



República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(21) BR 112014010693-2 A2



(22) Data do Depósito: 04/11/2011

(43) Data da Publicação Nacional: 10/11/2020

(54) **Título:** USO DE UM COMPOSTO PARA A PREPARAÇÃO DE UMA COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA PARA O TRATAMENTO DE GOTA EM SUBPOPULAÇÕES DE PACIENTES

(51) **Int. Cl.:** A01N 37/00; A61K 31/20.

(71) **Depositante(es):** CYMABAY THERAPEUTICS, INC..

(72) **Inventor(es):** GOPAL CHANDRA SAHA; BRIAN K. ROBERTS; BRIAN EDWARD LAVAN; CHARLES A. MCWHERTER.

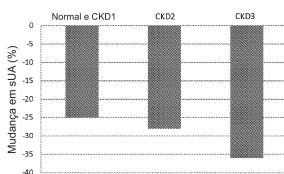
(86) **Pedido PCT:** PCT US2011059425 de 04/11/2011

(87) **Publicação PCT:** WO 2013/066352 de 10/05/2013

(85) **Data da Fase Nacional:** 02/05/2014

(57) **Resumo:** USO DE UM COMPOSTO PARA A PREPARAÇÃO DE UMA COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA PARA O TRATAMENTO DE GOTA EM SUBPOPULAÇÕES DE PACIENTES. Em uma modalidade, o presente pedido refere-se ao uso de um composto de fórmula (I) para a preparação de uma composição farmacêutica para diminuir o nível de ácido úrico no soro em um indivíduo com função renal prejudicada.

Mudança em sUA em indivíduos humanos tendo (a) CKD normal e de estágio 1, (b) CKD de estágio 2 e (c) CKD de estágio 3 após tratamento com (-) halofenato a 600 mg por dia



Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "**USO DE UM COMPOSTO PARA A PREPARAÇÃO DE UMA COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA PARA O TRATAMENTO DE GOTA EM SUBPO- PULAÇÕES DE PACIENTES**".

ANTECEDENTES

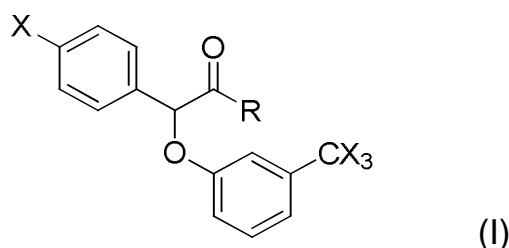
[001] Condições associadas com níveis de ácido úrico no soro elevados (hiperuricemia) incluem distúrbios de deposição de cristal de urato tais como artropatia de gota e tofos, urolitíase (pedras no trato urinário), nefropatia por uratos, bem como as sequelas desses distúrbios. Hiperuricemia está associada com um risco aumentado de desenvolvimento de artropatia de gota, e o risco de gota aumenta com o grau e a duração da hiperuricemia. Em adição à artropatia de gota, hiperuricemia crônica pode levar à deposição de cristais de ácido úrico no trato urinário, parênquima renal e tecidos moles, resultando em urolitíase, nefropatia por urato com doenças renais crônicas e tofos no tecido mole, respectivamente.

[002] Pessoas com hiperuricemia ou gota frequentemente têm função renal prejudicada, por exemplo, doença renal aguda ou crônica ou podem estar sob terapia com aspirina ou diurético. Por causa das limitações e desvantagens dos agentes de diminuição de urato atuais em tais indivíduos, métodos, composições e terapias mais eficazes para diminuir ácido úrico nessas populações são necessários.

SUMÁRIO

[003] O presente pedido refere-se a métodos de diminuição dos níveis de ácido úrico no soro em um indivíduo, métodos de tratamento de um indivíduo tendo uma condição associada com níveis de ácido úrico elevados no soro e métodos para o tratamento de hiperuricemia em um indivíduo com gota, onde o indivíduo é um membro de uma ou mais subpopulações, as subpopulações compreendendo indivíduos com função renal prejudicada, indivíduos sob terapia com aspirina e indivíduos sob terapia com diuréticos.

[004] Um aspecto provê um método de diminuição do nível de ácido úrico no soro em um indivíduo com função renal prejudicada compreendendo administrar ao indivíduo um composto de Fórmula (I)



[005] em que R é selecionado do grupo consistindo em hidróxi, aralcóxi inferior, di-alquilamino inferior-alcóxi inferior, alcanamido inferior-alcóxi inferior, benzamido-alcóxi inferior, ureído-alcóxi inferior, N'-alquila inferior-ureído-alcóxi inferior, carbamoíla-alcóxi inferior, alcóxi inferior substituído com halofenóxi, fenóxi substituído com carbamoíla, carbonila-alquilamino inferior, N,N-di alquilamino inferior-alquilamino inferior, alquilamino inferior substituído com halo, alquilamino inferior substituído com hidroxila, alquilamino inferior substituído com alcanoli-lóxi inferior, ureído e alcoxicarbonilamino inferior; e cada X é independentemente um halogênio; ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[006] Outros aspectos proveem métodos para tratamento de um indivíduo tendo uma condição associada com um nível de ácido úrico no soro elevado e com função renal prejudicada compreendendo administrar ao indivíduo um composto de Fórmula (I). Outros aspectos proveem métodos para o tratamento de hiperuricemia em um indivíduo tendo gota e função renal prejudicada compreendendo administrar ao indivíduo com necessidade do mesmo um composto de Fórmula (I). Outros aspectos proveem métodos para o tratamento de hiperuricemia em um indivíduo com gota compreendendo administrar ao indivíduo com necessidade do mesmo um composto de Fórmula (I), onde o indivíduo está sob terapia com aspirina ou diurético. Em alguns aspectos, o composto de Fórmula (I) é (-)-halofenato, (-)-ácido halofênico ou um

sal farmacêuticamente aceitável do mesmo. Em alguns aspectos a função renal prejudicada é doença renal crônica, e em aspectos adicionais a doença renal crônica é leve ou moderada. Aspectos adicionais são providos abaixo.

