos en la técnica.

Las composiciones adecuadas para administración oral incluyen una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula I (o un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1, 2, 2A a 2N, 3, y 3A a 3E) en forma de comprimidos, pastillas, suspensiones acuosas u oleosas, polvos o gránulos dispersables, emulsiones, cápsulas duras o blandas, o jarabes o elixires. Las composiciones destinadas a uso oral se preparan de acuerdo con cualquier método conocido en la técnica para la fabricación de composiciones farmacéuticas y tales composiciones pueden contener uno o más agentes seleccionados del grupo que consiste en agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes colorantes y agentes conservantes con el fin de proporcionar preparados farmacéuticamente elegantes y agradables al paladar. Los comprimidos pueden contener el principio activo mezclado con excipientes atóxicos, farmacéuticamente aceptables, que sean adecuados para la elaboración de comprimidos. Estos excipientes son, por ejemplo, diluyentes inertes, tales como carbonato de calcio, carbonato de sodio, lactosa, fosfato de calcio o fosfato de sodio; agentes de granulación y disgregantes, por ejemplo, almidón de maíz o ácido algínico; agentes aglutinantes, por ejemplo, almidón, gelatina o goma arábiga; y agentes lubricantes, por ejemplo, estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Los comprimidos están sin recubrir o se recubren mediante técnicas de las que se sabe que retrasan la disgregación y absorción en el tubo gastrointestinal y de este modo proporcionan una acción sostenida durante un periodo más prolongado. Por ejemplo, se puede emplear un material retardante tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo. Las formulaciones para uso oral se pueden presentar como cápsulas de gelatina duras en donde el principio activo se mezcla con un diluyente sólido inerte, por ejemplo, carbonato de calcio, fosfato de calcio o caolín, o como cápsulas de gelatina blandas, en donde el principio activo se mezcla con agua o un medio oleoso, por ejemplo, aceite de cacahuete, parafina líquida o aceite de oliva.

Las composiciones adecuadas para aplicación transdérmica incluyen una cantidad eficaz de un compuesto para uso en el método de la invención con un portador adecuado. Los portadores adecuados para el suministro transdérmico incluyen disolventes absorbibles farmacológicamente aceptables para facilitar el paso a través de la piel del hospedador. Por ejemplo, los dispositivos transdérmicos tienen la forma de un vendaje que comprende un miembro de soporte, un depósito que contiene el compuesto opcionalmente con portadores, opcionalmente una barrera de control de la velocidad para suministrar el compuesto a la piel del hospedador a una velocidad controlada y predeterminada durante un período de tiempo prolongado y medios para fijar el dispositivo a la piel.

En una realización particular, la composición adecuada es para la administración oral.

En realizaciones preferidas de los métodos, usos y kits divulgados, el inhibidor de LTA4H (p. ej., un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1, 2, 2A a 2N, 3, y 3A a 3E, o una sal farmacéuticamente aceptable de este) se dispone en una formulación farmacéutica, en donde dicha formulación farmacéutica comprende además uno o más rellenos en una cantidad de un 70-95 % en peso, un disgregante en una cantidad de un 3-5 % en peso y un aglutinante en una cantidad de un 2-3 % en peso. En un aspecto particular de esta realización, la formulación proporciona además un lubricante en una cantidad de un 1 % en peso y un deslizante en una cantidad de un 0,5 % en peso.

En algunas realizaciones de los métodos, usos y kits divulgados, la formulación farmacéutica está en forma de una cápsula o comprimido. En algunas realizaciones de los métodos, usos y kits divulgados, la formulación farmacéutica está en forma de un comprimido.

En algunas realizaciones de los métodos, usos y kits divulgados, la formulación farmacéutica está en forma de una cápsula. En un aspecto específico de esta realización, el relleno de cápsulas comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1, 2, 2A a 2N, 3, y 3A a 3E, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, un relleno que consiste en celulosa microcristalina y manitol en donde la cantidad de relleno es de un 70-95 % en peso del relleno total de la cápsula, crospovidona en una cantidad de un 3-5 % en peso del relleno total de la cápsula, hipromelosa en una cantidad de un 2-3 % en peso del relleno total de la cápsula, estearato de magnesio en una cantidad de aproximadamente un 1 % en peso del relleno total de la cápsula, sílice y dióxido de silicio coloidal en una cantidad de aproximadamente un 0,5 % en peso del relleno total de la cápsula.

Las composiciones farmacéuticas para uso en los métodos divulgados también pueden contener agentes terapéuticos adicionales para el tratamiento del trastorno deseado particular. Por ejemplo, una composición farmacéutica también puede incluir agentes antiinflamatorios. Tales factores y/o agentes adicionales se pueden incluir en la composición farmacéutica para producir un efecto sinérgico con el inhibidor de LTA4H descrito en el presente documento o para minimizar efectos secundarios provocados por el inhibidor de LTA4H descrito en el presente documento.

Diversas terapias pueden combinarse beneficiosamente con los inhibidores de LTA4H divulgados (es decir, ácido (5)-3-amino-4-(5-(4-((5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)oxi)fenil)-2*H*-tetrazol-2-il)butanoico, o una sal farmacéuticamente aceptable de este; o una forma cristalina del ácido (*S*)-3-amino-4-(5-((4-((5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)oxi)fenil)-2*H*-tetrazol-2-il)butanoico en su forma libre) durante el tratamiento de HS.

Por lo tanto, los inhibidores de LTA4H de la presente invención pueden administrarse simultáneamente con uno o más agentes terapéuticos diferentes o antes o después de estos. Los inhibidores de LTA4H para uso en el método de la invención se pueden administrar por separado, mediante una vía de administración idéntica o diferente, o de forma conjunta en la misma composición farmacéutica que los otros agentes.

En una realización, la invención se refiere a un producto que comprende ácido (*S*)-3-amino-4-(5-(4-((5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)oxi)fenil)-2*H*-tetrazol-2-il)butanoico, o una sal farmacéuticamente aceptable de este; o una forma cristalina del ácido (*S*)-3-amino-4-(5-(4-((5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)oxi)fenil)-2*H*-tetrazol-2-il)butanoico en su forma libre, y al menos un agente terapéutico diferente como un preparado combinado para uso simultáneo, por separado o secuencial en terapia, para uso en el tratamiento o prevención de la hidrosadenitis supurativa. Opcionalmente, la composición farmacéutica para uso en el método de la invención puede comprender un excipiente farmacéuticamente aceptable, como se ha descrito anteriormente.

Los productos proporcionados como un preparado combinado para uso en el método de la invención incluyen una composición que comprende ácido (*S*)-3-amino-4-(5-(4-((5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)oxi)fenil)-2*H*-tetrazol-2-il)butanoico, o una sal farmacéuticamente aceptable de este; o una forma cristalina del ácido (*S*)-3-amino-4-(5-(4-((5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)oxi)fenil)-2*H*-tetrazol-2-il)butanoico en su forma libre, y el otro agente u otros agentes terapéuticos juntos en la misma composición farmacéutica; o el ácido (*S*)-3-amino-4-(5-(4-((5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)oxi)fenil)-2*H*-tetrazol-2-il)butanoico, o una sal farmacéuticamente aceptable de este; o una forma cristalina del ácido (*S*)-3-amino-4-(5-(4-((5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)oxi)fenil)-2*H*-tetrazol-2-il)butanoico en su forma libre y el otro agente u otros agentes terapéuticos en una forma separada, p. ej., en forma de un kit.

En una realización, la invención proporciona un kit para uso en el método de la invención, que comprende dos o más composiciones farmacéuticas separadas, donde al menos una de las cuales contiene ácido (5)-3-amino-4-(5-(4-((5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)oxi)fenil)-2*H*-tetrazol-2-il)butanoico, o una sal farmacéuticamente aceptable de este; o una forma cristalina del ácido (*S*)-3-amino-4-(5-(4-((5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)oxi)fenil)-2*H*-tetrazol-2-il)butanoico en su forma libre. En una realización, el kit comprende medios para retener por separado dichas composiciones, tales como un recipiente, una botella dividida o un paquete de papel de aluminio dividido. Un ejemplo de un kit de este tipo es un envase de tipo blíster, tal como se utiliza normalmente para el embalaje de comprimidos y cápsulas.

El kit de la invención se puede usar para administrar diferentes formas farmacéuticas, por ejemplo, orales y parenterales, para administrar las composiciones separadas a intervalos posológicos diferentes, o para valorar las composiciones separadas entre sí. Para facilitar el cumplimiento terapéutico, el kit de la invención comprende habitualmente instrucciones para su administración.

En las terapias combinadas de la invención, el inhibidor de LTA4H descrito en el presente documento y el otro agente terapéutico pueden ser fabricados y/o formulados por el mismo fabricante o por diferentes fabricantes. Además, los inhibidores de LTA4H descritos en el presente documento y el otro agente terapéutico pueden combinarse en una terapia combinada: (i) antes de dispensar el producto combinado a los médicos (p. ej., en el caso de un kit que comprende el compuesto para uso en el método de la invención y el otro agente terapéutico); (ii) por parte de los propios médicos (o bajo la supervisión del médico) poco antes de la administración; (iii) en los

propios pacientes, p. ej., durante la administración secuencial del compuesto (inhibidor de LTA4H) y el otro agente terapéutico.

La invención también proporciona un inhibidor de LTA4H que es el ácido (*S*)-3-amino-4-(5-(4-((5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)oxi)fenil)-2*H*-tetrazol-2-il)butanoico, o una sal farmacéuticamente aceptable de este; o una forma cristalina del ácido (*S*)-3-amino-4-(5-(4-((5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)oxi)fenil)-2*H*-tetrazol-2-il)butanoico en su forma libre, para uso en un método de tratamiento o prevención de HS, en donde dicho inhibidor de LTA4H se prepara para su administración con otro agente terapéutico. La invención también proporciona otro agente terapéutico para uso en un método de tratamiento o prevención de HS, en donde el otro agente terapéutico se prepara para su administración con el ácido (*S*)-3-amino-4-(5-(4-((5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)oxi)fenil)-2*H*-tetrazol-2-il)butanoico, o una sal farmacéuticamente aceptable de este; o una forma cristalina del ácido (*S*)-3-amino-4-(5-(4-((5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)oxi)fenil)-2*H*-tetrazol-2-il)butanoico en su forma libre.

La invención también proporciona un inhibidor de LTA4H que es el ácido (*S*)-3-amino-4-(5-(4-((5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)oxi)fenil)-2*H*-tetrazol-2-il)butanoico, o una sal farmacéuticamente aceptable de este; o una forma cristalina del ácido (*S*)-3-amino-4-(5-(4-((5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)oxi)fenil)-2*H*-tetrazol-2-il)butanoico en su forma libre, para uso en un método de tratamiento o prevención de HS, en donde dicho inhibidor de LTA4H se administra con otro agente terapéutico. La invención también proporciona otro agente terapéutico para uso en un método de tratamiento o prevención de HS, en donde el otro agente terapéutico se administra con el ácido (*S*)-3-amino-4-(5-(4-((5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)oxi)fenil)-2*H*-tetrazol-2-il)butanoico, o una sal farmacéuticamente aceptable de este; o una forma cristalina del ácido (*S*)-3-amino-4-(5-(4-((5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)oxi)fenil)-2*H*-tetrazol-2-il)butanoico en su forma libre.

Dichas terapias combinadas incluyen tratamientos tópicos (cremas [no esteroides o esteroides], lavados, antisépticos), tratamientos sistémicos (p. ej., con productos biológicos, antibióticos o entidades químicas), antisépticos, terapia fotodinámica e intervención quirúrgica (láser, drenaje o incisión, escisión).

Son ejemplos de antibióticos orales las tetraciclinas y Rifampicina.

Los ejemplos no limitantes de agentes de HS tópicos para uso con los inhibidores de LTA4H divulgados incluyen peróxido de benzoilo, cremas esteroides tópicas, antibióticos tópicos en el grupo de aminoglucósidos, tales como clindamicina, gentamicina y eritromicina, crema de resorcinol, lavados de yodo y clorhexidina.

Los ejemplos no limitantes de agentes de HS usados en el tratamiento sistémico para uso con los inhibidores de LTA4H divulgados incluyen antagonistas de IL-17 (ixekizumab, brodalumab, secukinumab CJM112), pero también antagonistas de IL17A/F, tales como bimekizumab o antagonistas de IL17C, tales como MOR106, bloqueadores del factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alfa) (tales como Enbrel® (etanercept), Humira® (adalimumab), Remicade® (infliximab) y Simponi® (golimumab)), bloqueadores de interleucina 12/23 (tales como Stelara® (ustekinumab), tasocitinib, y briakinumab), bloqueadores de IL-23 (tales como guselkumab, tildrakizumab y risankizumab) inhibidores de p19, inhibidores de PDE4 tales como apremilast u Otezla®), inhibidores de la vía del complemento, tales como inhibidores del factor B (por ejemplo, los compuestos divulgados en el documento WO2015/009616, o LNP023 que también se conoce como ácido 4-((2*S*,4*S*)-4-etoxi-1-((5-metoxi-7-metil)-1*H*-indol-4-il)metil)piperidin-2-il)benzoico), inhibidores de C5a (IFX-001, CCX168 también conocido como Avacopan), antagonistas de IL-1 (canakinumab, gevokizumab, rilonacept, anakinra, MaBp1 (XBiotech), inhibidores del inflamasoma tales como inhibidores de NLRP3 y NLRP5, inhibidores de CXCR1/2, antagonistas de IL-18, antagonistas de IL-6, antagonistas de IL-36, antagonistas de CD20, antagonistas de CTLA4, antagonistas de IL-8, reductores de linfocitos B (en particular, antagonistas de CD20, tales como rituximab, así como antagonistas de BAFF-R y CD40 tales como Iscalimab (CFZ533)), antagonistas de IL-21, antagonista de IL-22, antagonistas de VEGF, antagonistas de CXCL, antagonistas de MMP y antagonistas de defensina (p. ej., señuelos del receptor, anticuerpos antagonistas), así como inhibidores de JAK orales de amplio espectro o inhibidores de TYK2 o JAK 1, JAK2 o JAK 3 más específicos.

Los agentes de HS adicionales para uso en combinación con los inhibidores de LTA4H divulgados, durante el tratamiento de HS incluyen retinoides, tales como Acitretina (p. ej., Soriatane®) e isotretinoína, supresores del sistema inmunitario (p. ej., rapamicina, bloqueadores de linfocitos T [p. ej., Amevive® (alefacept) y Raptiva® [efalizumab]) ciclosporina, metotrexato, micofenolato de mofetilo, ácido micofenólico, leflunomida, tacrolimus), hidroxiurea (p. ej., Hydrea®), sulfasalazina, 6-tioguanina, fumaratos (p. ej., fumarato de dimetilo y ésteres del ácido fumárico), azatioprina, colchicina, alitretinoína, esteroides, corticosteroides, certolizumab, mometasona, rosiglitazona, pioglitazona, toxina botulínica, triamcinolona, IFX-1 (InflaRx), LY-3041658 (Eli Lilly), TE-2232 (Immunwork), AINE, inhibidores de COX, narcóticos recetados, ketoprofeno, codeína, gabapentina, pregabalina gentanilo, antibióticos (tópicos, orales, IV) (p. ej., clindamicina, rifampina, tetraciclina, sareciclina, doxiciclina, minociclina, limeciclina, trimetoprim-sulfametoxazol, eritromicina, ceftriaxona, moxifloxacina, metronidazol, por separado o en forma de combinados), corticosteroides (inyectables u orales), antiandrógenos/terapia hormonal (anticonceptivos orales, espironolactona, finasterida, dutasterida, progesterona IUD, acetato de ciproterona,

etiniloestradiol, gestodeno, norgestimato, desogestrel, drospirenona, espironolactona), acetónido de triamcinolona, MEDI8968, hidroxicloroquina, dapsona, metformina, adapaleno, ácido azelaico y zinc.

Las combinaciones preferidas para uso en los kits, métodos y usos divulgados incluyen el PDE4i y JAKi, así como antibióticos (todos orales).

Son ejemplos de inhibidores de JAK para uso en combinación BMS986165, INCB054707, Ruxolitinib, Abrocitinib, Tofacitinib y Baricitinib. Otros ejemplos de inhibidores de JAK son los compuestos divulgados en los documentos WO2017/089985, WO2018/055550 y WO2018/055551.

Un experto será capaz de reconocer las dosis apropiadas de los agentes anteriores de HS para su cosuministro con los inhibidores de LTA4H divulgados.

Un inhibidor de LTA4H, p. ej., un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1, 2, 2A a 2N, 3, y 3A a 3E, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, se administra convenientemente por vía oral. La duración de la terapia oral utilizando una composición farmacéutica de la presente divulgación variará, dependiendo de la gravedad de la enfermedad que se esté tratando y la afección y respuesta personal de cada paciente individual. El profesional sanitario decidirá la duración apropiada de la terapia oral y el momento de administración de la terapia, utilizando la composición farmacéutica de la presente divulgación. En algunas realizaciones, se trata la HS del paciente de acuerdo con los métodos reivindicados durante al menos 16 semanas, al menos 24 semanas, al menos 36 semanas, al menos 48 semanas, al menos 52 semanas. En algunas realizaciones, se trata la HS en un paciente en un uso crónico.

En una realización, la composición farmacéutica de la presente invención para uso en la prevención o el tratamiento de HS puede estar en dosis unitarias de aproximadamente 1-500 mg de principio o principios activos para un sujeto de aproximadamente 50-70 kg, o aproximadamente 1-250 mg o aproximadamente 1-150 mg o aproximadamente 1-100 mg o aproximadamente 1-50 mg de principios activos. La dosis terapéuticamente eficaz de un compuesto, la composición farmacéutica depende de la especie del sujeto, el peso corporal, la edad y el estado individual, la gravedad del trastorno nefropático inducido por el contraste. Un médico, facultativo o veterinario con experiencia ordinaria puede determinar fácilmente la cantidad eficaz de cada uno de los principios activos necesarios para prevenir, tratar o inhibir el progreso del trastorno o enfermedad.

La formulación preferida es una composición en forma de cápsula o comprimido que comprende de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 160 mg de un inhibidor de LTA4H (es decir, ácido (*S*)-3-amino-4-(5-(4-((5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)oxi)fenil)-2*H*-tetrazol-2-il)butanoico, o una sal farmacéuticamente aceptable de este; o una forma cristalina del ácido (*S*)-3-amino-4-(5-(4-((5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)oxi)fenil)-2*H*-tetrazol-2-il)butanoico en su forma libre) y uno o más excipientes seleccionados independientemente entre rellenos, disgregantes, algutinantes y opcionalmente lubricante y deslicante. En una realización preferida, la composición en forma de cápsula o comprimido comprende de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 80 mg de un inhibidor de LTA4H (es decir, ácido (*S*)-3-amino-4-(5-(4-((5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)oxi)fenil)-2*H*-tetrazol-2-il)butanoico, o una sal farmacéuticamente aceptable de este; o una forma cristalina del ácido (*S*)-3-amino-4-(5-(4-((5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)oxi)fenil)-2*H*-tetrazol-2-il)butanoico en su forma libre) y uno o más excipientes seleccionados independientemente entre rellenos, disgregantes, aglutinantes y opcionalmente lubricante y deslizante. En otra realización más, la composición en forma de cápsula o comprimido comprende aproximadamente 1 mg, aproximadamente 5 mg, aproximadamente 10 mg, aproximadamente 20 mg, aproximadamente 30 mg, aproximadamente 40 mg y aproximadamente 50 mg de un inhibidor de LTA4H (es decir, ácido (*S*)-3-amino-4-(5-(4-((5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)oxi)fenil)-2*H*-tetrazol-2-il)butanoico, o una sal farmacéuticamente aceptable de este; o una forma cristalina del ácido (*S*)-3-amino-4-(5-(4-((5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)oxi)fenil)-2*H*-tetrazol-2-il)butanoico en su forma libre) y uno o más excipientes seleccionados independientemente entre rellenos, disgregantes, algutinantes y opcionalmente lubricante y deslizante.

En una realización, la invención se refiere a un inhibidor de LTA4H (ácido (*S*)-3-amino-4-(5-(4-((5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)oxi)fenil)-2*H*-tetrazol-2-il)butanoico, o una sal farmacéuticamente aceptable de este; o una forma cristalina del ácido (*S*)-3-amino-4-(5-(4-((5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)oxi)fenil)-2*H*-tetrazol-2-il)butanoico en su forma libre, para uso en el tratamiento de la hidrosadenitis supurativa (HS), en donde el inhibidor de LTA4H se administra por vía oral a un paciente que lo necesite en una dosis diaria de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 160 mg, o de aproximadamente 4 mg a aproximadamente 100 mg, o de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 100 mg, o de aproximadamente 20 mg a aproximadamente 60 mg o de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 80 mg (p. ej., aproximadamente 20 mg, aproximadamente 30 mg, aproximadamente 40 mg o aproximadamente 80 mg). En un aspecto preferido de esta realización, dicho inhibidor de LTA4H se administra por vía oral a un paciente que lo necesita en una dosis de aproximadamente 5 mg QD a aproximadamente 40 mg BID. En otro aspecto preferido más de esta realización, dicho inhibidor de LTA4H se administra por vía oral a un paciente que lo necesita en una dosis de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 30 mg dos veces al día (p. ej., aproximadamente 10 mg BID, aproximadamente 15 mg BID, preferentemente aproximadamente 20 mg BID). En

otro aspecto aún más preferido de esta realización, dicho inhibidor de LTA4H se administra por vía oral a un paciente que lo necesite en una dosis de aproximadamente 20 mg dos veces al día.

En otra realización, la invención se refiere a un inhibidor de LTA4H que es el ácido (*S*)-3-amino-4-(5-(4-((5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)oxi)fenil)-2*H*-tetrazol-2-il)butanoico, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, para uso en el tratamiento de la hidrosadenitis supurativa (HS), en donde LTA4H se administra por vía oral a un paciente que lo necesite en una dosis diaria de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 160 mg, o de aproximadamente 4 mg a aproximadamente 100 mg, o de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 100 mg, o de aproximadamente 20 mg a aproximadamente 60 mg o de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 80 mg (p. ej., aproximadamente 20 mg, aproximadamente 30 mg, aproximadamente 40 mg o aproximadamente 80 mg). En un aspecto preferido de esta realización, el ácido (*S*)-3-amino-4-(5-(4-((5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)oxi)fenil)-2*H*-tetrazol-2-il)butanoico, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, se administra por vía oral a un paciente que lo necesite en una dosis de aproximadamente 5 mg QD a aproximadamente 40 mg BID. En otro aspecto preferido más de esta realización, el ácido (*S*)-3-amino-4-(5-(4-((5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)oxi)fenil)-2*H*-tetrazol-2-il)butanoico, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, se administra por vía oral a un paciente que lo necesite en una dosis de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 30 mg dos veces al día (p. ej., aproximadamente 10 mg BID, aproximadamente 15 mg BID, preferentemente aproximadamente 20 mg BID). En otra realización aún más preferida, el ácido (*S*)-3-amino-4-(5-(4-((5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)oxi)fenil)-2*H*-tetrazol-2-il)butanoico, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, se administra por vía oral a un paciente que lo necesite en una dosis de aproximadamente 20 mg dos veces al día.

En otra realización, la invención se refiere a un inhibidor de LTA4H que es una forma cristalina del ácido (*S*)-3-amino-4-(5-(4-((5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)oxi)fenil)-2*H*-tetrazol-2-il)butanoico en su forma libre como se describe en el presente documento, para uso en el tratamiento de la hidrosadenitis supurativa (HS), en donde LTA4H se administra por vía oral a un paciente que lo necesite en una dosis diaria de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 160 mg, o de aproximadamente 4 mg a aproximadamente 100 mg, o de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 100 mg, o de aproximadamente 20 mg a aproximadamente 60 mg o de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 80 mg (p. ej., aproximadamente 20 mg, aproximadamente 30 mg, aproximadamente 40 mg o aproximadamente 80 mg). En un aspecto preferido de esta realización, la forma cristalina del ácido (*S*)-3-amino-4-(5-(4-((5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)oxi)fenil)-2*H*-tetrazol-2-il)butanoico en su forma libre como se describe en el presente documento se administra por vía oral a un paciente que lo necesite en una dosis de aproximadamente 10 mg QD a aproximadamente 40 mg BID. En otro aspecto preferido más de esta realización, la forma cristalina del ácido (*S*)-3-amino-4-(5-(4-((5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)oxi)fenil)-2*H*-tetrazol-2-il)butanoico en su forma libre como se describe en el presente documento se administra por vía oral a un paciente que lo necesite en una dosis de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 30 mg dos veces al día (p. ej., aproximadamente 10 mg BID, aproximadamente 15 mg BID, preferentemente aproximadamente 20 mg BID). En otra realización aún más preferida, la forma cristalina del ácido (*S*)-3-amino-4-(5-(4-((5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)oxi)fenil)-2*H*-tetrazol-2-il)butanoico en su forma libre como se describe en el presente documento se administra por vía oral a un paciente que lo necesite en una dosis de aproximadamente 20 mg dos veces al día.

En realizaciones preferidas de los métodos, usos y kits divulgados, la dosis del inhibidor de LTA4H como se describe en el presente documento es de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 30 mg BID o aproximadamente 20 mg BID.

En realizaciones preferidas de los métodos, usos y kits divulgados, el paciente logra una respuesta sostenida después de un año de tratamiento, medida por la Respuesta Clínica de la Hidrosadenitis Supurativa (HiSCR) (simplificada), escala de calificación numérica (NRS), Evaluación Global de los Médicos - Hidrosadenitis Supurativa (HS-PGA) o Índice de Calidad de Vida en Dermatología (DLQI).

En realizaciones preferidas de los métodos, usos y kits divulgados, antes del tratamiento con un inhibidor de LTA4H como se divulga en el presente documento, el paciente ha sido tratado previamente con un agente sistémico para HS. En realizaciones preferidas de los métodos, usos y kits divulgados, el agente sistémico se selecciona del grupo que consiste en un tratamiento tópico, un antibiótico, un supresor del sistema inmunitario, un inhibidor de TNF-alfa, un antagonista de IL-1 y combinaciones de estos.

En algunas realizaciones de los métodos, usos y kits divulgados, antes del tratamiento con un inhibidor de LTA4H como se describe en el presente documento, el paciente no ha sido tratado previamente con un agente sistémico o un tratamiento tópico para HS.

En una realización de los métodos, usos y kits divulgados, el inhibidor de LTA4H como se describe en el presente documento (es decir, ácido (*S*)-3-amino-4-(5-(4-((5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)oxi)fenil)-2*H*-tetrazol-2-il)butanoico, o una sal farmacéuticamente aceptable de este; o una forma cristalina del ácido (*S*)-3-amino-4-(5-(4-((5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)oxi)fenil)-2*H*-tetrazol-2-il)butanoico en su forma libre) se administra en combinación con al menos uno de un antibiótico, un inhibidor de JAK, un inhibidor de TYK2, un inhibidor de PDE4 o un inmunosupresor.

En realizaciones preferidas de los métodos, usos y kits divulgados, la dosis del inhibidor de LTA4H como se describe en el presente documento (ácido (*S*)-3-amino-4-(5-(4-((5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)oxi)fenil)-2*H*-tetrazol-2-il)butanoico, o una sal farmacéuticamente aceptable de este; o una forma cristalina del ácido (*S*)-3-amino-4-(5-(4-((5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)oxi)fenil)-2*H*-tetrazol-2-il)butanoico en su forma libre) es de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 30 mg BID. En otras realizaciones preferidas de los métodos, usos y kits divulgados, la dosis del inhibidor de LTA4H (ácido (*S*)-3-amino-4-(5-(4-((5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)oxi)fenil)-2*H*-tetrazol-2-il)butanoico, o una sal farmacéuticamente aceptable de este; o una forma cristalina del ácido (*S*)-3-amino-4-(5-(4-((5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)oxi)fenil)-2*H*-tetrazol-2-il)butanoico en su forma libre) es de aproximadamente 20 mg.

En realizaciones preferidas de los métodos, usos y kits divulgados, el paciente tiene HS de moderada a grave.

Tal como se utiliza en el presente documento, la frase "de moderada a grave" se refiere a la enfermedad de HS en la que los pacientes tienen ≥3 lesiones inflamatorias activas [es decir, lesiones inflamatorias profundas tales como abscesos y/o nódulos inflamatorios], no más de 10 fístulas y al menos dos áreas anatómicas deben estar afectadas por lesiones de HS.

En realizaciones preferidas de los métodos, usos y kits divulgados, el paciente es un adulto.

En algunas realizaciones de los métodos, usos y kits divulgados, el paciente con HS es un adulto con enfermedad de HS de moderada a grave.

En algunas realizaciones de los métodos, usos y kits divulgados, el paciente es un paciente adolescente (≥ 12 años de edad). En algunas realizaciones, el paciente es un paciente adolescente que tiene HS de moderada a grave.

En algunas realizaciones de los métodos, usos y kits divulgados, al paciente se le ha diagnosticado HS durante al menos un año.

En algunas realizaciones de los métodos, usos y kits divulgados, el paciente no presenta deformación cicatricial extensa como resultado de HS (es decir, < 20 fístulas, de drenaje o no drenaje o <10 fístulas).

En algunas realizaciones de los métodos, usos y kits divulgados, el paciente previamente tuvo una respuesta inadecuada a la terapia de HS sistémica convencional.

En realizaciones preferidas de los métodos, usos y kits divulgados, antes del tratamiento con un inhibidor de LTA4H como se describe en el presente documento (p. ej., un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1, 2, 2A a 2N, 3, y 3A a 3E, o una sal farmacéuticamente aceptable de este), el paciente tiene una puntuación de HS-PGA ≥3.

En realizaciones preferidas de los métodos, usos y kits divulgados, el paciente ha logrado una HiSCR (simplificada) cuando alcanza la semana 16 de tratamiento.

En realizaciones preferidas de los métodos, usos y kits divulgados, el paciente ha logrado una NRS30 cuando alcanza la semana 16 de tratamiento.

En realizaciones preferidas de los métodos, usos y kits divulgados, el paciente ha experimentado una reducción de exacerbaciones de HS cuando alcanza la semana 16 de tratamiento.

En realizaciones preferidas de los métodos, usos y kits divulgados, el paciente ha logrado una reducción ≤ 6 medida por el DLQI cuando alcanza la semana 16 de tratamiento.

En realizaciones preferidas, cuando los métodos, usos o kits divulgados se usan para tratar una población de pacientes con HS de moderada a grave, al menos un 40 % de dichos pacientes ha logrado una HiSCR simplificada cuando alcanza la semana 16 de tratamiento en respuesta a dicho paso de administración.

En otra realización preferida, cuando los métodos, usos o kits divulgados se usan para tratar una población de pacientes con HS de moderada a grave, la diferencia entre la tasa de respuesta (p. ej., el paciente que logra una respuesta HiSCR al tratamiento de HS) y la tasa de respuesta en los pacientes tratados con placebo, cuando se alcanza la semana 16 de tratamiento es de al menos un 15 %, al menos un 25 %, o al menos un 30 %.

En realizaciones preferidas de los métodos, usos y kits divulgados, el paciente ha experimentado una reducción en la puntuación de Sartorius modificada, p. ej., cuando alcanza las 16 semanas de tratamiento.

En realizaciones preferidas de los métodos, usos y kits divulgados, el paciente ha experimentado una mejora en el DLQI, p. ej., cuando alcanza las 16 semanas de tratamiento.

En realizaciones preferidas, cuando los métodos, usos o kits divulgados se usan para tratar a una población de pacientes con HS de moderada a grave, al menos un 25 % (y preferentemente al menos un 30 %) de dichos pacientes ha logrado una respuesta NRS30, p. ej., cuando alcanza la semana 16 de tratamiento en respuesta a dicho paso de administración.

En realizaciones preferidas, cuando los métodos, usos o kits divulgados se usan para tratar a una población de pacientes con HS de moderada a grave, menos de un 15 % de dichos pacientes experimenta una exacerbación de HS durante el tratamiento en respuesta a dicho paso de administración (por ejemplo, durante 16 semanas de tratamiento).

En realizaciones preferidas de los métodos, usos y kits divulgados, el paciente se trata adicionalmente con al menos un medicamento tópico y al menos un antiséptico en combinación con un inhibidor de LTA4H como se describe en el presente documento.

En realizaciones preferidas de los métodos, usos y kits divulgados, el paciente se trata con un inhibidor de LTA4H como se describe en el presente documento durante al menos 16 semanas, al menos 24 semanas, al menos 36 semanas, al menos 48 semanas o al menos 52 semanas. De la manera más preferente, el paciente se trata durante al menos 16 semanas.

En realizaciones preferidas de los métodos, usos y kits divulgados, el paciente tiene una rápida reducción del dolor, medida mediante VAS o NRS, tan solo una semana después de la primera dosis del inhibidor de LTA4H de este.

En realizaciones preferidas de los métodos, usos y kits divulgados, el paciente tiene una rápida reducción de la CRP, medida usando un ensayo de CRP estándar, tan solo una semana después de la primera dosis del anticuerpo IL-17 o fragmento de unión al antígeno de este.

En realizaciones preferidas de los métodos, usos y kits divulgados, el inhibidor de LTA4H es el ácido (*S*)-3-amino-4-(5-(4-((5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)oxi)fenil)-2*H*-tetrazol-2-il)butanoico o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

En realizaciones preferidas de la divulgación, el inhibidor de LTA4H es una forma cristalina del ácido (*S*)-3-amino-4-(5-(4-((5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)oxi)fenil)-2*H*-tetrazol-2-il)butanoico en su forma libre (denominada en el presente documento Forma B).

En realizaciones preferidas, el inhibidor de LTA4H es la Forma B tal como se describe en el presente documento en una fase sustancialmente pura.

General

Los detalles de una o más realizaciones de la divulgación se exponen en la descripción anterior adjunta. Aunque se puede utilizar cualquier método y material similar o equivalente a los descritos en el presente documento en la práctica o estudio de la presente divulgación, se describen ahora los métodos y materiales preferidos. Otras características, objetos y ventajas de la divulgación serán evidentes a partir de la descripción y a partir de las reivindicaciones. En la memoria descriptiva y las reivindicaciones adjuntas, las formas en singular incluyen las referencias al plural a menos que el contexto dicte claramente lo contrario. A menos que se definan de otro modo, todos los términos técnicos y científicos utilizados en el presente documento tienen el mismo significado con el que los entiende un experto ordinario en la técnica a la que pertenece esta divulgación. Los siguientes Ejemplos se presentan con el fin de ilustrar más detalladamente las realizaciones preferidas de la divulgación.

EJEMPLOS

Abreviatura

EA

efecto adverso

ABC

área bajo la curva

ABCfinal

área bajo la curva de concentración en plasma (o suero o sangre)-tiempo desde el tiempo cero hasta el momento de la última concentración cuantificable (masa x tiempo/volumen)

ABCtau

área bajo la curva de concentración en plasma (o suero o sangre)-tiempo desde el tiempo cero hasta el final del intervalo de administración tau (masa x tiempo/volumen)

b.i.d.

o BID dos veces al día

IC

intervalo de confianza

Cmáx

concentración máxima después de la administración del fármaco

Cmáx, ee

concentración máxima en el estado estacionario

ECG

electrocardiograma

FdE

final del estudio

PK

Farmacocinética

PD

Farmacodinámica

q.d. o QD

una vez al día

,ee

en estado estacionario

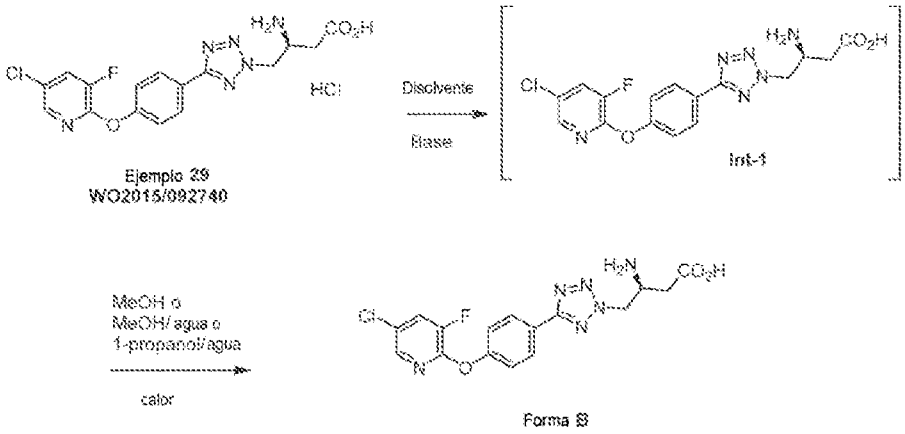
Tmáx

límite de tiempo para alcanzar la concentración máxima después de la administración del fármaco

T1/2

la semivida de eliminación terminal

Ejemplo 1: (*S*)-3-amino-4-(5-(4-((5-chloro-3-fluoropyridin-2-yl)oxy)phenyl)-2*H*-tetrazol-2-yl)butanoic acid (Crystalline Form B)



El Ejemplo 29 como se describe en el documento WO2015/092740 (28 g, 35 mmol) y una mezcla de disolventes que contenía 360 g de agua y 40 g de THF se mezclaron y agitaron durante 20 minutos. Se filtró la mezcla y se ajustó el filtrado a pH = 5 con $NaHCO_3$ acuoso. La agitación continuó durante 18 h antes de filtrar la mezcla para proporcionar el ácido libre (Int-1) en una masa húmeda de 25,6 g, que se utilizó para la preparación de la Forma B polimórfica sin purificación adicional.