[007] Agentes de diminuição de urato atualmente disponíveis têm limitações em sua habilidade em diminuir ácido úrico no soro para um nível desejável em pacientes com função renal prejudicada, e seu uso nesta população pode ser limitado por vários efeitos colaterais adversos e toxicidades. Os agentes terapêuticos atualmente em desenvolvimento podem ter limitações similares. Por exemplo, pessoas com função renal diminuída ou prejudicada requerem doses menores de alopurinol do que aquelas com função renal normal, e tais pessoas devem ser observadas de perto durante os estágios iniciais de administração deste fármaco. (Vide informação de prescrição para alopurinol, disponível em <http://www.drugs.com/pro/allopurinol.html>). Também, probenecida, um uricosúrico, é contraindicado em pessoas com pedras nos rins de ácido úrico e perde sua eficácia em pessoas com função renal prejudicada. (Vide informação de prescrição para probenecida, disponível em <http://www.drugs.com/pro/probenecid.html>). Aspirina e diuréticos são conhecidos aumentar o ácido úrico no soro, e então devem combater os efeitos benéficos da maioria das terapias de diminuição de urato no soro. Desta maneira, vantagens dos métodos revelados aqui incluem benefícios terapêuticos aperfeiçoados, monitoramento de obediência do paciente e perfis de segurança nessas populações com relação a terapias de diminuição de ácido úrico atualmente disponíveis ou outros agentes de diminuição de ácido úrico em desenvolvimento.

BREVE DESCRIÇÃO DOS DESENHOS

[008] A FIGURA 1 é um gráfico mostrando a diminuição de ácido úrico no soro (sUA) em indivíduos humanos tendo (a) CKD de estágio

normal e estágio 1, (b) CKD de estágio 2 e (c) CKD de estágio 3 após tratamento com (-)-halofenato a 600 mg por dia.

[009] A FIGURA 2 é um gráfico mostrando a diminuição de ácido úrico no soro em indivíduos humanos tendo CKD de estágios 2 e 3 após tratamento com (-)-halofenato em dosagens a 200 mg, 400 mg e 600 mg por dia.

[0010] A FIGURA 3 é um gráfico de dispersão de mudança em nível de ácido úrico no soro em indivíduos humanos tendo CKD de estágio 3, estágio 2 e estágio 1 após tratamento com (-)-halofenato.

[0011] FIGURA 4 é um gráfico mostrando a mudança em CrCL em indivíduos humanos após tratamento com (-)-halofenato em dosagens a 200 mg, 400 mg e 600 mg por dia.

[0012] A FIGURA 5 é um gráfico mostrando mudanças em níveis de HbA1c em indivíduos humanos tendo CKD de estágio 2 e estágio 3 após tratamento com (-)-halofenato.

[0013] A FIGURA 6 é um gráfico mostrando mudanças em níveis de glicose no plasma em jejum (FPG) (*Fasting Plasma Glucose*) em indivíduos humanos tendo CKD de estágio 2 e estágio 3 após tratamento com (-)-halofenato.

[0014] A FIGURA 7 é um gráfico mostrando mudanças em níveis de triglicerídeo (TG) em indivíduos humanos tendo CKD de estágio 2 e estágio 3 após tratamento com (-)-halofenato.

[0015] A FIGURA 8 é um gráfico mostrando mudanças em níveis de ácido úrico no soro em indivíduos humanos sob terapia com aspirina de dose baixa ou média após tratamento com (-)-halofenato.

[0016] A FIGURA 9 é um gráfico mostrando mudanças em níveis de ácido úrico no soro em indivíduos humanos sob terapia com diurético após tratamento com (-)-halofenato.

DESCRIÇÃO DETALHADA

[0017] Conforme utilizado de acordo com a presente invenção, os

termos que seguem, a menos que de outro modo indicado, devem ser compreendidos ter os significados que seguem:

[0018] "Cerca de", quando qualificando um número, se refere a uma faixa de mais ou menos 10 por cento deste valor ou número, a menos que de outro modo indicado. Sem limitar a aplicação da doutrina de equivalentes ao escopo das reivindicações, cada número deve ser considerado à luz de fatores tais como o número de dígitos significantes relatados e a maneira ou método (por exemplo, instrumentação, preparação de amostra, etc) usado para obter este número.

[0019] "Administrar" ou "administração" se refere ao ato de dar um fármaco, profármaco ou agente terapêutico a um indivíduo. Vias de administração exemplares são discutidas abaixo.

[0020] "Gota aguda" se refere à gota presente em um indivíduo com pelo menos um sintoma gotoso (por exemplo, podagra ou outra artrite gotosa, ataque de gota, ataque gotoso).

[0021] "Arhalofenato" se refere a (-)-halofenato, isto é, 2-acetilamino-etil éster do ácido (-)-(R)-(4-cloro-fenil)-(3-trifluormetil-fenoxi)-acético.

[0022] "Doença renal crônica" ("CKD") (*Chronic Kidney Disease*) se refere à perda lenta de função renal (prejuízo renal) com o tempo. A função do rim (ou renal) pode ser medida através da taxa de filtração glomerular ("GFR") (*Glomerular Filtration Rate*), que pode ser aproximada através da medição da taxa de eliminação de creatinina (CCr ou CrCl) (o volume de plasma no sangue que tem creatinina eliminada por tempo unitário). A eliminação de creatinina (taxa de filtração glomerular) pode ser também estimada usando a equação Cockcroft-Gault [Cockcroft-Gault GFR + (140-idade) x (Peso do corpo na linha de base em kg) x (0,85 se mulher) / (72 x creatinina no soro na linha de base)]. Os grupos de CKD, ou estágios de CKD, usados aqui são definidos como segue: CK0 (função renal normal) – GFR maior do que ou

igual a 120 mL/min; CKD1 – GFR de 90 a 119 mL/min; CKD2 (CKD leve) – GFR de 60 a 89 mL/min; CKD3 (CKD moderada) – GFR de 30 a 59 mL/min; CKD4 (CKD severa) – GFR de 15 a 29 mL/min; CKD5 (falência do rim) – GFR menos do que 15 mL/min.

[0023] "Gota aguda" se refere à gota presente em um indivíduo tendo ataques de gota recorrentes ou prolongados, formação de tofos, artrite inflamatória crônica ou deterioração de junta associada com gota, e inclui os períodos seguindo recuperação de gota aguda e entre ataques de gota aguda (isto é, gota intercrítica).

[0024] "Composição" ou, intercomutavelmente, "formulação" se refere a uma preparação que contém uma mistura de vários excipientes e ingredientes-chave que proveem uma forma relativamente estável, desejável e útil de um composto ou fármaco.

[0025] Os prefixos "d" e "l" ou (+) e (-) são empregados para designar o sinal de rotação de luz plano-polarizada pelo composto, com (+) ou d- significando que o composto é "dextrogirotório" e com (-) ou l- significando que o composto é "levogirogirotório". Para uma dada estrutura química, esses isômeros ou "isômeros ópticos" são idênticos, exceto que eles são imagens de espelho uns dos outros. Na descrição de um composto opticamente ativo, os prefixos R e S são usados para significar a configuração absoluta da molécula sobre seu centro(s) quiral. Não há nenhuma correlação entre a nomenclatura para a estereoquímica absoluta e para a rotação de um enantiômero (isto é, o isômero R pode ser também o isômero l-). Um isômero óptico específico pode ser também referido como um "enantiômero" e uma mistura de tais isômeros é frequentemente chamada uma mistura "enantiomérica" ou "racêmica". Vide, por exemplo, A. Streitwieser & C.H. Heathcock, INTRODUCTION TO ORGANIC CHEMISTRY, 2ª Edição, Capítulo 7 (MacMillan Publishing Co., U.S.A. 1981). A rotação óptica $[\alpha]_D$ de (-)-halofenato foi medida em álcool de metila.

[0026] "Nível de ácido úrico no soro elevado" se refere a um nível de ácido úrico no soro maior do que o normal e, em pacientes com gota, geralmente se refere a um nível de ácido úrico no soro maior do que ou igual a cerca de 6 mg/dL. Em alguns casos, níveis de ácido úrico no soro elevados estão acima do nível médio em uma dada população, tais como aquelas de um gênero ou idade particular.

[0027] "Quantidade eficaz" se refere a uma quantidade requerida (i) pelo menos parcialmente para obter a resposta desejada em um indivíduo; (ii) retardar ou prevenir o início de uma condição particular sendo tratada em um indivíduo; ou (iii) ou inibir ou prevenir a progressão de uma condição particular sendo tratada em um indivíduo. A quantidade eficaz para um indivíduo particular varia dependendo da saúde e condição física do indivíduo a ser tratado, do grupo taxonômico do indivíduo a ser tratado, do grau de proteção desejado, da formulação da composição, da avaliação da situação médica e outros fatores relevantes. É esperado que a quantidade vá se encaixar em uma faixa relativamente ampla que pode ser determinada através de testes de rotina.

[0028] "Primeiro agente de diminuição de urato" se refere a um composto de qualquer Fórmula (I), (II), (III) ou (IV) ou um sal ou pró-fármaco terapeuticamente aceitável do mesmo. Por questão de clareza, este termo não implica nenhum aspecto ou relação temporal, por exemplo, com um segundo agente de diminuição de urato.

[0029] "Gota" se refere a um grupo de distúrbios ou sintomas mais frequentemente associados com o acúmulo de ácido úrico devido a uma produção excessiva de ácido úrico ou uma habilidade reduzida do rim em excretar ácido úrico. A gota é frequentemente caracterizada pela deposição de cristais de urato (ácido úrico ou seus sais, por exemplo, urato monossódico) nas juntas (artropatia gotosa) ou tecido mole (tofós). "Gota", conforme aqui usado, inclui gota aguda, gota crô-

nica, gota moderada, gota refratária e gota severa.

[0030] "Inflamação associada à gota" se refere à inflamação local ou sistêmica devido a respostas imunes à deposição de cristais de urato.

[0031] "Halofenato" se refere a compostos de Fórmula (III) abaixo, isto é, 2-acetilaminoetil éster do ácido (4-clorofenil)-(3-trifluormetilfenoxi)-acético (também referido como o 2-acetamidoetil éster de ácido 4-clorofenil-(3-trifluormetilfenoxi)acético. O termo halofenato e os nomes químicos correspondentes incluem ambos os enantiômeros (+) e (-) de compostos de Fórmula (III) bem como suas misturas, a menos que de outro modo especificado.

[0032] "Ácido halofênico" e "CPTA" se referem a compostos de Fórmula (IV), isto é, ácido 4-clorofenil-(3-trifluormetilfenóxi)-acético [também referido como ácido 2-(4-clorofenil)-2-(3-(trifluormetil)fenóxi)acético] bem como seus sais farmacologicamente aceitáveis. O termo ácido halofênico e os nomes químicos correspondentes incluem ambos os enantiômeros (+) e (-) de compostos de Fórmula (IV) bem como suas misturas, a menos que de outro modo especificado.