Se pesan 505 mg del ácido libre (Int-1) en un vial de vidrio de 20 mL y se añaden 6 mL de metanol. La suspensión espesa se calienta hasta 50 °C y se agita durante 4 días usando un agitador magnético. La suspensión se enfría hasta temperatura ambiente y se filtra. El sólido recuperado se seca a 40 °C durante 2,5 h al vacío. El sólido blanco se analizó por DRXP, CDB y ATG (Figuras 1-3 respectivamente).

Se describen métodos alternativos para preparar la Forma B cristalina en la solicitud de patente N.º PCT/CN2018/000278, presentada el 31 de julio de 2018 (número de expediente del agente PAT058189-WO-PCT).

Difracción de rayos X de polvo

Los patrones de difracción de rayos X de polvo (DRXP) se obtuvieron utilizando un Discovery D8 de Bruker en geometría de reflexión (Figura 1). Los polvos se analizaron utilizando un soporte de muestra de Si-oblea de fondo cero. La radiación fue Kα de Cu (λ = 1,5418 Å). Los patrones se midieron entre 2° y 40° 2-theta.

Tabla 1

Datos de difracción de rayos X de polvo para la forma B cristalina		
Ángulo (°2theta)	Intensidad (valor d Angstrom)	Intensidad rel. (%)
10,9	2863	23
11,3	5874	47
12,8	5903	48
15,2	3080	25
17,1	1900	15
19,7	6203	50
20,0	2950	24
20,3	4949	40
20,5	2602	21
21,0	2526	20
22,6	9030	73
24,1	12400	100

Datos de difracción de rayos X de polvo para la forma B cristalina		
Ángulo (°2theta)	Intensidad (valor d Angstrom)	Intensidad rel. (%)
24,4	3104	25
25,1	7318	59
26,3	8074	65
28,5	5291	43
29,3	1891	15
30,0	2649	21
36,4	2085	17
39,1	1308	11

CDB:

Se realizó una calorimetría diferencial de barrido para cada forma cristalina utilizando un TA Instruments (DSC 2500) (Figura 2). Para cada análisis, se colocaron 2-4 mg de muestra en un crisol T-cero de aluminio que se cerró con una tapa con agujero. La velocidad de calentamiento fue de 10 °C por minuto en el intervalo de temperatura entre 30 y 300 °C. Las temperaturas se indican en grados Celsius (°C) y las entalpías se indican en Julios por gramo (J/g). Las gráficas muestran picos endotérmicos hacia abajo. Se evaluó el pico de fusión endotérmica (punto de fusión) para la temperatura de inicio extrapolada. La exactitud de la temperatura de la muestra medida con este método se encuentra dentro de aproximadamente ± 1 °C y el calor de fusión se puede medir con un error relativo de aproximadamente ± 5 %.

La traza de CDB ilustrativa generada utilizando las Formas B cristalinas se muestra en la Figura 2.

Forma B: Endoterma de fusión: T_{inicio} = 197,4 °C (fusión bajo descomposición)

Análisis termogravimétrico (ATG):

Las curvas de ATG se obtuvieron utilizando un Q5000 de TA-instruments. Se colocaron 5-15 mg de muestra en un crisol de aluminio y se selló herméticamente. El crisol sellado fue perforado por el automuestreador robótico inmediatamente antes del análisis. La curva de ATG se midió a 10 °C/min entre 30-300 °C. La PdS (pérdida de secado) se calculó entre 40 °C y 150 °C. La pérdida de peso se representa gráficamente frente la temperatura medida de la muestra. Las temperaturas se indican en grados Celsius (°C) y la pérdida de peso en %.

La traza de ATG ilustrativa generada utilizando las Formas B cristalinas se muestra en la Figura 3.

Ejemplo 2:

Formulación del compuesto del Ejemplo 1 como una cápsula

Ingrediente	**Cantidad por cápsula (mg)**			**Función**
	1 mg	**5 mg**	**50 mg**	
Relleno de la cápsula				
Compuesto del Ejemplo 1	1,00	5,00	50,00	Principio activo
Manitol	98,75	104,75	145,95	Relleno
Celulosa, microcristalina/Celulosa microcristalina	40,00	30,00	50,00	Relleno
Crospovidona	5,00	5,00	12,50	Disgregante
Hipromelosa	3,00	3,00	7,50	Aglutinante
Estearato de magnesio[1]	1,50	1,50	2,70	Lubricante
Sílice, coloidal anhidra /dióxido de silicio coloidal	0,75	0,75	1,35	Deslizante
Agua, purificada (a granel) / Agua purificada[2]	---	---	---	Agente de suspensión / Disolvente
Peso del relleno de la cápsula	**150,00**	**150,00**	**270,00**	-

Ingrediente	Cantidad por cápsula (mg)			Función
	1 mg	5 mg	50 mg	
Relleno de la cápsula				
Cubierta de la cápsula (peso teórico)[3]	48,00	48,00	76,00	-
Peso total de la cápsula	**198,00**	**198,00**	**346,00**	-

[1] Origen vegetal

[2] Eliminado durante el procesamiento

[3] Los componentes de la cubierta de la cápsula se proporcionan en la siguiente Tabla

Componentes de una cubierta de la cápsula

Cubierta de la cápsula componentes
Gelatina
Dióxido de titanio (E171)
Óxido de hierro (E172), rojo
E: se refiere al número oficial utilizado en la Unión Europea para los colorantes
Reglamento (UE) 231/2012: reglamento de la comisión (UE) que establece la descripción detallada de aditivos alimentarios. Las cápsulas se adquieren de Lonza (ahora Capsugel)

Ejemplo 3: El análisis de biopsias de piel de pacientes con HS indica una fuerte activación de la vía de la 5-lipoxigenasa en leucocitos de las lesiones

Los neutrófilos y macrófagos, la principal diana celular de los inhibidores de LTA4H, son abundantes en las lesiones de HS. El análisis histológico de lesiones de HS mediante tinción de H-E reveló abundancia de células mieloides tales como neutrófilos y macrófagos en lesiones de pacientes con HS. Se cortaron cortes de parafina de tres µm de espesor y se tiñeron con hematoxilina y eosina. Se realizaron tinciones inmunohistoquímicas automáticas para la 5-lipoxigenasa (clon: EP6072(2), Abeam, Reino Unido) y CD68 (clon KP-1, Dako, Dinamarca) en un instrumento de inmunotinción Ventana Discovery XT (Roche Diagnostics, Suiza). Se usaron controles de isotipo específicos como controles negativos. Todas las muestras de biopsia se digitalizaron usando un escáner de portaobjetos ScanScope XT (Aperio, Leica Biosystems, Suiza) con el objetivo x40.

Se identificaron los macrófagos mediante tinción anti-CD68. La tinción conjunta con un anticuerpo contra la 5-lipoxigenasa demostró una fuerte expresión nuclear de la enzima 5-lipoxigenasa en células mieloides que se encuentran en la piel lesionada de pacientes con HS. Las imágenes de gran aumento revelaron expresión de la enzima 5-lipoxigenasa en la membrana nuclear en muchos macrófagos, un signo de activación de la vía (Christmas *et al*., 1999 "Differential localization of 5- and 15-lipoxygenases to the nuclear envelope in RAW macrophages". J. Biol. Chem. págs. 25594-8.). La translocación de la 5-lipoxigenasa a la membrana nuclear activa la enzima y proporciona su producto de biosíntesis LTA4, que es el sustrato de LTA4H que lo convierte en LTB4. (Figuras 4, 5, 6)

Figura 4: Biopsia de lesión obtenida de un paciente con HS. El corte de parafina teñida con hematoxilina y eosina reveló infiltrados inflamatorios mixtos graves que contenían un número elevado de células polimorfonucleares y macrófagos (la barra de escala indica 4 mm).

Figura 5: Se tiñeron inmunohistoquímicamente biopsias de piel con lesiones de HS para detectar la 5-lipoxigenasa. La tinción reveló una fuerte expresión de 5-lipoxigenasa en células mieloides. El patrón de expresión de la 5-lipoxigenasa fue nuclear difuso (flechas cortas) o en la membrana nuclear (flechas largas, la barra de la escala indica 50 µm).

Figura 6: Una microfotografía representativa que ilustra la 5-lipoxigenasa (marrón) ubicada en la membrana nuclear en células gigantes multinucleadas CD68+ (rojo, la barra de escala indica 30 µm).

Ejemplo 4: Análisis lipidómico de biopsias de piel de pacientes con HS

Se pulverizaron biopsias de piel humana congeladas de piel sana o lesiones de HS desechadas (en promedio 500 mg) usando fuerza mecánica (Covaris) y se homogeneizaron en 4 mL de metanol que contenía patrones internos marcados con deuterio (ISTD) usando un homogeneizador con perlas (ciclos de 2 × 20 s de 5000 rpm, Precellys) mantenido a baja temperatura. A continuación, las muestras se mantuvieron a -20 °C/45 min para permitir la precipitación de proteínas y se centrifugaron a 13 000 rpm durante 10 min a 4 °C. Los sobrenadantes se evaporaron posteriormente (Genevac) hasta sequedad completa y se reconstituyeron en 70 µL de metanol:agua (50 %/50 %; v/v) con inyección posterior en el sistema LC-MS/MS. Las curvas de calibración se prepararon poco antes mediante dilución en serie de patrones puros en metanol:agua (50 %/50 %, v/v) que contenía ISTD y se realizó la cuantificación comparando las relaciones de área de pico de metabolito con respecto a ISTD en las muestras con las de los calibradores.

Se emplearon dos plataformas analíticas para la adquisición de datos dependiendo de la disponibilidad del instrumento: 1) Sistema de UPLC clase H de Waters acoplado a un espectrómetro de masas de cuadrupolo triple (QQQ) XevoTQS de Waters y 2) un instrumento de UPLC Dionex Ultimate 3000RS acoplado a un Sciex6500+ QQQ. La separación de los lípidos se logró usando columnas de fase inversa ACQUITY UPLC BEH C18 1,7µm, 2,1 x 50 mm y CORTECS UPLC C18 1,6 µm, 2,1 x 50 mm calentada a 40 °C, respectivamente. La tasa de flujo se ajustó a 0,180 mL/min y la fase móvil consistió en agua-ácido acético (99,99/0,01; v/v) (A) y metanol-acetonitrilo-ácido acético (B) (50/50/0,01; v/v/v). El gradiente de eluyente se mantuvo en un 45 % de B durante 2 min, seguido de un 45 %-65 % de B durante 2-16 min, de un 65 %-100 % durante 16-19 min y un 100 % de B en 19-22 min A partir de 23-30 min, la columna se volvió a equilibrar con las condiciones iniciales. La ionización se realizó utilizando una fuente ESI operada en modo de iones negativos. La fragmentación se ajustó para cada compuesto individualmente.

Para la selección de picos y el análisis cuantitativo, se usó software específico del proveedor (TargetLyx para Waters y Analyst/Multiquant para datos Sciex). Se realizaron más procesamientos de datos, incluida imputación de valores ausentes (reemplazo por el promedio del grupo), transformación logarítmica (base 2), corrección de efectos por lotes (basada en el escalado por media de cada muestra) y comparaciones de grupos (pruebas de la *t* moderadas de Bayes empíricas) en R (versión 3.4.2) con los paquetes Metabolomics y NormalizeMets (disponibles de CRAN). (Anal. Chem., 2015, 87 (7), págs. 3606-3615). (Figuras 7 y 8)

Se extrajeron lípidos de biopsias de piel de 14 pacientes sanos y 16 con HS y se analizaron mediante LC-MS/MS.

Figura 7: El producto de LTA4H, LTB4 experimentó un aumento regulado significativo en la piel con lesiones en comparación con la piel sin lesiones (representado en $\log_2$ de concentraciones escaladas medias [fmol/mg]).

Figura 8: El mediador 5S,6R DiHETE de la vía de la 5-lipoxigenasa también estuvo elevado, lo que indica una fuerte activación de la vía de la 5-lipoxigenasa en lesiones de HS (representada en $\log_2$ de concentraciones medias escaladas [fmol/mg]). *** $p<0,001$ usando una prueba de la *t* bilateral para datos independientes.

Ejemplo 5: Análisis transcriptómico de biopsias de piel con HS frente a biopsias de piel sana

El análisis transcriptómico de 18 biopsias de piel con HS frente a 8 biopsias de piel sana muestra un aumento regulado transcriptómico de los genes de la vía de la 5-lipoxigenasa.

A partir del tejido de piel congelado instantáneamente, se preparó un homogeneizado usando tampones recomendados del mini kit RNeasy de Qiagen. El ARN total de las células se extrajo de acuerdo con el protocolo del fabricante. El ADNc de las muestras se preparó a partir de la misma cantidad inicial de ARN utilizando un kit de retrotranscripción de ADNc de alta capacidad (Applied Biosystems). Las muestras fueron procesadas por CiToxLAB Francia en micromatrices HG_U133_Plus2 de Affymetrix. Los datos normalizados de RMA se analizaron usando GeneSpring 11.5.1 (Agilent Technologies, Santa Clara, CA) y los resultados se interpretaron usando el software BaseSpace Correlation de Illumina Engine e IPA de Qiagen. Inicialmente, los datos fueron sometidos a un control QC estándar por CiToxLAB y en GeneSpring (PCA, controles de hibridación). Posteriormente, se filtró en los niveles de expresión para obtener conjuntos de sondas por encima del percentil 20 en un 100 % de las muestras en cualquiera de las condiciones antes del análisis posterior.

La piel con lesiones de pacientes con HS mostró niveles elevados de genes de la vía de la 5-lipoxigenasa, incluido LTA4H. LTA4H tuvo una expresión notable en la piel tanto en piel sana como piel con lesiones (Figura 9).

La **Figura 9** muestra la expresión normalizada de genes diana Se pudo determinar un aumento regulado significativo de los genes de la 5-lipoxigenasa ALOX5, ALOX5AP y LTA4H de 18 muestras de pacientes con HS frente a 8 muestras de controles sanos, lo que sugiere un aumento regulado de la biosíntesis de LTB4 en

consonancia con los datos lipidómicos. *** *P*<0,001; ** *P*<0,01; * *P*<0,05 aplicando una prueba de la *t* bilateral para datos independientes.

Ejemplo 6: El compuesto del Ejemplo 1 y el ácido (*S*)-3-amino-4-(5-(4-(4-clorofenoxi)fenil)-2*H*-tetrazol-2-il)butanoico suprimen la biosíntesis de LTB4 proinflamatorio en biopsias de piel estimuladas de pacientes con HS

Se cultivaron biopsias de piel de pacientes con HS en medio de cultivo celular durante 2 h en presencia o ausencia de la suma de los inhibidores de LTA4H seleccionados del compuesto del Ejemplo 1 y el ácido (*S*)-3-amino-4-(5-(4-(4-clorofenoxi)fenil)-2*H*-tetrazol-2-il)butanoico. A continuación, las biopsias se estimularon durante 2 h con 10 ug/mL de ionóforo para inducir la activación completa de la vía de la 5-lipoxigenasa en las células inflamatorias de las lesiones. Después, se recogieron biopsias de piel, se extrajeron los lípidos y se analizaron para detectar la generación de LTB4 por LC-MS/MS como se ha descrito anteriormente. Las biopsias de piel estimuladas de lesiones de HS generaron una gran cantidad del mediador lipídico LTB4. Las biopsias de piel que se trataron con el compuesto del Ejemplo 1 o ácido (*S*)-3-amino-4-(5-(4-(4-clorofenoxi)fenil)-2*H*-tetrazol-2-il)butanoico apenas liberaron LTB4. **(Figuras 10 y 11)**

Las biopsias de piel con lesiones de pacientes con HS se dejaron sin tratar o se estimularon completamente con ionóforo para inducir la biosíntesis de LTB4 en presencia o ausencia de un inhibidor de LTA4H.

Figura 10: el compuesto 1 es el compuesto del Ejemplo 1;

Figura 11: el compuesto 2 es ácido (*S*)-3-amino-4-(5-(4-(4-clorofenoxi)fenil)-2*H*-tetrazol-2-il)butanoico

La presencia de un inhibidor de LTA4H suprimió completamente la capacidad productora de LTB4 de biopsias de piel con lesiones de pacientes con HS. Las cantidades de LTB4 se proporcionan en fmol/mg de tejido. Se muestran resultados representativos obtenidos con un donante por compuesto de entre varios evaluados.

Figura 12: Los ratones se trataron con vehículo, 3 mg/kg o 10 mg/kg del compuesto 2 (ácido (*S*)-3-amino-4-(5-(4-(4-clorofenoxi)fenil)-2*H*-tetrazol-2-il)butanoico). 22 horas después de la última dosis, se obtuvo sangre, se diluyó 1:3 y se estimuló durante 15 min *ex vivo* con 10 mg/mL de ionóforo de calcio para inducir la producción de LTB4. La liberación de LTB4 se cuantificó mediante EIA LTB4 y demostró más de un 90 % de inhibición de LTB4 en ambos grupos tratados. Se representan promedios de 4 ratones por grupo +/- error estándar de la media.

Ejemplo 7: Datos del primer ensayo clínico en seres humanos (FIH, por sus siglas en inglés)

El compuesto del Ejemplo 1 se ha estudiado en un estudio FIH diseñado para caracterizar su seguridad, tolerabilidad y PK preliminares en sujetos sanos adultos. El estudio consistió en una parte 1, con única dosis ascendente (SAD, por sus siglas en inglés) y una parte 2, con una dosis ascendente múltiple (MAD, por sus siglas en inglés). El compuesto del Ejemplo 1 se administró por vía oral en una sola vez QD o BID, en condiciones posprandiales o de ayuno a lo largo de un intervalo posológico de 5 mg a 2 veces 100 mg. El compuesto del Ejemplo 1 también se administró por vía oral en una administración multidosis, en condiciones de ayuno durante 12 días a lo largo de un intervalo posológico de 5 mg QD a 80 mg BID.

Parte 1 (SAD)

La Parte 1 fue un estudio aleatorizado, con enmascaramiento del sujeto y con enmascaramiento parcial del investigador, controlado con placebo y de dosis oral ascendente única. La dosis se administró o bien en una toma o bien se dividió en dos tomas con 12 horas de diferencia (N =69). Se aleatorizaron ocho sujetos en cada cohorte (excepto en la Cohorte 7, donde se aleatorizaron siete sujetos y en la Cohorte 9 donde se aleatorizaron seis sujetos) para recibir o bien el compuesto del Ejemplo 1 o bien un placebo equivalente en una relación de 6:2 (activo:placebo), para evaluar nueve niveles de dosis.

Los sujetos fueron asignados a una de las siguientes cohortes:

Cohorte 1: Dosis oral única de 5 mg o placebo equivalente

Cohorte 2: Dosis oral única de 10 mg o placebo equivalente

Cohorte 3: Dosis oral única de 20 mg o placebo equivalente

Cohorte 4: Dosis oral única de 30 mg o placebo equivalente

Cohorte 5: Dosis oral única de 45 mg o placebo equivalente

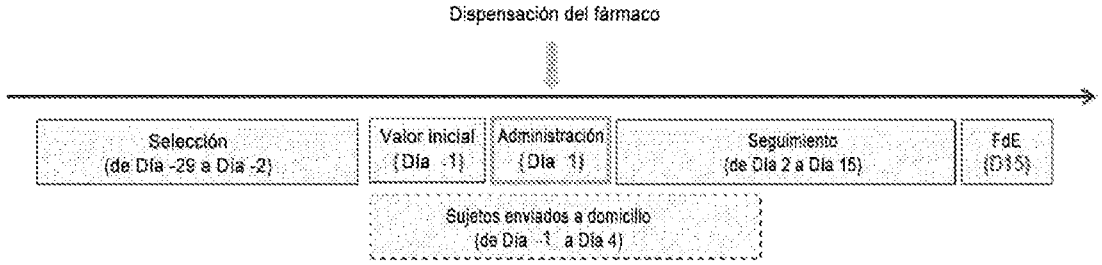
Cohorte 6: Dosis oral única de 70 mg o placebo equivalente

Cohorte 7: Dosis oral total de 140 mg o placebo equivalente dividida en dos dosis de 70 mg tomadas con 12 h de diferencia

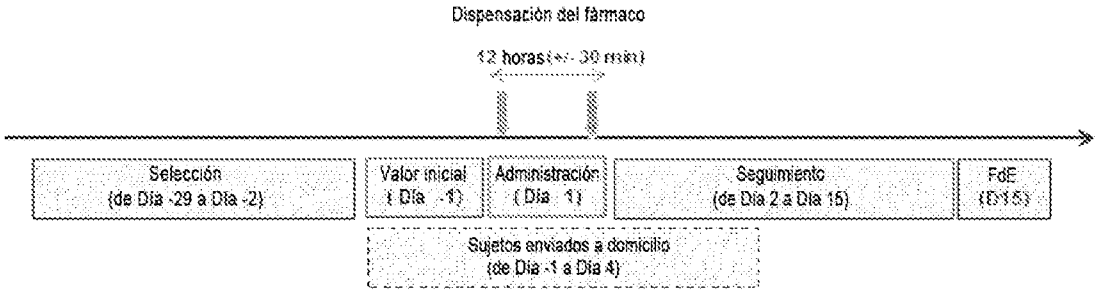
Cohorte 8: Dosis oral total de 200 mg o placebo equivalente dividida en dos dosis de 100 mg tomadas con 12 h de diferencia

Cohorte 9: Dosis oral total de 80 mg o placebo equivalente dividida en dos dosis de 40 mg tomadas con 12 h de diferencia

Diseño de la Parte 1 (dosis única ascendente) (qd) - Descripción general del estudio



Diseño de la Parte 1 (dosis única ascendente) (toma diaria dividida) - Descripción general del estudio



Parte 2 (MAD)

La Parte 2 fue un estudio MAD aleatorizado, con enmascaramiento del sujeto y con enmascaramiento parcial del investigador, controlado con placebo, en el que se aleatorizaron ocho sujetos en cinco cohortes para recibir el compuesto del Ejemplo 1 o placebo equivalente en una relación de 6:2 (activo:placebo).

Los sujetos fueron asignados a una de los siguientes cohortes:

Cohorte 1: Dosis orales una vez al día (qd) múltiples de 5 mg o placebo equivalente

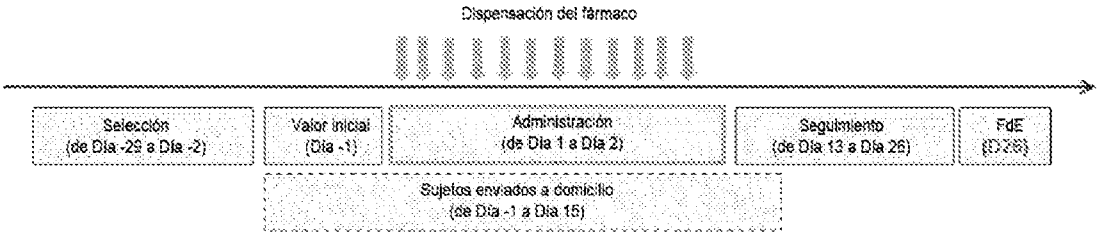
Cohorte 2: Dosis orales una vez al día (qd) múltiples de 15 mg o placebo equivalente

Cohorte 3: Dosis orales diarias de 20 mg múltiples o placebo equivalente administradas dos veces al día (bid)

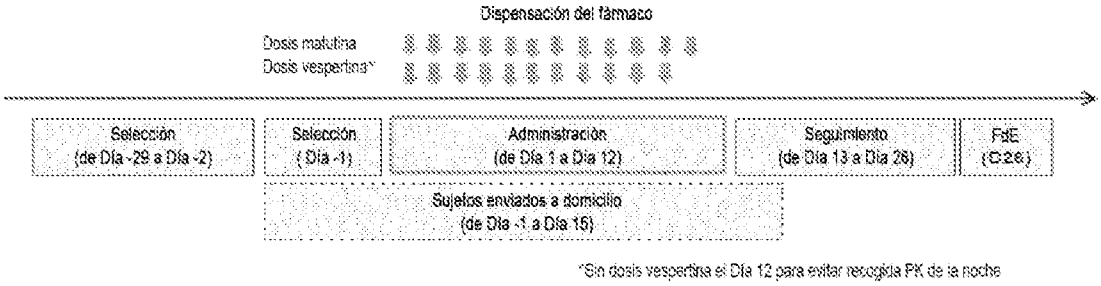
Cohorte 4: Dosis orales diarias de 40 mg múltiples o placebo equivalente administradas dos veces al día (bid)

Cohorte 5: Dosis orales diarias de 80 mg múltiples o placebo equivalente administradas dos veces al día (bid)

Diseño con dosis múltiple ascendente (qd) de la Parte 2 - Descripción general del estudio



Diseño con dosis múltiple ascendente (bid) de la Parte 2 - Descripción general del estudio



Seguridad y tolerabilidad en seres humanos

En la Parte 1 (dosis única ascendente, SAD) del estudio anterior, los sujetos sanos recibieron una única dosis del compuesto del Ejemplo 1 hasta una dosis diaria total máxima de 200 mg (dos veces 100 mg administrados con 12 h de diferencia). En la Parte 2 (dosis múltiple ascendente, DMA) del estudio, los sujetos recibieron dosis hasta 80 mg BID durante 12 días. Ningún evento adverso dio lugar a la interrupción del estudio. Las dosis más altas en ambas partes fueron seguras y no se estableció una dosis máxima tolerada.

Algunos sujetos que fueron tratados con el compuesto del Ejemplo 1 o placebo en las porciones SAD y MAD de este estudio experimentaron elevaciones de lipasa asintomáticas. Tres sujetos tratados (uno de la parte SAD en la dosis más baja de 5 mg, dos de la MAD en la dosis más alta de 80 mg BID) y un sujeto tratado con placebo experimentaron aumentos en la lipasa. En los tres sujetos con elevaciones de lipasa, el aumento de lipasa estuvo acompañado de un aumento leve de amilasa (≤1,5 ULN). Todos los sujetos fueron asintomáticos y los eventos fueron transitorios, con un rápido regreso a los niveles normales mientras los sujetos continuaban recibiendo el compuesto del Ejemplo 1. No se han relacionado hallazgos significativos en el examen físico, constantes vitales o ECG con el compuesto del Ejemplo 1.

Por lo tanto, el compuesto del Ejemplo 1 se toleró bien en sujetos sanos con dosis de hasta 80 mg bid (dosis diaria de 160 mg) durante 12 días.

Datos farmacocinéticos humanos

Se evaluó el comportamiento farmacocinético del compuesto del Ejemplo 1 en sujetos sanos después de dosis orales únicas y múltiples. Los parámetros PK calculados fueron parámetros estándar utilizados para medir la exposición al fármaco en la circulación sistémica después de recibir dosis únicas o múltiples del compuesto del Ejemplo 1.

Parte 1 (SAD)

Los perfiles de concentración plasmática media frente al tiempo para el compuesto del Ejemplo 1 se muestran en la Figura 13.

Después de la administración oral única de 5, 10, 20, 30, 45, 70, dos veces 70 (toma dividida, se administraron 2 dosis idénticas con 12 h de diferencia), dos veces 100 (toma dividida) y dos veces 40 mg (toma dividida) del compuesto, la exposición plasmática al compuesto del Ejemplo 1 aumentó con la dosis y una mediana de Tmáx comprendida entre 1 y 1,5 horas después de la dosis indicó una absorción rápida. Después de la concentración, las concentraciones plasmáticas máximas disminuyeron inicialmente muy rápidamente; en puntos temporales posteriores, la velocidad de disminución de la concentración disminuyó notablemente y la semivida de eliminación aparente media (T1/2) estuvo comprendida entre 245 y 513 horas. Con un aumento en la dosis de 5 a 100 mg (es decir, 20 veces), la Cmáx aumentó 21,7 veces; ABC0-24 h aumentó 75 veces, con un aumento de 40 veces en la

dosis diaria (de 5 mg a 100 mg bid). El coeficiente de variación porcentual (% CV) estuvo comprendido entre 18,5 y 41,4 para la Cmáx y entre 6,4 y 26,3 para ABC0-24 h.

Para el intervalo posológico de 5 mg a 2 veces 100 mg (40 veces) para ABC y de 5 mg a 100 mg para Cmáx (20 veces), la pendiente estimada y el IC 90 % correspondiente para Cmáx fue 1,08 (1,01, 1,15), para ABCfinal la pendiente fue 1,00 con IC 90 % (0,957; 1,04) y para ABC0-24 la pendiente fue 1,20 con IC 90 % de (1,15, 1,24). Se demostró la proporcionalidad de la dosis durante todo el intervalo posológico para la ABCfinal pero no para la Cmáx y ABC0-24h, donde los datos sugieren un aumento ligeramente superior al proporcional de la exposición con la dosis. Sin embargo, para Cmáx y ABC0-24h, la PK puede considerarse proporcional a la dosis para un aumento de la dosis de hasta 4,50 veces y 2,57 veces, respectivamente.

Parte 2 (MAD)

Los perfiles de concentración plasmática media frente al tiempo del compuesto se muestran en la Figura 1 (Día 1) y en la Figura 14b (Día 12).

Tras la administración oral de la primera dosis del compuesto del Ejemplo 1 el Día 1, para todos los grupos de dosis (5 y 15 mg qd en ayunas; 20, 40 y 80 mg bid posprandial), las concentraciones plasmáticas del compuesto del Ejemplo 1 aumentaron de manera dependiente de la dosis con una mediana de Tmáx comprendida entre 1 y 2,5 horas.

Con un aumento en la dosis del compuesto del Ejemplo 1 de 5 mg qd a 80 mg bid (es decir, 16 veces por intervalo posológico), la Cmáx y la ABC en el Día 12 (ABC0-12h,ee para cohortes de 20, 40 y 80 mg bid y ABC0-24h,ee para la cohorte de 5 y 15 mg qd) aumentaron 17,9 veces y 20,9 veces, respectivamente. Para el intervalo posológico de 5 a 80 mg (16 veces), la pendiente estimada y el IC 90 % correspondiente para Cmáx,ee fue 1,19 (1,08,1,30) y para ABCtau,ee la pendiente fue 1,07 con IC 90 % (1,01; 1,12). La proporcionalidad de la dosis durante todo el intervalo posológico no se demostró para Cmáx,ee ni para ABCtau,ee. Sin embargo, la PK de Cmáx,ee y AUCtau se puede considerar proporcional a la dosis para y hasta un aumento de la dosis de 2,12 y 6,29 veces, respectivamente. Se cumplieron los criterios de proporcionalidad de la dosis para ABCtau en el intervalo posológico de 5 mg qd a 40 mg bid. El % CV estuvo comprendido entre 17,1 y 30,2 % para la Cmáx y entre 11,7 y 18,1 para ABC0-24 h.

A lo largo del intervalo posológico estudiado, la Cmáx,ee fue entre 1,39 y 1,19 veces mayor que después de una única dosis (Cmáx media (Día 12)/Cmáx (Día 1)). Para el ABC (ABC0-12 y ABC0-24), las proporciones promedio fueron de 2,08 a 1,27. Esto indica una acumulación poco importante del compuesto del Ejemplo 1 desde el día 1 hasta el estado estacionario. Para la dosis más baja de 5 mg qd se observó una acumulación media de 2,1 veces hasta el estado estacionario pero para todas las dosis más altas la acumulación fue ≤ 1,4 veces. Poca acumulación el día 1 de la pauta bid (Racc media, día 1 desde 1,09 - 1,29) sugiere que el tiempo hasta el estado estacionario es corto. En 4 de los 5 grupos posológicos, las concentraciones previas a la dosis matutinas son mayores el Día 3 en comparación con el Día 2, pero las diferencias de concentración son pequeñas. Desde el Día 3 hasta el Día 4 no se observa ningún aumento constante o importante en las concentraciones previas a la dosis matutinas. Esto demuestra que el estado estacionario se logra rápidamente, es decir, aproximadamente en el Día 3.

Para la administración oral BID del compuesto del Ejemplo 1, en estado posprandial, la exposición en estado estacionario se alcanza en los 3-4 días posteriores a la administración. En estado estacionario, se cumplieron los criterios de proporcionalidad de la dosis para ABCtau de 5 mg QD a 40 mg BID.

Datos farmacodinámicos en seres humanos

Biomarcador sanguíneo PD: Leucotrieno B4 (LTB4) en sangre

Determinación de leucotrieno B4 (LTB4) en plasma humano de sangre completa estimulada *ex vivo*

En modelos en animales, el grado de inhibición de LTB4 en sangre estimulada *ex vivo* se correlacionó bien con el grado de efecto terapéutico (Figura 10), en particular la reducción de neutrófilos en los tejidos inflamados. La lectura PD periférica de LTB4 de sangre estimulada *ex vivo* es un factor predictivo de la eficacia terapéutica y, por lo tanto, es adecuada para monitorizar la inhibición de la diana en el ensayo clínico FIH.

Figura 10: Los ratones se trataron con vehículo, 3 mg/kg o 10 mg/kg del compuesto 2. 22 horas después de la última dosis, se obtuvo sangre, se diluyó 1:3 y se estimuló durante 15 min *ex vivo* con 10 mg/mL de ionóforo de calcio para inducir la producción de LTB4. La liberación de LTB4 se cuantificó mediante EIA LTB4 y demostró más de un 90 % de inhibición de LTB4 en ambos grupos tratados. Se representan promedios de 4 ratones por grupo +/- error estándar de la media.

Por lo tanto, se determinaron las concentraciones de LTB4 en plasma de sangre entera estimulada *ex vivo* mediante un método de LC-MS/MS.

Método bioanalítico para LTB4

La estimulación *ex vivo* se realizó en el centro clínico de acuerdo con el siguiente procedimiento: La sangre entera (500 µL) se estimuló durante 30 min utilizando ionóforo de calcio A23187. A continuación, se recoge el sobrenadante de plasma y se congela a -80 °C durante al menos 24 horas antes de su uso.

La cuantificación de LTB4 por LC-MS/MS se realizó de la siguiente manera:

El plasma humano se procesó con precipitación orgánica, seguida de separación mediante cromatografía de líquidos de alta resolución de fase inversa con detección espectrométrica de masas en tándem.

Cromatografía:

Separación de fase inversa en HPLC1290 Infinity y Zorbax SB-C18 de Agilent Technologies,

Columna HD 1,8µm de resolución rápida (100 × 2,1 mm) a 60 °C y tasa de flujo de 400 µL/min

Tiempo total de ejecución analítica de 11,0 minutos.

Detección:

QTrap 5500 MS/MS Turbo Spray Ion Drive de AB Sciex en modo de iones negativos.

Se preparó una muestra de cada sujeto y punto temporal y se analizó en tres alícuotas. Las alícuotas uno y dos contenían plasma de sangre completa estimulada *ex vivo*, mientras que la alícuota tres como control negativo contenía plasma de sangre completa no estimulada. Las muestras con CV>25 % para las dos primeras alícuotas y/o con valores detectados en la alícuota tres se excluyeron de los resultados.

Los datos de concentración de LTB4 se calcularon como la media de la concentración de la alícuota uno y dos. La concentración de la alícuota tres no se incluyó en el cálculo. Se calculó el cambio desde el valor inicial y el porcentaje de inhibición (porcentaje del valor inicial) para cada biomarcador. El valor inicial fue la media de las medidas del valor inicial y del Día 1, -1 h.

Para evitar que se trataran como valores ausentes al calcular los cambios desde el valor inicial y el porcentaje de inhibición, los valores por debajo del LLOQ se reemplazaron por 0,5 × LLOQ y los valores por encima del límite superior de cuantificación (ULOQ, por sus siglas en inglés) se reemplazaron por 1,5 × ULOQ.

Resultados:

Los resultados de las primeras cohortes de SAD indicaron que la liberación de LTB4 estimulada por células sanguíneas permaneció en una reducción de un 25-50 % con respecto al valor inicial a las 24 horas con 5 mg. Se observó que la inhibición a las 24 horas aumentaba con el aumento de la dosis. Se observó una inhibición de aproximadamente un 50 % a las 24 h después de la administración con la dosis de 10 mg y se observó una inhibición máxima transitoria (>90 %) después de Cmáx con la dosis de 20 mg. (Figura 15)

Cohortes adicionales en la parte SAD confirmaron la inhibición dependiente de la dosis de LTB4. Se observó una inhibición de aproximadamente un 81 %, 86 % y 89 % a las 24 h después de la administración con la dosis de 30 mg, 45 mg y 70 mg, respectivamente.

Los datos en estado estacionario de las cohortes 1 a 3 en la parte MAD confirman la inhibición dependiente de la dosis de LTB4. Se observó una inhibición de aproximadamente un 75 %, 90 % y 99 % en muestras recogidas antes de la dosis el Día 9 (estado estacionario) con la dosis de 5 mg (Q.D.), 15 mg (Q.D.) y 20 mg (B.I.D.), respectivamente. (Figura 16)

Se mantuvo la inhibición objetivo de un 90-99 % con la dosis de 15 mg (Q.D.) y 20 mg (B.I.D.), en la parte MAD del estudio.

En conclusión, la inhibición objetivo de la leucotrieno A4··hidrolasa en estado estacionario evaluada *ex-vivo* en muestras de sangre fue, en promedio, de un 75 % con 5 mg QD, 90 % con 15 mg QD y 99 % con 20 mg QD bid.

Biomarcador de líquido de vesículas: Leucotrieno B4 (LTB4) en sangre en líquido de vesículas inducidas por cantaridina.