[0033] "Hiperuricemia" se refere a um nível de ácido úrico no soro elevado (vide acima).

[0034] "Função renal prejudicada" se refere a uma condição médica onde os rins falham em filtrar adequadamente toxinas e produtos de refugo do sangue. Função renal prejudicada inclui lesão do rim aguda e doença do rim crônica (isto é, CKD1-5).

[0035] "Gota moderada" se refere à gota presente em um indivíduo tendo pelo menos dois ataques de gota nos últimos 12 meses.

[0036] "Farmacologicamente aceitável" se refere àquele que é útil na preparação de uma composição farmacêutica que é geralmente segura, não tóxica e nem biologicamente ou de outro modo indesejá-

vel, e inclui aquele que é aceitável para uso farmacêutico veterinário ou humano.

[0037] "Sal farmaceuticamente aceitável" inclui sais de adição ácidos farmaceuticamente aceitáveis e sais de adição de base farmaceuticamente aceitáveis e inclui ambas as formas solvatada e não solvatada. Listas representativas não limitantes de sais farmaceuticamente aceitáveis podem ser encontradas em S. M. Berge e outros, *J. Pharma Sci.*, 66(1), 1-19 (1977) e Remington: *The Science and Practice of Pharmacy*, R. Hendrickson, ed., 21ª edição, Lippincott, Williams & Wilkins, Filadélfia, PA, (2005), na pg. 732, Tabela 38-5, ambos aqui incorporado a título de referência.

[0038] "Sal de adição ácido farmaceuticamente aceitável" se refere a sais formados com ácidos inorgânicos tais como ácido clorídrico, ácido bromídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico e similar, e ácidos orgânicos tais como ácido acético, ácido trifluoracético, ácido propiônico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido malônico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido cinâmico, ácido mandélico, ácido metanossulfônico, ácido etanossulfônico, ácido p-toluenossulfônico, ácido salicílico e similar.

[0039] "Sal de adição de base farmaceuticamente aceitável" se refere a sais preparados a partir da adição de uma base inorgânica ou base orgânica ao ácido livre. Sais derivados de bases inorgânicas incluem, mas não estão limitados a, sais de sódio, potássio, lítio, amônio, cálcio, magnésio, ferro, zinco, cobre, manganês, alumínio e similar. Sais derivados de bases orgânicas incluem, mas não estão limitados a, sais de aminas primárias, secundárias e terciárias, aminas substituídas incluindo aminas substituídas de ocorrência natural, aminas cíclicas e resinas de troca de íon básicas, tais como resinas de isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina, tripropilamina,

etanolamina, 2-dimetilaminoetanol, 2-dietilaminoetanol, dicicloexilamina, lisina, arginina, histidina, cafeína, procaína, hidrabramina, colina, betaína, etilenodiamina, glicosamina, metilglucamina, teobromina, purinas, piperazina, piperidina, N-etilpiperidina, poliamina e similares.

[0040] "Gota refratária" se refere à gota em pacientes que são não responsivos ou pobremente responsivos a um ou mais segundos agentes de diminuição de urato ou sofreram ou estão sob risco aumentado de sofrer um evento adverso por ela. Os termos "não responsivo" e "pobremente responsivo" neste contexto incluem (1) nenhuma ou diminuição insignificante de ácido úrico no soro, (2) falha em atingir um nível de ácido úrico no soro alvo (por exemplo, conforme determinado por um médico ou outro praticante médico) e (3) a persistência de uma ou mais condições ou sintomas gotosos tais como ataques de gota, tofos gotosos, artrite gotosa ou outras condições associadas sem importar qualquer diminuição de níveis de ácido úrico no soro.

[0041] "Segundo agente de diminuição de urato" se refere a um agente terapêutico que diminui os níveis de ácido úrico no soro que não é um primeiro agente de diminuição de urato. Segundos agentes de diminuição de urato incluem agentes atualmente disponíveis (isto é, um agente aprovado pelo FDA ou outra autoridade reguladora apropriada como na data de depósito do presente pedido) que diminuem o ácido úrico no soro, bem como compostos atualmente em desenvolvimento ou sob revisão reguladora. Exemplos de segundos agentes de diminuição de urato são providos abaixo. Por questão de clareza, este termo não implica nenhum aspecto ou relação temporal, por exemplo, para um primeiro agente de diminuição de urato.

[0042] "Indivíduo" e "paciente" se referem a animais tais como mamíferos, incluindo seres humanos, outros primatas, animais domésticos (por exemplo, cachorros, gatos), animais de fazenda (por exemplo, cavalos, gato, cabras, ovelha, porco), ratos e camundongos.

[0043] "Gota severa" se refere à gota presente em um indivíduo tendo depósitos tofosos nas juntas, pele ou rins resultando em artrite crônica, destruição da junta, tofos subcutâneos ou disfunção renal e, em alguns casos, com deformidade e/ou incapacidade subsequente.