Vesículas cutáneas inducidas por cantaridina

Para evaluar el efecto PD del compuesto del Ejemplo 1 sobre un posible órgano diana, se indujeron vesículas de la piel en el brazo de sujetos en una cohorte seleccionada de la parte SAD y cohortes seleccionadas de la parte MAD.

En las partes 1 y 2 del estudio clínico (SAD y MAD), se indujeron vesículas en la piel en el brazo de sujetos en cohortes seleccionadas. Para esto se aplicaron discos de papel de filtro de 10 mm de diámetro humedecidos con una solución de cantaridina (tal como cantharone) sobre el brazo del sujeto, lo que indujo una ampolla epidérmica, y se recogió el líquido de la vesícula aproximadamente 24 horas (+/- 1 h) después de la aplicación.

Se recogieron muestras de líquido de ampollas el Día 1 antes de la dosis y el Día 2 antes de la dosis en la cohorte 4 de SAD, así como el Día 1 antes de la dosis y el Día 9 antes de la dosis en la cohorte 2-5 de MAD.

Preparación de la muestra para el análisis de leucotrienos y lipoxina A4 en líquido de vesículas humanas

Se recibieron muestras de líquido de vesículas congeladas en hielo seco y se almacenaron a -70 °C o menos hasta su análisis. El día del análisis, se tomaron muestras del congelador y se extrajeron inmediatamente después de la descongelación.

Procedimiento para leucotrienos y lipoxina A4 en líquido de vesículas humanas

Se enriquecieron 90 µL de líquido de vesículas (muestra o muestra QC) con 5 µL de solución de patrón interno IS-L-(leucotrienos y lipoxina deuterados en una concentración de 50 ng/mL) y se agitaron en vórtex en un tubo de microcentrífuga. Se añadieron 90 µL de metanol con un 0,1 % de

ácido fórmico. Después de esto se mezcló durante 5 minutos en vórtex y se sonicó durante 10 minutos en hielo. Las placas se incubaron a -20 °C durante 40 minutos. Después de esto se centrifugó a 16 000 rpm (27 500 xg) a 4 °C durante 20 minutos. Se transfirieron 160 µL del sobrenadante a filtros Millipore con MWCO de 5 kDa. Los filtros MWCO se han limpiado previamente centrifugando 500 µL de metanol/agua 1/1 a través de los filtros. Los filtros cargados se centrifugaron a 16 000 rpm (27 500 xg) a 4 °C durante 40 minutos (o hasta que se filtró todo el líquido). Se transfirieron 140 µL de filtrado a viales de vidrio de HPLC, se combinaron con 108 µL de agua y se agitaron en vórtex brevemente. Si el volumen de líquido de la vesícula era inferior a 90 µL, se utilizó agua para llevar el volumen hasta 90 µL y se anotó el factor de dilución.

Cromatografía de líquidos de alta resolución

La HPLC se realizó usando un sistema de UHPLC de Agilent equipado con 2 bombas, una bomba de UHPLC (Modelo G4220B) para el gradiente analítico y una bomba cuaternaria (Modelo G1311B) como bomba de carga.

Resultados

En la Parte 1 del estudio, se evaluó el líquido de la vesícula en el grupo de tratamiento con 30 mg recogiéndose la muestra a las 24 horas y se observó que la concentración media del compuesto del Ejemplo 1 era de 4,67 ng/mL. Las concentraciones del líquido de la vesícula fueron, en promedio, aproximadamente dos veces mayores que las concentraciones plasmáticas en el mismo momento y solo un 14 % de las concentraciones sanguíneas correspondientes.

En la Parte 2 del estudio, se analizó el líquido de la vesícula en los grupos de tratamiento con 15 mg qd así como también en los de 20, 40 y 80 mg bid recogiéndose las muestras antes de la dosis el Día 9 (líquido de la vesícula). Las concentraciones medias del compuesto del Ejemplo 1 en el líquido de la vesícula aumentaron con la dosis de 4,62 ng/mL con 15 mg qd a 233 ng/mL con 80 mg bid. Las concentraciones del líquido de la vesícula fueron similares a las concentraciones plasmáticas con relaciones de líquido de la vesícula/plasma de aproximadamente 2.

Se registró la inhibición de LTB4 en piel y plasma (% de cambio respecto al valor inicial) en la Figura 17. La dosis diaria de 40 mg (20 mg BID) muestra una supresión casi completa en sangre de LTB4 en estado estacionario y la misma dosis logró una supresión de un 90 % de LTB4 en líquidos de vesículas de piel humana, donde la vesícula de la piel se indujo mediante aplicación tópica de cantaridina.

Ejemplo 8: Eficacia y seguridad del ácido (*S*)-3-amino-4-(5-(4-((5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)oxi)fenil)-2*H*-tetrazol-2-il)butanoico (Forma B) en pacientes adultos con HS de moderada a grave.

A continuación se proporcionan los detalles del diseño del ensayo clínico para demostrar la eficacia del ácido (*S*)-3-amino-4-(5-(4-((5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)oxi)fenil)-2*H*-tetrazol-2-il)butanoico en comparación con el placebo.

Diseño del estudio clínico

El enmascaramiento de los sujetos e investigadores permite una evaluación sin sesgo de lecturas subjetivas, tales como recuentos de lesiones en HS o puntuaciones de HS-PGA globales, así como eventos adversos.

Se lleva a cabo un estudio aleatorizado, con enmascaramiento de sujeto e investigador, controlado con placebo, multicéntrico y de grupos paralelos para evaluar la eficacia, seguridad y tolerabilidad de varios compuestos de tratamiento activos, tales como el compuesto del Ejemplo 1, en sujetos con hidrosadenitis supurativa (HS) de moderada a grave. Tras un periodo de selección de aproximadamente 4 semanas, se planea el periodo de tratamiento durante 16 semanas y le sigue un seguimiento de seguridad de aproximadamente 12 semanas. A los sujetos se les administran 20 mg BID por vía oral del compuesto del Ejemplo 1, o placebo BID por vía oral.

Los sujetos incluidos en este estudio son sujetos masculinos y femeninos adultos de 18 a 65 años de edad, que presentan HS de moderada a grave diagnosticada con lesiones inflamatorias recurrentes durante al menos 12 meses. Los requisitos para que un sujeto se incluya en el estudio es que tenga al menos 3 lesiones inflamatorias. Las evaluaciones iniciales pueden iniciarse desde el Día -7 para permitir la finalización de las evaluaciones el Día 1 antes del tratamiento el Día 1. Todos los resultados de la evaluación de la seguridad iniciales deben estar disponibles antes de la administración y el cumplimiento de los criterios de idoneidad. La aleatorización se realiza utilizando un sistema de Tecnología de Respuesta Interactiva (IRT, por sus siglas en inglés) centralizado.

El criterio de valoración clínico principal seleccionado es HiSCR (Respuesta Clínica de la Hidrosadenitis Supurativa) simplificada después de 16 semanas de tratamiento.

El Día 113 (Semana 17), después de que se hayan realizado evaluaciones de seguridad y de otro tipo, todos los sujetos entran en el período de seguimiento sin la administración de ningún fármaco. Si se justifica médicamente, y si no se han identificado posibles problemas de seguridad (después de una discusión con el patrocinador), los sujetos pueden recibir durante este período de seguimiento medicamentos prohibidos previamente.

Las evaluaciones de seguridad y eficacia se realizan en las visitas de seguimiento el Día 141 (semana 21) y el Día 197 (semana 29). Se registran la farmacocinética (PK) y la farmacodinámica (PD). Se mantiene el enmascaramiento del investigador y el sujeto hasta el final del estudio. La visita del final del estudio se produce el Día 197 (Semana 29), que incluye evaluaciones de finalización del estudio seguidas del alta del estudio.

Se aleatorizan aproximadamente 45 sujetos, 30 con sustancia activa y 15 con placebo. El Día 1, se proporcionan 20 mg del compuesto del Ejemplo 1, o su placebo correspondiente a los sujetos en el centro. El personal del centro instruye al sujeto sobre cómo tomar el fármaco (BID), incluida la necesidad de una ingesta de fluido (preferentemente agua), y que tome el fármaco durante o poco después de las comidas por la mañana y por la noche. Al inicio, se realizan la administración del fármaco y evaluaciones clínicas, así como evaluaciones de la PK, farmacodinámica (PD) y de seguridad necesarias. Los sujetos reciben el alta del centro el mismo día después de completar todas las evaluaciones siempre que no haya preocupaciones relacionadas con la seguridad. Los sujetos vuelven al centro del estudio el Día 8 (Semana 2), Día 15 (Semana 3) y Día 29 (Semana 5) y luego en intervalos mensuales: Día 57 (semana 9), Día 85 (semana 13) y Día 113 (semana 17) respectivamente. Las evaluaciones de seguridad y eficacia seleccionadas se realizan durante estas visitas y se recogen muestras PK/PD.

El objetivo principal es mostrar la eficacia preliminar del tratamiento con el compuesto del Ejemplo 1, en sujetos con HS después de 16 semanas de tratamiento en comparación con el placebo. Tras un periodo de tratamiento de 16 semanas, se incluye un periodo de seguimiento de 12 semanas para observar que se puede mantener o aumentar una sostenibilidad del efecto después de 16 semanas de tratamiento.

Se planea una aleatorización 2:1 basándose en el hecho de favorecer la exposición al principio activo a la vez que se limita la exposición de los sujetos al placebo.

El estudio incluye múltiples criterios de valoración clínicos, para evaluar mejor las propiedades de estos criterios de valoración seleccionados:

- Para este estudio, se seleccionó la HiSCR simplificada como criterio de valoración principal. La HiSCR simplificada se define como una disminución de un 50 % en el número total de abscesos más nódulos inflamatorios, sin ningún aumento en las fístulas de drenaje.

- Las lesiones inflamatorias de HS se contarán como lesiones individuales (nódulos inflamatorios, abscesos y fístulas de drenaje) en las áreas anatómicas típicas. Además del recuento, se usará una escala de evaluación global (evaluación global de los médicos-hidrosadenitis supurativa o HS-PGA) así como una puntuación compuesta (evaluación de la gravedad de la puntuación de la hidrosadenitis supurativa o SAHS).

- Se utilizarán varios resultados comunicados por el paciente, incluido el Índice de Calidad de Vida en Dermatología (DLQI). Finalmente, ya que desde la perspectiva de un sujeto, el dolor relacionado con la piel es el síntoma más importante, se incluye la escala de calificación numérica (NRS) del dolor.

Información adicional sobre las evaluaciones clínicas:

HS-PGA (Evaluación global de los médicos - Hidrosadenitis Supurativa): La puntuación se utilizará como objetivo exploratorio para evaluar HS, y se utilizó y describe en Kimball AB, Kerdel F, Adams D, *et al*. (2012) Adalimumab for the treatment of moderate to severe Hidradenitis suppurativa: a parallel randomized trial. Ann Intern Med;157:846-55.

La *puntuación de SAHS* es una puntuación compuesta (Hessam S, Scholl L, Sand M, *et al*. (2018) A Novel Severity Assessment Scoring System for Hidradenitis Suppurativa. JAMA Dermatol;154(3):330-335) y se obtendrá de la información recogida para el recuento de lesiones inflamatorias, el recuento de fístulas y el dolor NRS. Además, las áreas anatómicas y los forúnculos nuevos o existentes que han empeorado se recopilarán en ambas cohortes.

Dolor cutáneo - NRS (escala de calificación numérica para el dolor): En estudios de adalimumab se utilizó una NRS para el dolor relacionado con la piel (Kimball *et al.* (2016) N Engl J Med 375:422-34) y se usará ya que el dolor relacionado con la piel o HS es uno de los mayores problemas para el paciente (Matusiak *et al*. (2017) J Am Acad Dermatol;76:670-5). El dolor que está relacionado con HS se registrará en promedio en las últimas 24 horas y cuando es peor (en las últimas 24 horas).

Otros *resultados comunicados por el paciente* (PRO) incluirán el Índice de Calidad de Vida en Dermatología (DLQI) como herramienta de Calidad de vida (QoL, por sus siglas en inglés) relacionada con la dermatología con puntuaciones validadas disponibles en muchos países e idiomas. Incluye también una Evaluación Global del Paciente.

Objetivos y criterios de valoración del estudio

Objetivo(s) principal(es)	***Criterios de valoración relacionados con el(los) objetivo(s) principal(es)***
• Demostrar la eficacia del Ejemplo 1, en comparación con el placebo en pacientes con hidrosadenitis supurativa (HS) inflamatoria de moderada a grave	• Proporción de pacientes que consiguen una respuesta clínica evaluada por la Respuesta Clínica de la Hidrosadenitis Supurativa (HiSCR) simplificada después de 16 semanas de tratamiento
Objetivo(s) secundario(s)	***Criterios de valoración relacionados con el(los) objetivo(s) secundario(s)***
• Evaluar la seguridad y tolerabilidad del compuesto del Ejemplo 1 en pacientes con hidrosadenitis supurativa (HS) de moderada a grave	• Número y gravedad de AE
	• Incidencia de cambios en el laboratorio de seguridad, constantes vitales y parámetros de ECG
	• Examen físico y constantes vitales al inicio y repetidamente hasta la visita de finalización del estudio
• Evaluar el efecto del compuesto del Ejemplo 1 frente al placebo en las evaluaciones de los resultados clínicos en el tiempo	• Puntuación de la evaluación global de los médicos - hidrosadenitis supurativa (HS-PGA) en el tiempo
	• Recuento de nódulos inflamatorios en el tiempo
	• Recuento de abscesos en el tiempo
	• Recuento de fístulas de drenaje en el tiempo
	• Recuento de nódulos no inflamados en el tiempo
• Evaluar el efecto del compuesto del Ejemplo 1 para reducir las	• Proporción de pacientes que experimentan al menos una exacerbación durante las 16 semanas de tratamiento. Se define la exacerbación como un aumento de al menos un 25 % en los recuentos

Objetivo(s) principal(es)	*Criterios de valoración relacionados con el(los) objetivo(s) principal(es)*
exacerbaciones de HS frente al placebo respectivo	totales de abscesos y nódulos inflamatorios (recuento AN) con un aumento mínimo de 2 AN con respecto al valor inicial.
• Evaluar el efecto del compuesto del Ejemplo 1 en comparación con el placebo sobre los resultados comunicados por los pacientes	• Índice de Calidad de Vida en Dermatología (DLQI)
	• Evaluación global del paciente
	• Proporción de pacientes que lograron una NRS30 después de 16 semanas de tratamiento, entre pacientes con dolor cutáneo inicial NRS ≥ 3
	• Número de nuevos forúnculos o forúnculos existentes que han empeorado en las últimas cuatro semanas.

Criterios de inclusión clave

- Sujetos masculinos y femeninos, de 18 a 65 años de edad, con HS diagnosticada clínicamente durante al menos 12 meses antes de la Selección
- Un total de al menos 3 lesiones inflamatorias, es decir, abscesos y/o nódulos inflamatorios, y
- No más de 10 fístulas, y
- Al menos dos áreas anatómicas deben estar afectadas por lesiones de HS
- El sujeto debe tener un peso corporal mínimo de 50 kg (inclusive)

Criterios de exclusión clave

- Uso de fármacos en investigación en el momento de la selección, o en los 30 días posteriores a la inscripción o 5 semividas posteriores a la inscripción o hasta que el efecto farmacodinámico esperado haya vuelto al valor inicial, lo que sea más prolongado; o más tiempo si lo requieren las regulaciones locales.
- Uso de productos biológicos de bloqueo de IL12 e IL23 tales como ustekinumab o guselkumab en los últimos 6 meses antes de la aleatorización/primer tratamiento.
- Uso de productos biológicos de direccionamiento a linfocitos B o de agotamiento de linfocitos B o similares, tales como rituximab o belilumab en 12 meses; para el paciente que recibió estos fármacos antes, el recuento de linfocitos B debe estar dentro del intervalo normal.
- Uso de agentes inmunomoduladores biológicos distintos de los anteriores (p. ej., adalimumab, secukinumab, etanercept, infliximab) 3 meses antes de la aleatorización/primer tratamiento o 5 semividas (lo que sea más prolongado);
- Uso de rituximab o belilumab en 12 meses;
- Uso de cualquier tratamiento sistémico para HS en las últimas 4 semanas antes de la aleatorización (tales como retinoides u otras terapias inmunomoduladoras, p. ej., metotrexato, ciclosporina A, corticosteroides).
- Uso de ciclofosfamida en los últimos 6 meses
- Uso de antibióticos sistémicos para HS en la última semana antes de la aleatorización/primer tratamiento
- Si se usan espironolactona u otros antiandrógenos (finasterida, acetato de ciproterona) (para HS), solo los pacientes con una dosis estable durante los últimos 3 meses y que planeen continuar durante el estudio son aceptables.
- Tratamiento quirúrgico para HS en las últimas 4 semanas antes de la aleatorización/primer tratamiento. El tratamiento quirúrgico no incluye biopsias por escisión esporádicas

- Recepción de cualquier bolo de corticosteroides inyectado elevado (>1 mg/kg) en 3 meses

REIVINDICACIONES

1. Un inhibidor de LTA4H para su uso en el tratamiento o la prevención de la hidrosadenitis supurativa en un paciente que necesita dicho tratamiento o prevención, donde dicho inhibidor de LTA4H es el ácido (*S*)-3-amino-4-(5-(4-((5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)oxi)fenil)-2*H*-tetrazol-2-il)butanoico, o una sal farmacéuticamente aceptable de este; o una forma cristalina del ácido (*S*)-3-amino-4-(5-(4-((5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)oxi)fenil)-2*H*-tetrazol-2-il)butanoico en su forma libre.

2. El inhibidor de LTA4H para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el inhibidor de LTA4H se dispone en una formulación farmacéutica, en donde dicha formulación farmacéutica comprende uno o más portadores farmacéuticamente aceptables, seleccionándose cada uno de los cuales independientemente entre un relleno, un lubricante, un aglutinante, un disgregante y un deslizante.

3. El inhibidor de LTA4H para su uso de acuerdo con la reivindicación 2, en donde la formulación farmacéutica está en forma de comprimido o cápsula.

4. Una composición farmacéutica que comprende un inhibidor de LTA4H que es el ácido (*S*)-3-amino-4-(5-(4-((5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)oxi)fenil)-2*H*-tetrazol-2-il)butanoico, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, o una forma cristalina del ácido (*S*)-3-amino-4-(5-(4-((5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)oxi)fenil)-2*H*-tetrazol-2-il)butanoico en su forma libre; junto con uno o más portadores farmacéuticamente aceptables para uso en el tratamiento o prevención de la hidrosadenitis supurativa en un paciente que necesita dicho tratamiento o prevención.

5. El inhibidor de LTA4H para uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o una composición farmacéutica para uso de acuerdo con la reivindicación 4, en donde el inhibidor de LTA4H se administra en una dosis diaria de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 100 mg.

6. El inhibidor de LTA4H para uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 y 5, o una composición farmacéutica para uso de acuerdo con la reivindicación 4 o 5, en donde el inhibidor de LTA4H o una composición farmacéutica que lo comprende se administra en combinación con uno o más segundos agentes terapéuticos.

7. Un producto combinado que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de LTA4H que es el ácido (*S*)-3-amino-4-(5-(4-((5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)oxi)fenil)-2*H*-tetrazol-2-il)butanoico, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, o una forma cristalina del ácido (*S*)-3-amino-4-(5-(4-((5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)oxi)fenil)-2*H*-tetrazol-2-il)butanoico en su forma libre; y uno o más agentes terapéuticos, para uso en el tratamiento o prevención de la hidrosadenitis supurativa en un paciente que necesita dicho tratamiento o prevención.

8. El inhibidor de LTA4H para uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 y 5, o la composición farmacéutica para uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 4 y 5, en donde el paciente se trata adicionalmente con al menos un medicamento tópico y al menos un antiséptico en combinación con el inhibidor de LTA4H.

9. El inhibidor de LTA4H para uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, 5, 6 y 8, la composición farmacéutica para uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 4, 5 y 8, o la combinación para uso de acuerdo con la reivindicación 7, en donde, antes del tratamiento con el inhibidor de LTA4H, el paciente no ha sido tratado previamente con un agente sistémico o un tratamiento tópico para la hidrosadenitis supurativa.

10. El inhibidor de LTA4H para uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, 5, 6 y 8, la composición farmacéutica para uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 4, 5 y 8, o la combinación para uso de acuerdo con la reivindicación 7, en donde el paciente se selecciona de acuerdo con uno de los siguientes criterios:
a) el paciente tiene hidrosadenitis supurativa de moderada a grave;
b) antes del tratamiento con el inhibidor de LTA4H, el paciente tiene una puntuación de HS-PGA ≥3;
c) antes del tratamiento con el inhibidor de LTA4H, el paciente tiene al menos 3 lesiones inflamatorias; o
d) antes del tratamiento con el inhibidor de LTA4H, el paciente no tiene una deformación cicatricial extensa (<10 fístulas) como resultado de la hidrosadenitis supurativa.

11. El inhibidor de LTA4H para uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 5, 6 y 8 a 10, la composición farmacéutica para uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 5 a 6, y 8 a 10, o la combinación para uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 7, 9 y 10, en donde el inhibidor de LTA4H se administra en una dosis de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 30 mg dos veces al día.

FIGURA 1

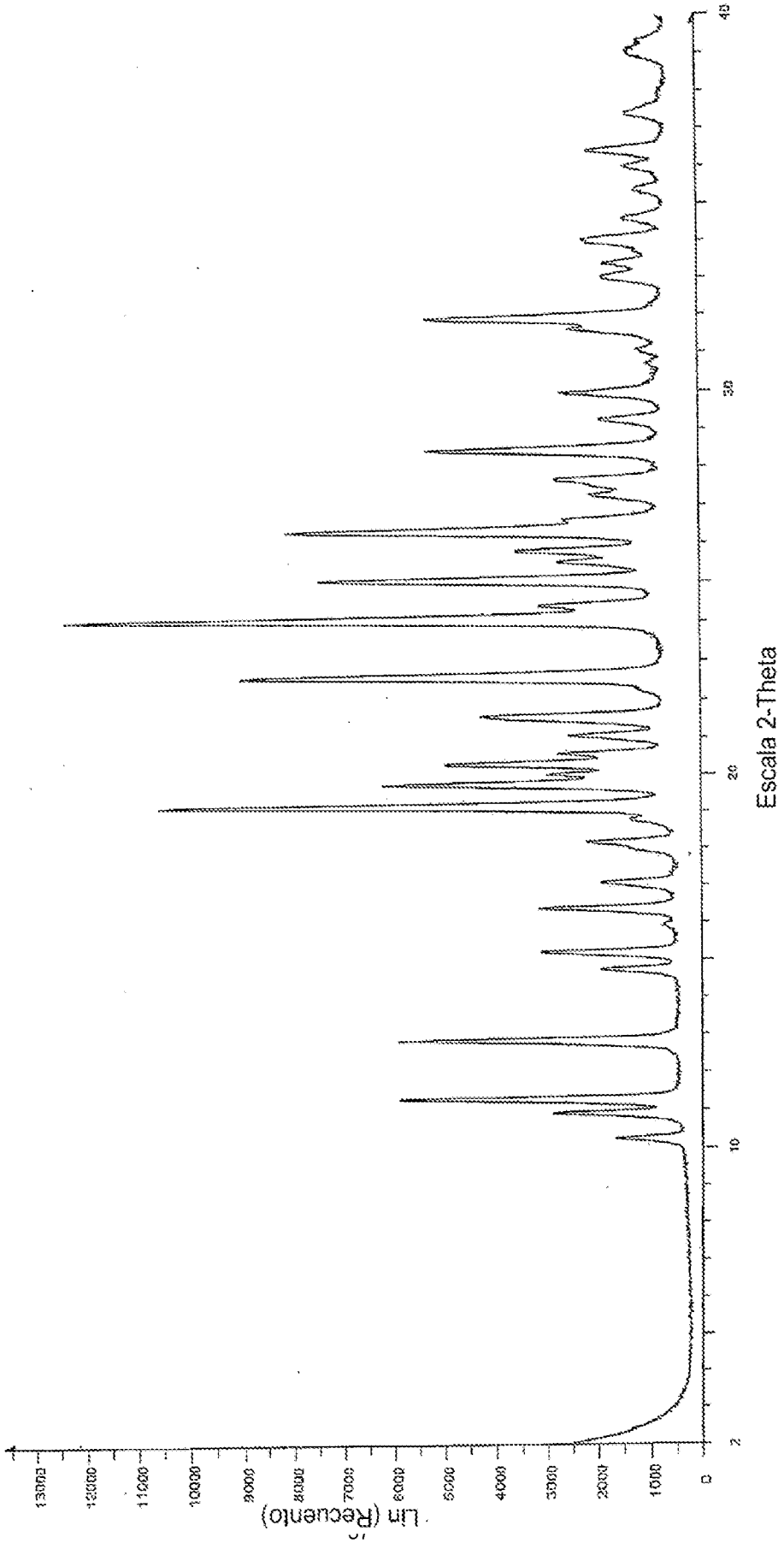

Lin (Recuento)
Escala 2-Theta
0
1000
2000
3000
4000
5000
6000
7000
8000
9000
10000
11000
12000
13000
2
10
20
30
40

FIGURA 2

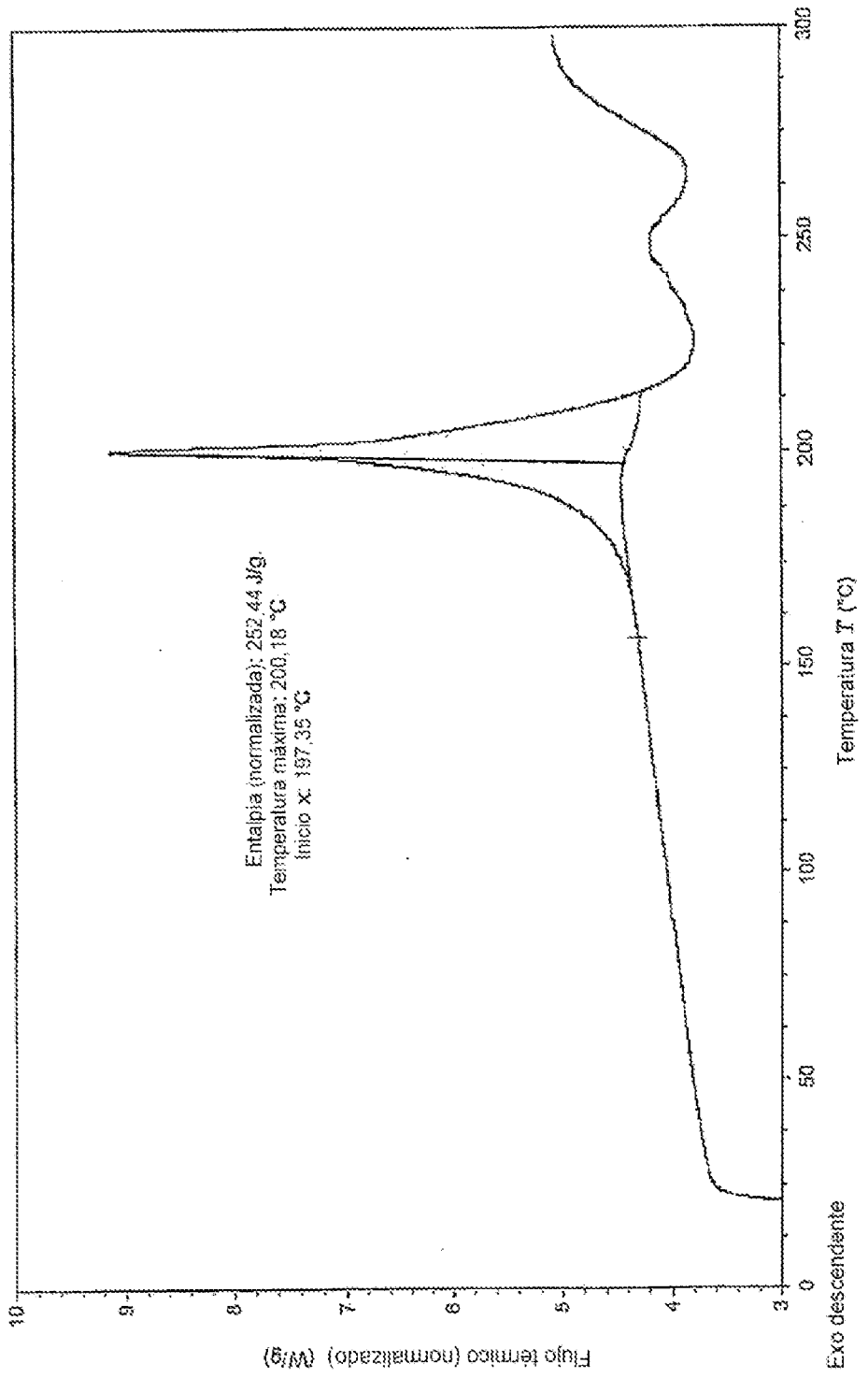

Entalpía (normalizada): 252,44 J/g
Temperatura máxima: 200,18 °C
Inicio x: 197,35 °C
Flujo térmico (normalizado) (W/g)
Exo descendente
Temperatura T (°C)
10
9
8
7
6
5
4
3
0
50
100
150
200
250
300

FIGURA 3

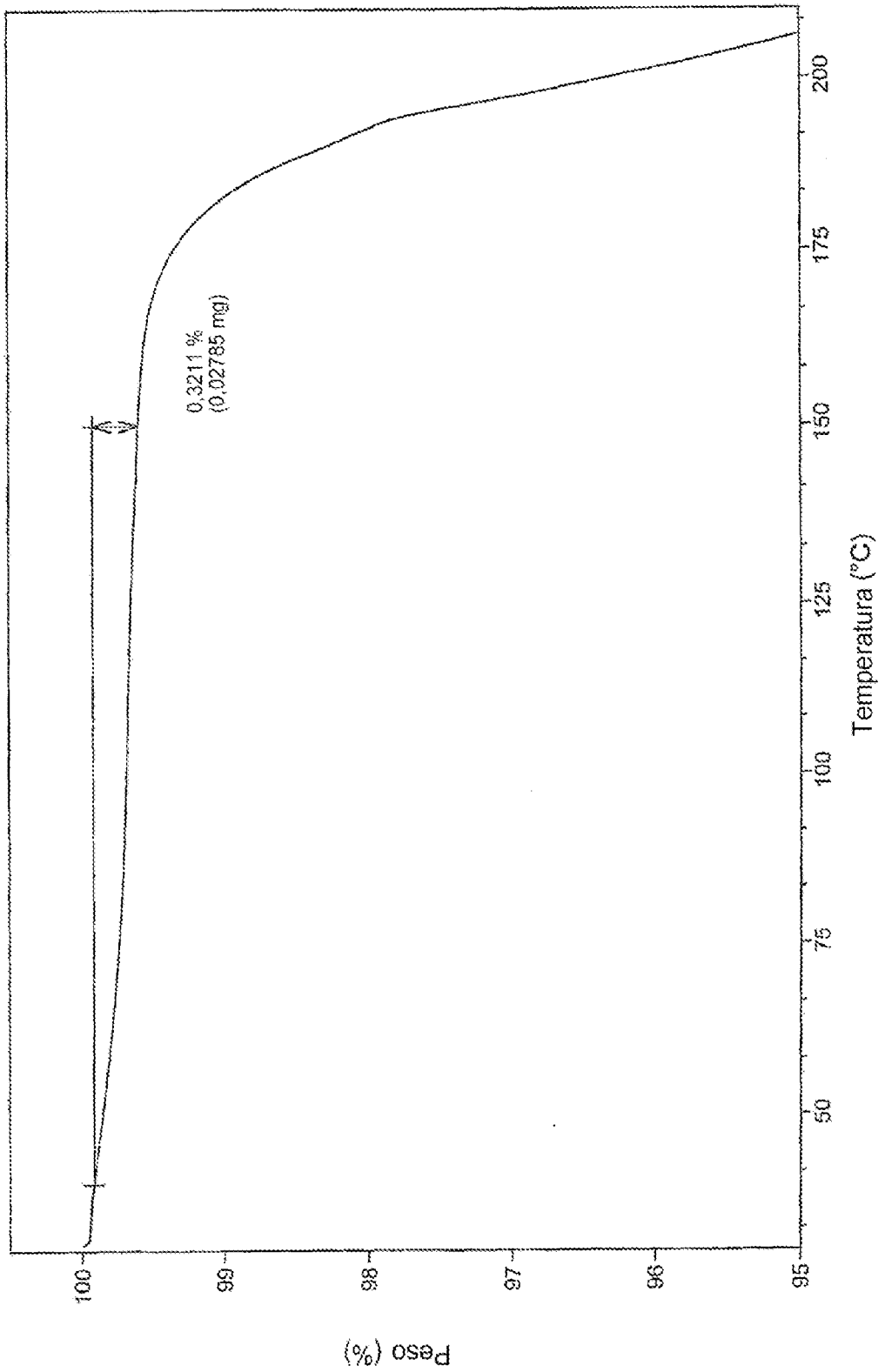

0,3211 %
(0,02785 mg)
Peso (%)
100
99
98
97
96
95
Temperatura (°C)
50
75
100
125
150
175
200

FIG.5

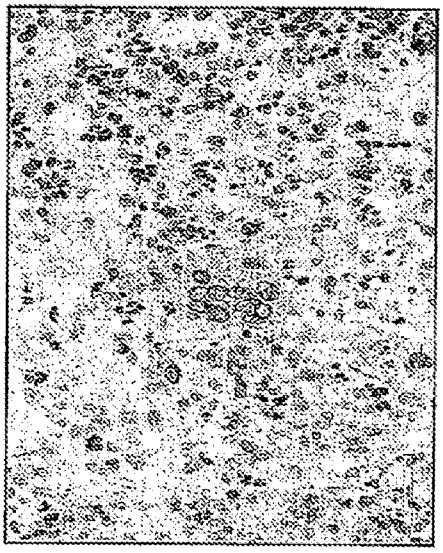


FIG. 4

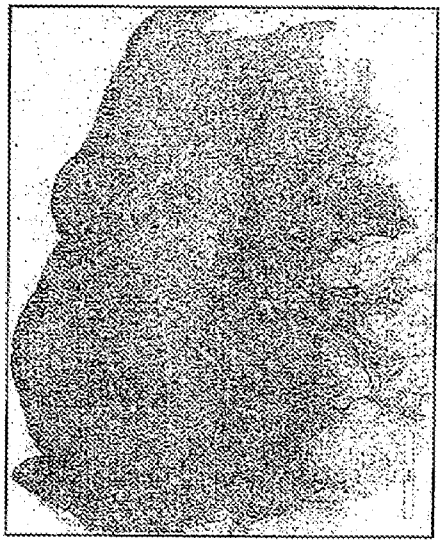


FIG.6

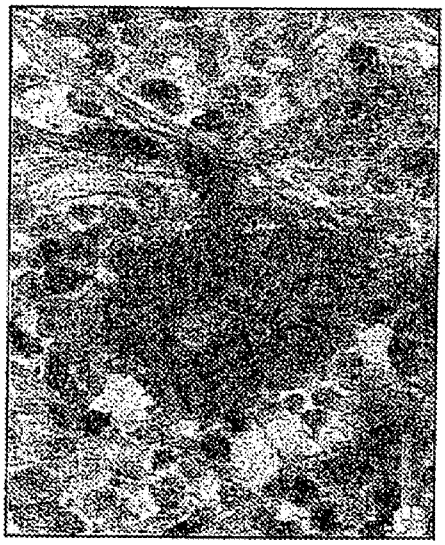


Fig. 8

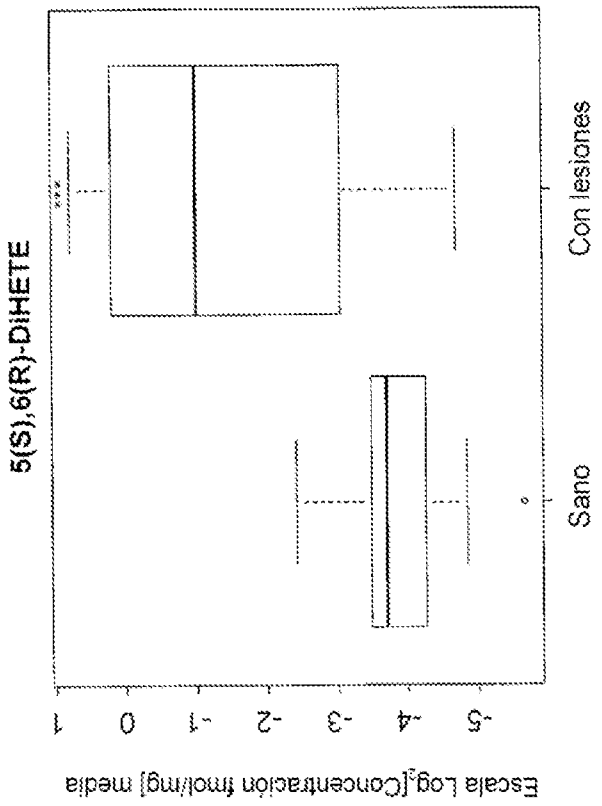

5(S),6(R)-DiHETE
Escala Log2[Concentración fmol/mg] media
1
0
-1
-2
-3
-4
-5
Sano
Con lesiones
***