[0044] "Substancialmente livre de" quando usado em referência a (-)-halofenato ou ácido (-)-halofênico (ou um sal do mesmo) sendo substancialmente livre do enantiômero (+) correspondente (isto é, (+)-halofenato, (+)-ácido halofênico ou um sal do mesmo) se refere a uma composição contendo uma proporção alta do enantiômero (-) de um composto com relação ao enantiômero (+). Em uma modalidade, o termo significa que em peso, o composto incluído na composição é pelo menos 85% de enantiômero (-) e no máximo 15% de enantiômero (+). Em uma modalidade, o termo significa que em peso, o composto incluído na composição é pelo menos 90% enantiômero (-) e no máximo 10% enantiômero (+). Em outras modalidades, o termo significa que em peso, o composto incluído na composição é pelo menos 91% de enantiômero (-) e no máximo 9% de enantiômero (+), pelo menos 92% de enantiômero (-) e no máximo 8% de enantiômero (+), pelo menos 93% de enantiômero (-) e no máximo 7% de enantiômero (+), pelo menos 94% de enantiômero (-) e no máximo 6% de enantiômero (+), pelo menos 95% de enantiômero (-) e no máximo 5% de enantiômero (+), pelo menos 96% de enantiômero (-) e no máximo 4% de enantiômero (+), pelo menos 97% de enantiômero (-) e no máximo 3% de enantiômero (+), pelo menos 98% de enantiômero (-) e no máximo 2% de enantiômero (+) ou pelo menos 99% de enantiômero (-) ou mais do que 99% de enantiômero (-). Outras porcentagens dos enantiômeros (-) e (+) podem ser também providas. Essas porcentagens são baseadas na quantidade do enantiômero com relação à quantidade total de ambos os enantiômeros do composto na composição.

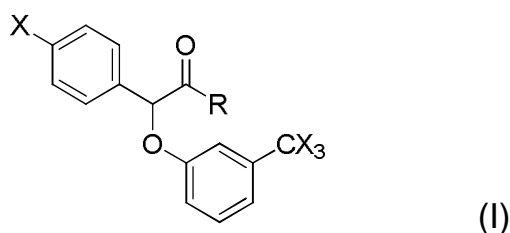
[0045] "Dose terapeuticamente eficaz", "quantidade terapêutica-

mente eficaz" ou, intercomutavelmente, "dose farmacologicamente aceitável" e "quantidade farmacologicamente aceitável" significam que uma quantidade suficiente de um agente terapêutico, agentes terapêuticos ou seus metabolitos estará presente a fim de obter um resultado desejado, por exemplo, diminuição de níveis de ácido úrico para um nível alvo ou tratamento de gota em suas várias formas ou tratamento de condições associadas com hiperuricemia.

[0046] "Tratamento de" e "tratando uma" doença, distúrbio, condição ou sintoma se refere à (1) prevenção ou redução do risco de desenvolvimento da doença, distúrbio ou condição, isto é, fazer com que os sintomas clínicos da doença, distúrbio ou condição não se desenvolvam em um indivíduo que pode ser exposto a ou predisposto à doença, distúrbio ou condição, mas que ainda não sente ou exibe sintomas da doença, distúrbio ou condição (isto é, profilaxia); (2) inibição da doença, distúrbio ou condição, isto é, parada ou redução do desenvolvimento da doença, distúrbio ou condição ou seus sintomas clínicos; e (3) alívio da doença, distúrbio ou condição, isto é, causando regressão, reversão ou melhora da doença, distúrbio ou condição ou reduzindo o número, frequência, duração ou severidade de um ou mais de seus sintomas clínicos. O termo "tratamento" pode ser usado sinonimamente.

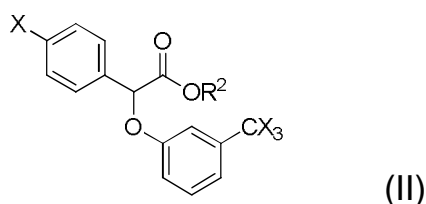
[0047] "Urato" se refere a ácido (7,9-di-hidro-1H-purino-2,6,8(3H)-triona) úrico e íons e sais dos mesmos.

[0048] O presente pedido descreve métodos para diminuição do nível de ácido úrico no soro em um indivíduo compreendendo administrar a um indivíduo com necessidade do mesmo um composto de Fórmula (I)



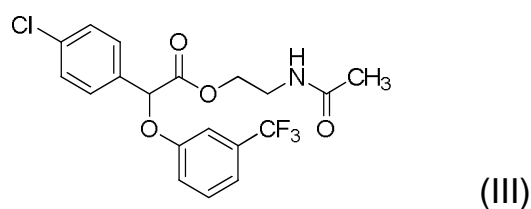
[0049] em que R é selecionado do grupo consistindo em hidróxi, aralcóxi inferior, di-alquilamino inferior-alcóxi inferior, alcanamido inferior-alcóxi inferior, benzamido-alcóxi inferior, ureído-alcóxi inferior, N'-alquila inferior-ureído-alcóxi inferior, carbamoil-alcóxi inferior, alcóxi inferior substituído com halofenóxi, fenóxi substituído com carbamoíla, carbonil-alquilamino inferior, N,N-di alquilamino inferior-alquilamino inferior, alquilamino inferior substituído com halo, alquilamino inferior substituído com hidróxi, alquilamino inferior substituído com alcanolilóxi inferior, ureído e alcocarbonilamino inferior; e cada X é independentemente um halogênio; ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, onde o indivíduo tem função renal prejudicada.

[0050] Em certos aspectos, o composto é um composto de Fórmula (II)



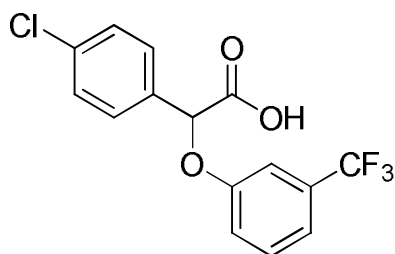
[0051] em que R² é um membro selecionado do grupo consistindo em fenil-alquila inferior, alcanamido inferior-alquila inferior e benzamido-alquila inferior; e cada X é independentemente um halogênio ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[0052] Em outros aspectos, o composto é um composto de Fórmula (III) também referido como halofenato



[0053] ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[0054] Em outros aspectos, o composto é um composto de Fórmula (IV), também referido como ácido halofênico



(IV)

[0055] ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[0056] Deve ser mencionado que qualquer átomo de carbono com valências não satisfeitas na fórmula e exemplos aqui é suposto ter o átomo de hidrogênio para satisfazer as valências.