Fig. 7

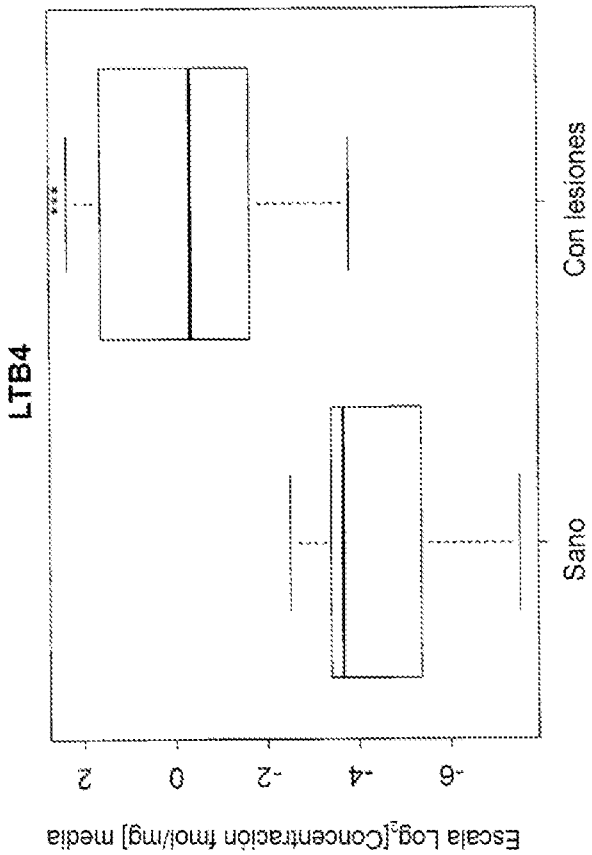

LTB4
Escala Log2[Concentración fmol/mg] media
2
0
-2
-4
-6
Sano
Con lesiones
***

Figura 9

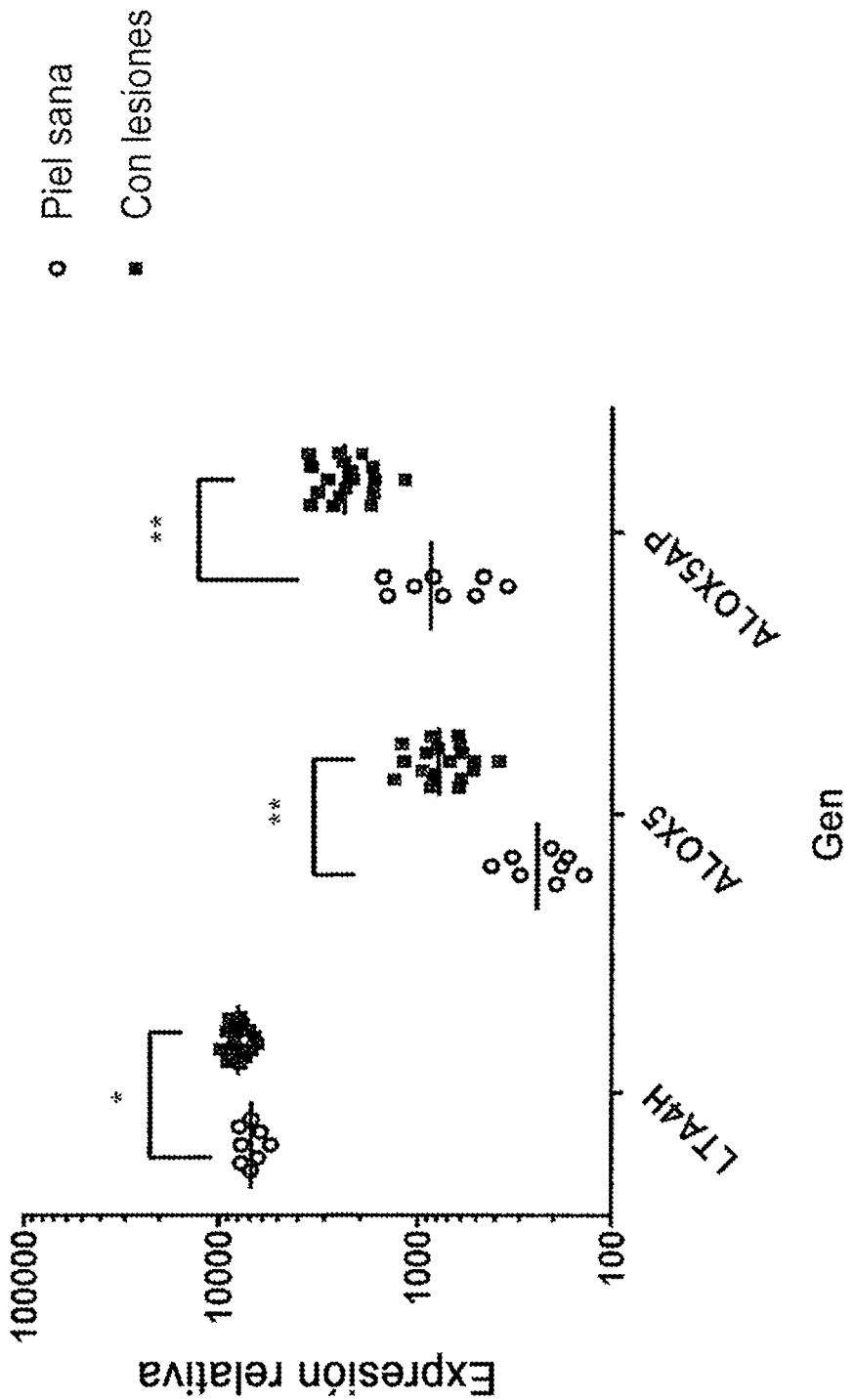

Piel sana
Con lesiones
Expresión relativa
100000
10000
1000
100
*
**
**
LTA4H
ALOX5
ALOX5AP
Gen

Fig. 11

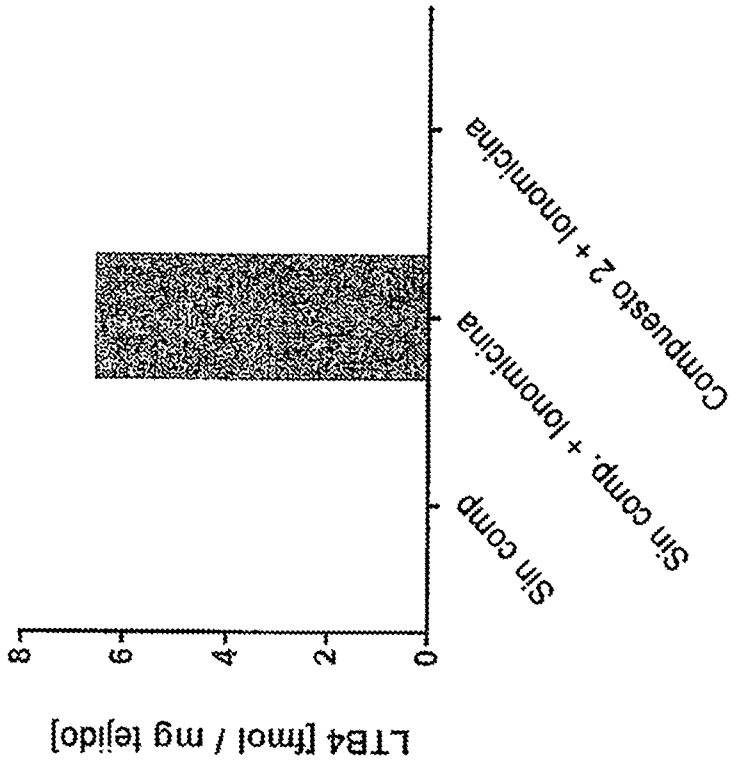

LTB4 [fmol / mg tejido]
0
2
4
6
8
Sin comp
Sin comp. + Ionomicina
Compuesto 2 + Ionomicina

Fig. 10

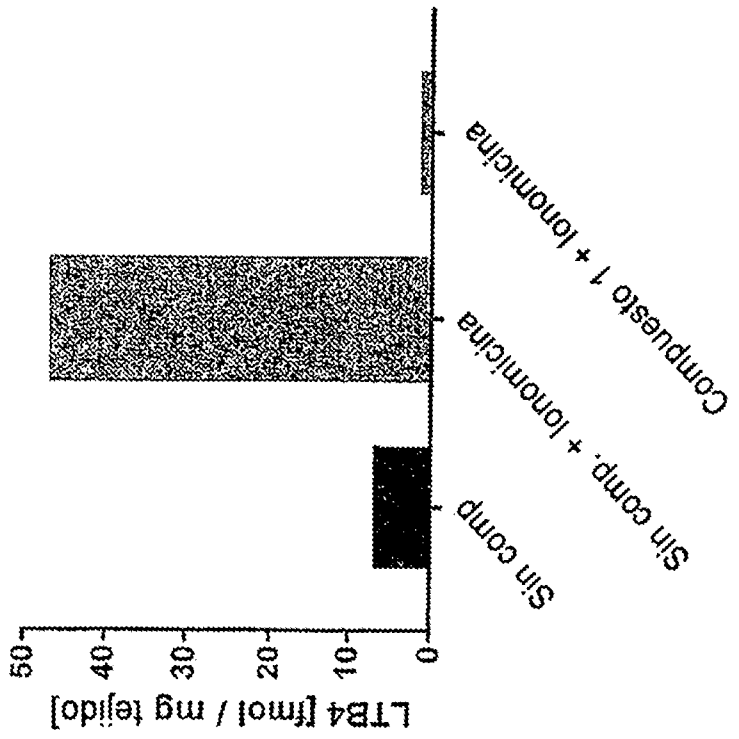

LTB4 [fmol / mg tejido]
0
10
20
30
40
50
Sin comp
Sin comp. + Ionomicina
Compuesto 1 + Ionomicina

Figura 12

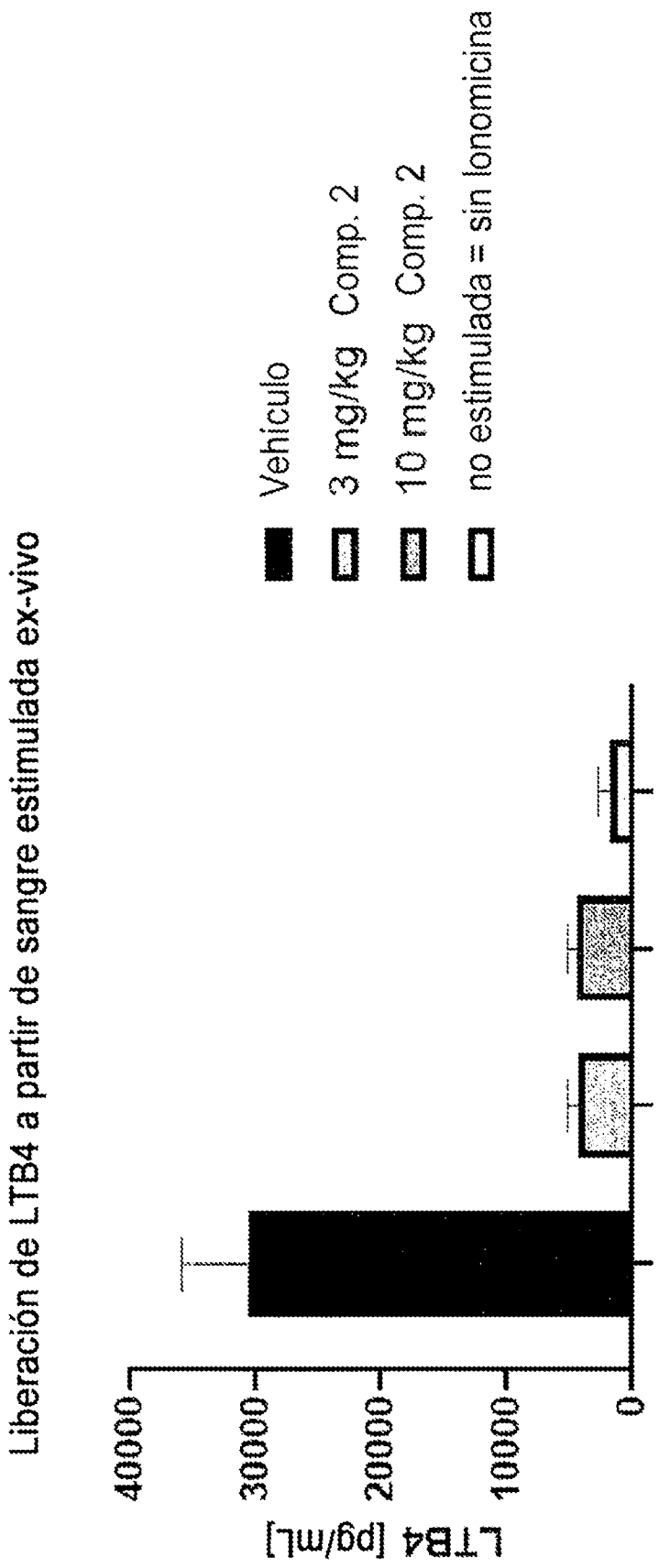

Liberación de LTB4 a partir de sangre estimulada ex-vivo
LTB4 [pg/mL]
40000
30000
20000
10000
0
Vehículo
3 mg/kg Comp. 2
10 mg/kg Comp. 2
no estimulada = sin lonomicina

Figura 13

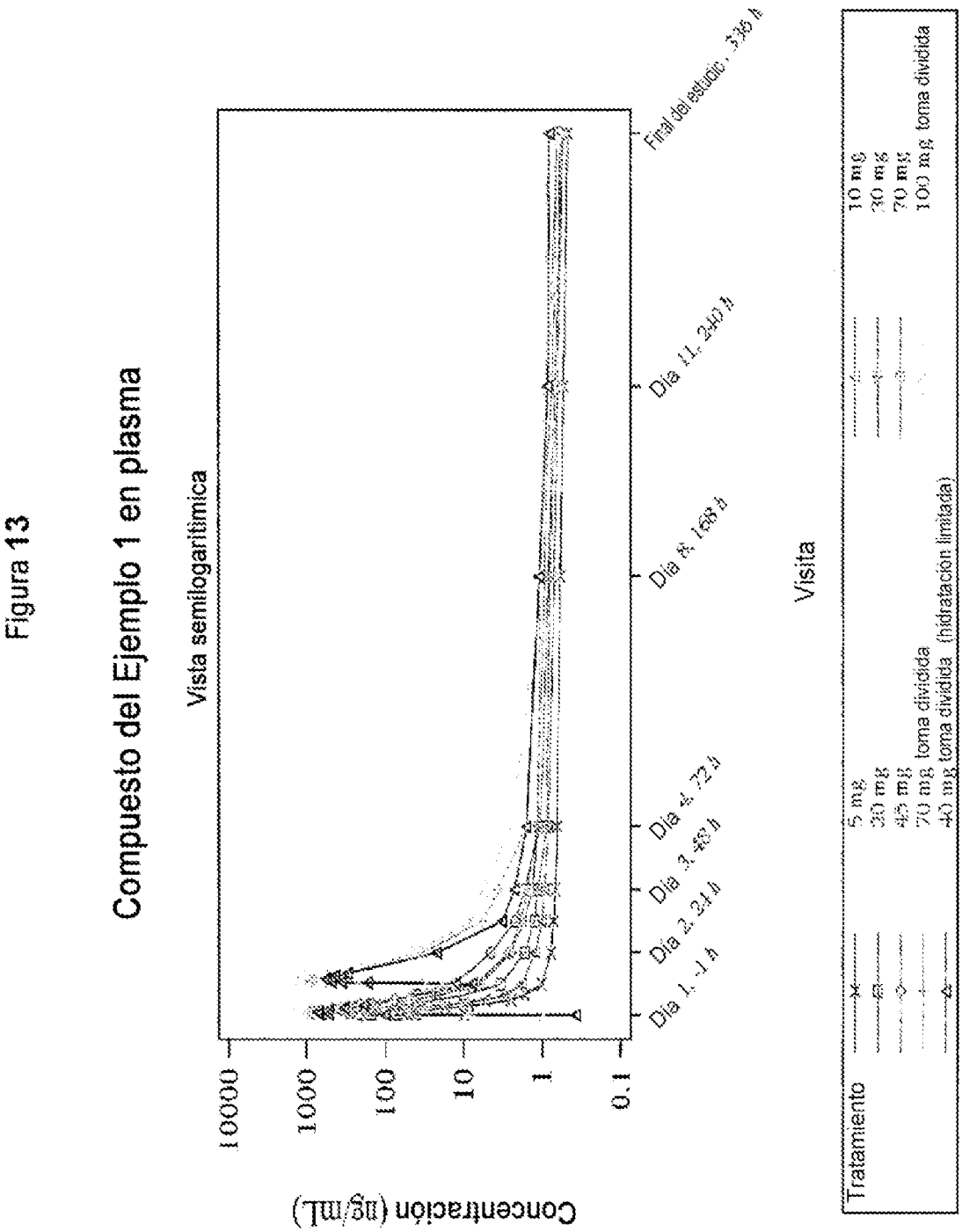

Compuesto del Ejemplo 1 en plasma
Vista semilogarítmica
Concentración (µg/mL)
10000
1000
100
10
1
0.1
Día 1, 1 h
Día 2, 24 h
Día 3, 48 h
Día 4, 72 h
Día 8, 168 h
Día 11, 240 h
Final del estudio, 336 h
Visita
Tratamiento
5 mg
30 mg
45 mg
70 mg toma dividida
40 mg toma dividida (hidratación limitada)
10 mg
30 mg
70 mg
100 mg toma dividida

Figura 14a

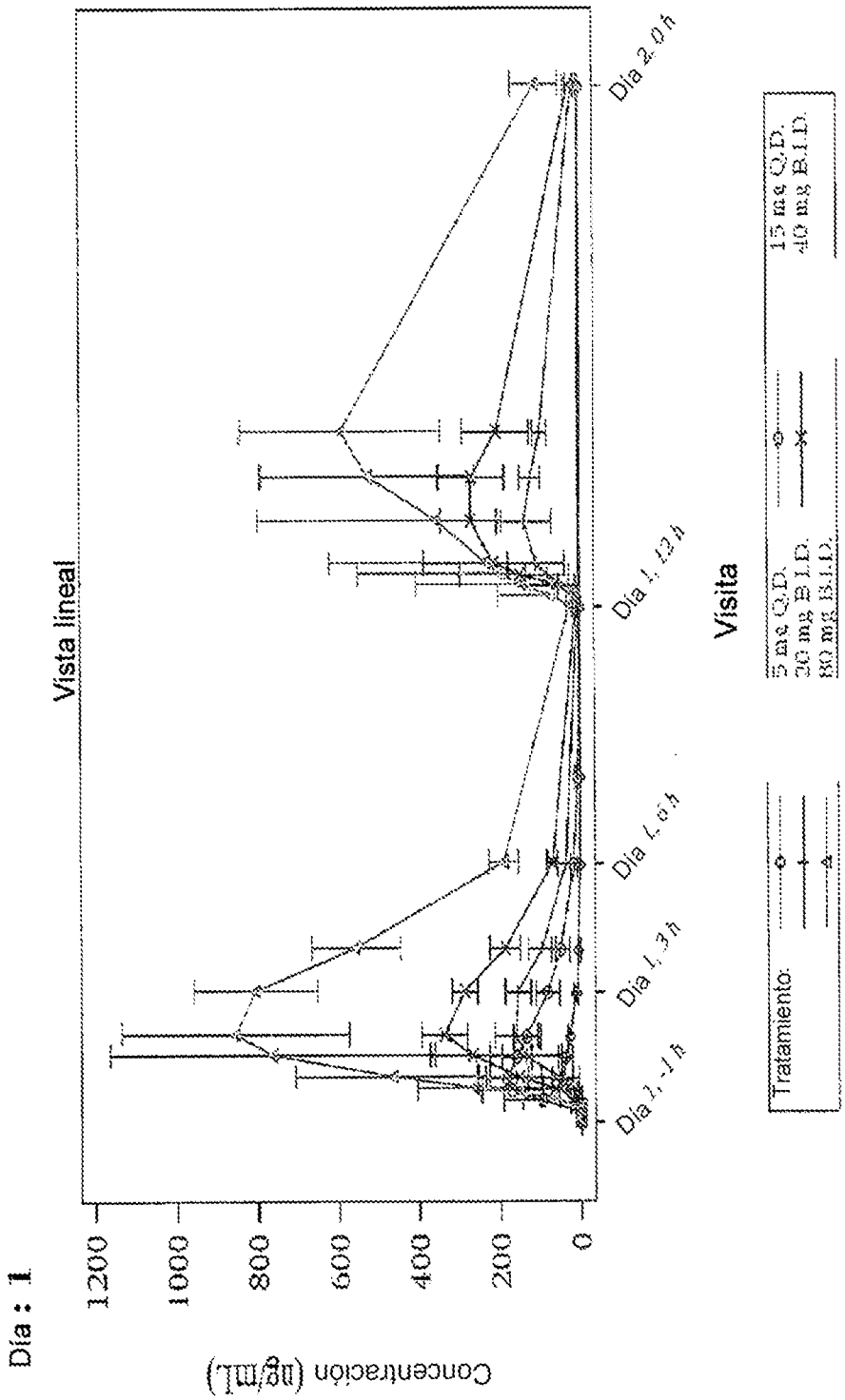

Compuesto del Ejemplo 1 en plasma
Vista lineal
Día : 1
Concentración (ng/mL)
1200
1000
800
600
400
200
0
Día 1, -1 h
Día 1, 3 h
Día 1, 6 h
Día 1, 12 h
Día 2, 0 h
Visita
Tratamiento:
5 mg Q.D.
20 mg B.I.D.
80 mg B.I.D.
15 mg Q.D.
40 mg B.I.D.