[0057] Em certas modalidades o composto é um composto que gera o composto de Fórmula (IV) ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo via uma reação química após ser administrado, conforme discutido em mais detalhes abaixo.

[0058] Em certas modalidades, o composto é o enantiômero (-) de um composto de Fórmula (I), (II), (III) ou (IV). Em certas modalidades, o composto é (-)-halofenato (isto é, 2-acetilamino-etil éster do ácido (-)-(R)-(4-cloro-fenil)-(3-trifluormetil-fenoxy)-acético, também referido como arhalofenato). Em outras modalidades, o composto é ácido (-)-halofênico (isto é, ácido (-)-4-clorofenil-(3-trifluormetilfenóxi)acético) ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo. Em certas modalidades, o (-)-halofenato, ácido (-)-halofênico ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo é substancialmente livre do enantiômero (+) correspondente.

[0059] Os enantiômeros (estereoisômeros) de compostos de Fórmula (I), (II), (III) ou (IV) e sal farmaceuticamente aceitável dos mesmos podem ser preparados usando reagentes ou catalisadores em sua forma enantiomérica simples no processo sempre que possível ou

separando a mistura de estereoisômeros através de métodos convencionais incluindo uso de separação microbiana, separação dos sais diastereoméricos formados com ácidos quirais ou bases quirais e cromatografia usando apoios quirais. Vide também Patente U.S. No. 7.199.259 (Daug), Patentes U.S. Nos. 6.646.004; 6.624.194; 6.613.802; e 6.262.118 (cada uma para Luskey e outros), Patente U.S. No. 7.714.131 (Zhu e outros), Patente U.S. No. 7.432.394 (Cheng e outros) e Publicação U.S. No. 2010/0093854 (Broggini e outros), cada uma aqui incorporada a título de referência em suas totalidades.

[0060] A síntese química de misturas racêmicas de derivados do ácido (3-trialometilfenóxi) (4-halofenil) acético pode ser também realizada através dos métodos descritos na Patente U.S. No. 3.517.050, cujos ensinamentos são aqui incorporados a título de referência. Os enantiômeros individuais podem ser obtidos através de separação da mistura racêmica de enantiômeros usando meios convencionais conhecidos e usados por aqueles de habilidade na técnica. Vide, por exemplo, J. Jaques e outros, em ENANTIOMERS, RACEMATES, AND RESOLUTIONS, John Wiley and Sons, New York (1981). Outros métodos padrão de separação conhecidos daqueles versados na técnica, incluindo, mas não limitado a, cristalização simples e separação cromatográfica, podem ser também usados (vide, por exemplo, STEREOCHEMISTRY OF CARBON COMPOUNDS (1962) E. L. Eliel, McGraw Hill; J. Lochmuller, *Chromatography* 113, 283-302 (1975)). Ainda, halofenato, ácido halofênico, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, isto é, os isômeros opticamente puros, podem ser preparados a partir da mistura racêmica através de separação biocatalítica enzimática. Separação biocatalítica enzimática foi anteriormente descrita (vide, por exemplo, Patentes U.S. Nos. 5.057.427 e 5.077.217, cujos relatórios descritivos são aqui incorporados a título de referência). Outros métodos genéricos de obtenção de enantiômeros incluem síntese estereoespecífica

(vide, por exemplo, A. J. Li e outros, *Pharm. Sci.* 86, 1073-1077 (1997)).

[0061] A presente invenção também provê métodos para tratamento de uma ou mais condições associadas com um nível de ácido úrico no soro elevado, isto é, hiperuricemia, compreendendo administrar a um indivíduo com necessidade do mesmo um composto de Fórmula (I), (II) (III) ou (IV) ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo onde o indivíduo tem função renal prejudicada. Condições associadas com hiperuricemia incluem, mas não estão limitadas a, gota; gota aguda; gota crônica; gota moderada; gota refratária; gota severa; deposição de cristais de ácido úrico no trato urinário, parênquima renal, tecidos moles, juntas, cartilagem ou ossos; urolitíase; nefropatia por urato; tofos; podagra; artrite gotosa inflamatória aguda; destruição da junta; infecções do trato urinário; prejuízo renal; doença renal crônica; pedras no rim; inflamação local; inflamação sistêmica; distúrbios imunorrelacionados; doença cardiovascular incluindo doença vascular periférica, doença da artéria coronária e doença cerebrovascular; resistência à insulina; diabetes; doença hepática graxa; demência incluindo demência vascular; dislipidemia; pré-eclâmpsia; hipertensão; obesidade; espasmo muscular; inchaço localizado; dor incluindo dor na junta; fadiga muscular; e sensações de estresse.

[0062] Uma variedade de fatores aumenta o risco que o paciente terá gota ou sentirá um ou mais de seus sintomas. Em adição à hiperuricemia, esses fatores incluem obesidade, diabetes, doença renal crônica, hipertensão, uso de fármacos diuréticos e certos outros fármacos (por exemplo, salicilatos, pirazinamida, etambutol, ácido nicotínico, ciclosporina, 2-etilamino-1,3,4-tiadiazol, frutose e agentes citotóxicos), alimentação em excesso ou jejum, uma dieta com alto teor de purina, uma dieta com alto teor de frutose, exposição a chumbo, consumo de carne vermelha e proteína, ingestão de álcool e lesão ou ci-

rurgia recente. Gota aguda pode ser precipitada por cetose periperatória em pacientes cirúrgicos, temperatura corporal reduzida, por exemplo, enquanto dormindo e por desidratação, por exemplo, através do uso de fármacos diuréticos. Fatores de risco genéticos para gota e hiperuricemia foram também identificados.