Figura 14b

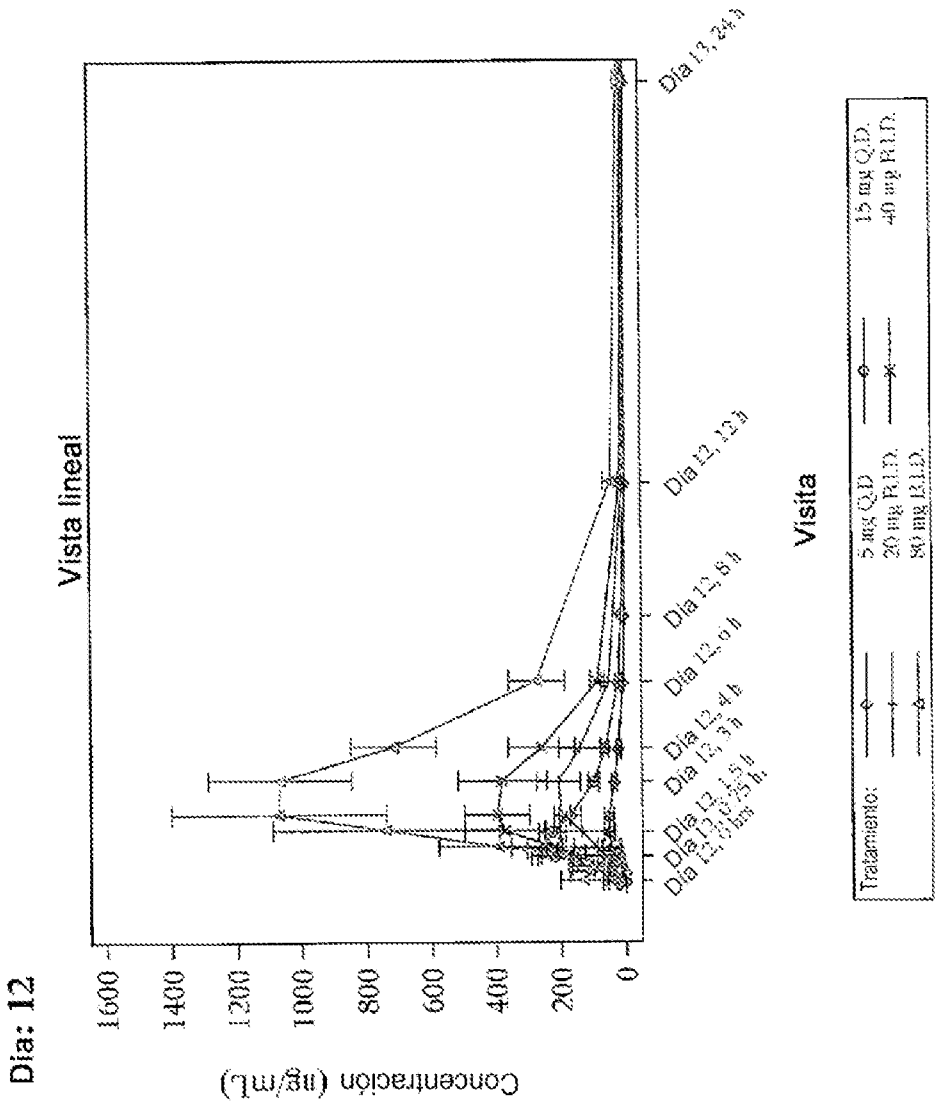

Compuesto del Ejemplo 1 en plasma
Vista lineal
Dia: 12
Concentración (ng/mL)
1600
1400
1200
1000
800
600
400
200
0
Dia 13, 24 h
Dia 12, 12 h
Dia 12, 8 h
Dia 12, 6 h
Dia 12, 4 h
Dia 12, 3 h
Visita
Tratamiento:
5 mg Q.D.
20 mg B.I.D.
15 mg Q.D.
40 mg B.I.D.

Figura 15

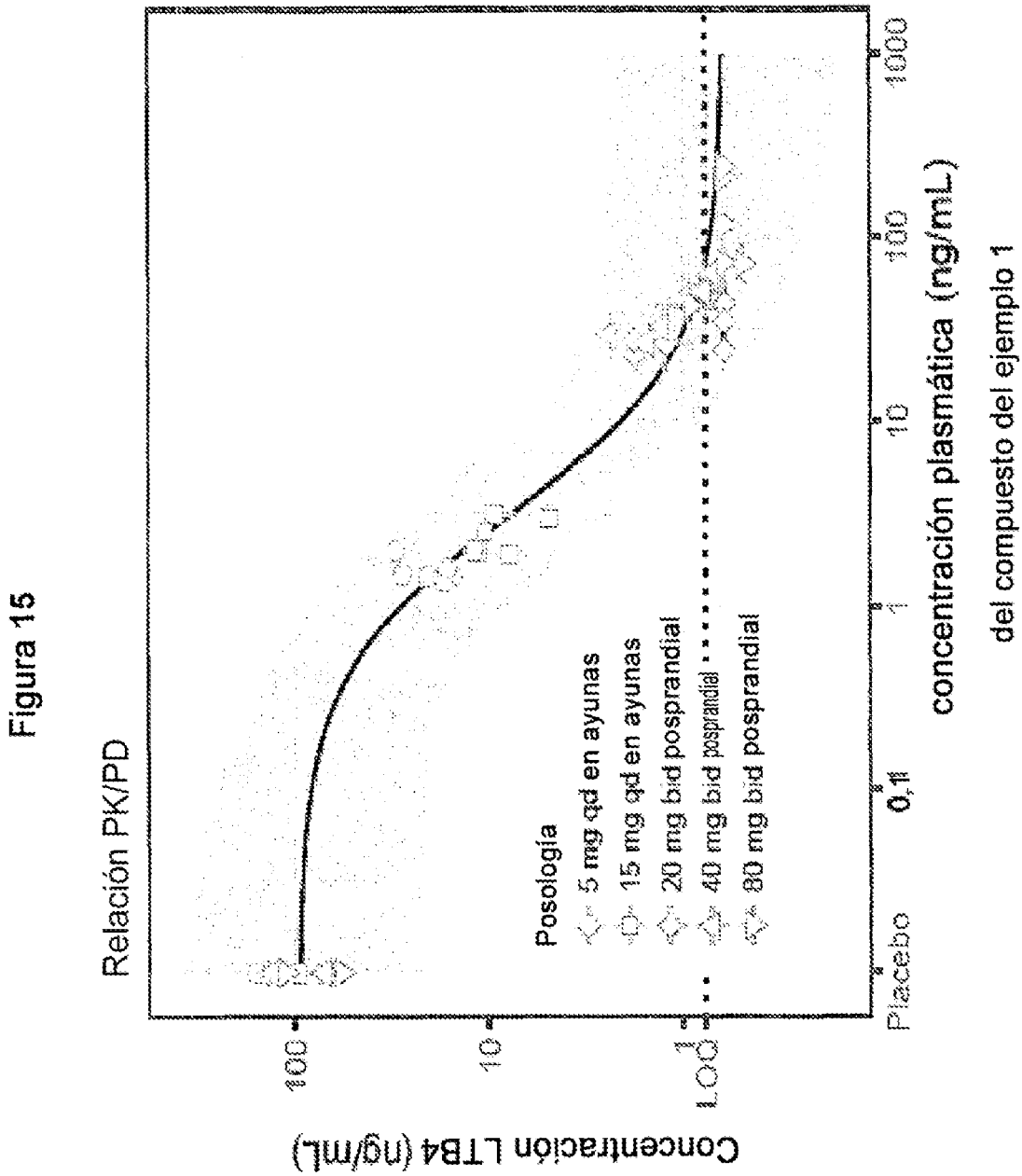

Relación PK/PD
Concentración LTB4 (ng/mL)
100
10
LOQ
1
Placebo
0,1
1
10
100
1000
concentración plasmática (ng/mL)
del compuesto del ejemplo 1
Posología
5 mg qd en ayunas
15 mg qd en ayunas
20 mg bid posprandial
40 mg bid posprandial
80 mg bid posprandial

Figura 16

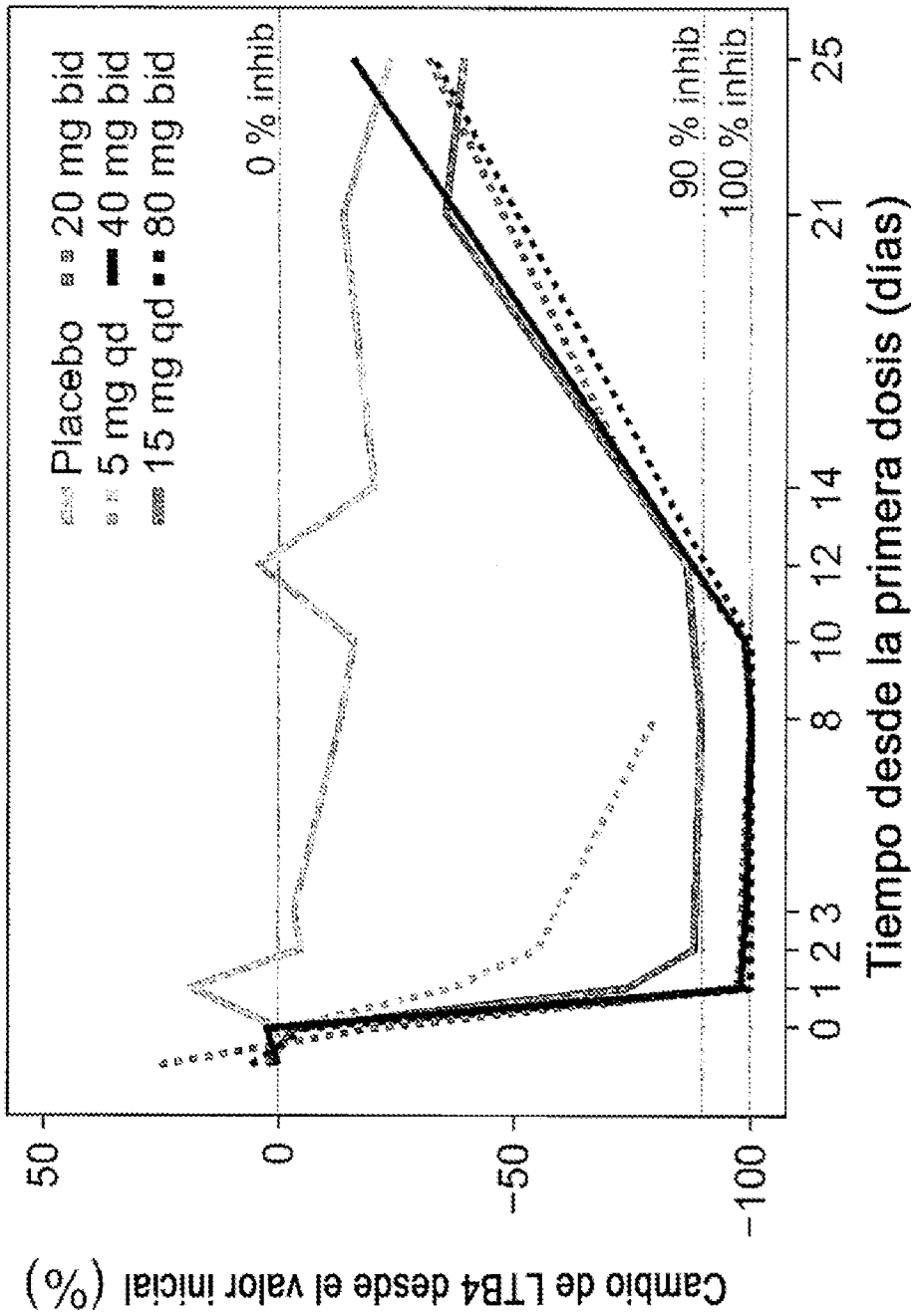
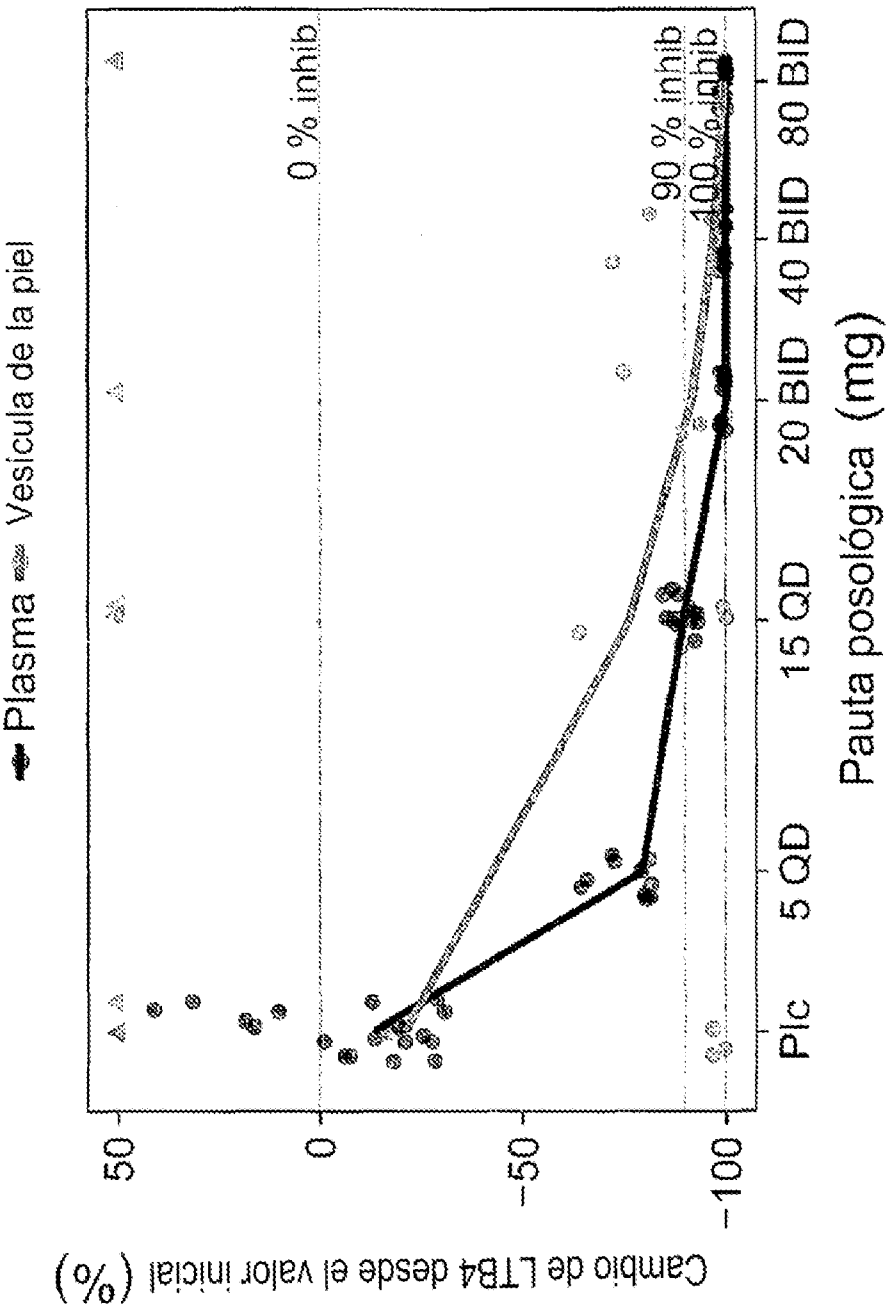

Placebo
20 mg bid
5 mg qd
40 mg bid
15 mg qd
80 mg bid
0 % inhib
90 % inhib
100 % inhib
50
0
−50
−100
0 1 2 3 8 10 12 14 21 25
Tiempo desde la primera dosis (días)
Cambio de LTB4 desde el valor inicial (%)

Figura 17


Plasma
Vesícula de la piel
0 % inhib
90 % inhib
100 % inhib
50
0
−50
−100
Cambio de LTB4 desde el valor inicial (%)
Plc
5 QD
15 QD
20 BID
40 BID
80 BID
Pauta posológica (mg)