[0063] Em várias modalidades, os métodos descritos aqui podem ser usados para tratar qualquer uma das condições ou distúrbios mencionados acima. Isto é, em uma modalidade, a condição associada com um nível de ácido úrico elevado no soro é gota. Em algumas modalidades, o indivíduo tem gota aguda. Em algumas modalidades, o indivíduo sofreu um ou mais ataques de gota. Em algumas modalidades, o indivíduo tem gota crônica. Em algumas modalidades, o indivíduo tem gota moderada. Em algumas modalidades o indivíduo tem gota refratária. Em algumas modalidades o indivíduo tem gota severa.

[0064] Certos métodos proveem o tratamento de hiperuricemia em um indivíduo com gota. Por exemplo, métodos proveem o tratamento de hiperuricemia em um indivíduo com gota compreendendo administrar uma composição farmacêutica compreendendo um primeiro agente de diminuição de urato, onde o indivíduo tem função renal prejudicada. Em certos métodos, o composto pode ser (-)-halofenato, (-)-ácido halofênico ou sais farmacêuticamente aceitáveis dos mesmos. Em certas modalidades, o tratamento pode ser por cerca de quatro semanas ou mais, por cerca de um mês ou mais, por cerca de 12 semanas ou mais, por cerca de três meses ou mais, por cerca de seis meses ou mais, por cerca de um ano ou mais, por cerca de dois anos ou mais, por cerca de cinco anos ou mais ou por cerca de 10 anos ou mais. Em certas modalidades, o tratamento pode ser indeterminado, por exemplo, pelo resto da vida do indivíduo.

[0065] Em várias modalidades, os métodos compreendem tratamento de gota. Em algumas modalidades, os métodos compreendem

tratamento de gota através de prevenção de ataques de gota. Em outra modalidade, o método compreende redução do número, frequência, duração ou severidade de um ou mais ataques de gota. Em outra modalidade, o método compreende prevenção, redução ou reversão de formação de cristal de ácido úrico. Em algumas modalidades dos métodos para tratamento de formação de cristal de ácido úrico, a formação de cristal de ácido úrico é em uma ou mais das juntas, sob a pele e rim. Em algumas modalidades, as formações incluem depósitos tofáceos. Em algumas modalidades, o indivíduo tem formação de cristal de ácido úrico determinada através de aspiração de tofos ou através de aspiração de fluido sinovial de uma junta inflamada. Em outra modalidade, o método compreende redução da carga de ácido úrico. Em outra modalidade, o método compreende redução do tamanho ou número de tofos. O tamanho ou número de tofos pode ser avaliado através de métodos conhecidos, por exemplo, uso de varreduras CT.

[0066] Em várias modalidades, os métodos descritos aqui diminuem os níveis de ácido úrico no soro em um indivíduo em cerca de 5%, cerca de 10%, cerca de 15%, cerca de 20%, cerca de 25%, cerca de 30%, cerca de 35%, cerca de 40%, cerca de 45%, cerca de 50%, cerca de 55%, cerca de 60%, cerca de 65%, cerca de 70%, cerca de 75%, cerca de 80%, cerca de 85%, cerca de 90% ou mais, comparado com níveis de ácido úrico no soro no indivíduo antes da administração dos métodos descritos aqui. Em várias modalidades, os níveis de ácido úrico no soro são diminuídos cerca de 5% a cerca de 50%, diminuídos em cerca de 25% a cerca de 75% ou diminuídos em cerca de 50% a cerca de 99%. Métodos para determinar os níveis de ácido úrico no soro são bem conhecidos na técnica e são frequentemente medidos como parte de um painel de química padrão de amostras de soro no sangue.

[0067] Em algumas modalidades, os métodos da presente inven-

ção diminuem os níveis de ácido úrico no soro em um indivíduo para cerca de 7 mg/dL ou menos, para cerca de 6,5 mg/dL ou menos, para cerca de 6 mg/dL ou menos, para cerca de 5 mg/dL ou menos, para cerca de 4 mg/dL ou menos ou para cerca de 3 mg/dL ou menos comparado com níveis de ácido úrico no soro no indivíduo antes da administração dos métodos ou composições descritos aqui. Em algumas modalidades, os métodos da presente invenção diminuem níveis de ácido úrico no soro em um indivíduo em 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 1,0, 1,5, 2,0, 2,5, 3,0, 3,5, 4,0, 4,5, 5,0, 5,5, 6,0, 6,5, 7,0, 7,5, 8,0, 8,5, 9,0, 9,5 ou 10,0 mg/dL, ou mais, comparado com níveis de ácido úrico no soro no indivíduo antes da administração dos métodos ou composições descritos aqui. Em modalidades adicionais, os métodos descritos aqui diminuem os níveis de ácido úrico no soro entre 0,1 e 10,0 mg/dL, entre 0,5 e 6,0 mg/dL, entre 1,0 e 4,0 mg/dL ou entre 1,5 e 2,5 mg/dL. O nível de ácido úrico no soro apropriado pode variar dependendo do indivíduo e pode variar para um dado indivíduo com o tempo, dependendo da condição médica geral do indivíduo. Similarmente, o nível de ácido úrico no soro apropriado para um grupo de indivíduos compartilhando uma condição médica comum pode ser diferente daquele que é apropriado para um grupo diferente de indivíduos compartilhando uma condição médica diferente. Desta maneira, pode ser aconselhável reduzir o nível de ácido úrico no soro de um dado grupo de indivíduos para, por exemplo, abaixo de cerca de 5 mg/dL, e reduzir o nível de ácido úrico no soro de um grupo diferente de indivíduos para, por exemplo, abaixo de cerca de 4 mg/dL. Em certas modalidades, os métodos da presente invenção diminuem o nível de ácido úrico no soro no indivíduo em uma quantidade suficiente para resultar no desaparecimento, redução, melhora ou prevenção do início de uma ou mais condições associadas com ácido úrico elevado no soro durante um certo tempo, por exemplo, por cerca de quatro semanas ou mais, por

cerca de um mês ou mais, por cerca de 12 semanas ou mais, por cerca de três meses ou mais, por cerca de seis meses ou mais, por cerca de um ano ou mais, por cerca de dois anos ou mais, por cerca de cinco anos ou mais ou por cerca de 10 anos ou mais. Por exemplo, um método pode diminuir o nível de ácido úrico no soro em um indivíduo em uma quantidade suficiente para resultar no desaparecimento ou redução de tofos durante cerca de uma semana, cerca de um mês, cerca de seis meses, cerca de um ano, cerca de dois anos, ou mais, por exemplo, indeterminadamente, por exemplo, pelo resto da vida do indivíduo.

[0068] Em modalidades adicionais, os métodos da presente invenção compreendem administração de uma composição farmacêutica compreendendo um primeiro agente de diminuição de urato a um indivíduo cujo nível de ácido úrico no soro é pelo menos cerca de 4 mg/dL, pelo menos cerca de 5 mg/dL, pelo menos cerca de 6 mg/dL, pelo menos cerca de 6,8 mg/dL, pelo menos cerca de 7 mg/dL, pelo menos cerca de 8 mg/dL, pelo menos cerca de 9 mg/dL, pelo menos cerca de 10 mg/dL ou pelo menos cerca de 11 mg/dL. Novamente, a quantidade de diminuição do nível de ácido úrico no soro que é apropriada pode variar dependendo do indivíduo, dependendo da condição médica geral do indivíduo. Similarmente, a quantidade de diminuição do nível de ácido úrico no soro que é apropriada para um grupo de indivíduos compartilhando uma condição médica comum pode ser diferente daquela que é apropriada para um grupo diferente de indivíduos compartilhando uma condição médica diferente.

[0069] Conforme acima descrito, certos indivíduos dos métodos descritos aqui têm função renal prejudicada, por exemplo, doença renal crônica (CKD). Em algumas modalidades, os indivíduos terão um certo estágio não normal de CKD conforme acima definido, por exemplo, CKD1, CKD2 (leve), CKD3 (moderado), CKD4 (severo) ou CKD5

(falência renal). O estágio de CKD de um indivíduo pode mudar com o tempo. Em outras modalidades, o indivíduo tem outro tipo de função renal prejudicada, por exemplo, lesão renal aguda.

[0070] Conforme mostrado na FIGURA 1, ácido úrico no soro pode ser diminuído em pacientes tendo (a) CKD normal e de estágio 1, (b) CKD de estágio 2 e (c) CKD estágio 3 após tratamento com (-)-halofenato em 600 mg por dia. Esses dados sugerem que em certas doses de (-)-halofenato (por exemplo, 600 mg/dia), o efeito de diminuição de ácido úrico no soro pode ser mais pronunciado em pacientes com CKD mais severa. Desta maneira, em certas modalidades, o composto é administrado em uma dose dependendo do estágio de CKD do paciente. Por exemplo, a dose de um composto descrito aqui que é recomendada para indivíduos tendo função renal normal pode ser reduzida em indivíduos tendo CKD não normal, por exemplo, naqueles pacientes com CKD3 (um GFR entre 30 e 59 mL/min) ou em pacientes com CKD4-5 (um GFR menor do que 30 mL/min).

[0071] Em modalidades, os métodos podem compreender medição da função renal de um indivíduo. Por exemplo, certos métodos podem compreender medição da função renal de um indivíduo antes da administração de um composto de Fórmula (I), (II), (III) ou (IV) ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, e certos métodos podem compreender medição da função renal do indivíduo após uma certa duração de tratamento, por exemplo, após cerca de 1 dia, após cerca de 1 semana, após cerca de 2 semanas, após cerca de 1 mês, após cerca de 3 meses, após cerca de 6 meses ou após cerca de 1 ano. Em certos métodos, a função renal do indivíduo pode ser monitorada obtendo-se duas ou mais medições da função renal sucessivas. Por exemplo, uma primeira medição da função renal pode ser obtida quando um composto da presente invenção é primeiro administrado ou um pouco antes (por exemplo, antes do indivíduo procurar o compos-

to, várias horas antes, um ou dois dias antes, etc.), e uma segunda medição da função renal pode ser feita após uma certa duração de tratamento como acima (por exemplo, após cerca de 1 semana, após cerca de 1 mês, etc.). Em alguns métodos, o indivíduo terá o mesmo grau de dano renal (por exemplo, tem o mesmo estágio de CKD, isto é, CKD1, CKD2, etc.) da primeira medição da função renal para segunda medição da função renal. Em outras modalidades, o dano renal do indivíduo terá melhorado da primeira medição da função renal para a segunda medição da função renal (por exemplo, o indivíduo por ter CKD3 na primeira medição e CKD2 na segunda medição, etc.). A função renal pode ser medida através de GFR ou através de outros métodos conhecidos daqueles de habilidade comum na técnica.

[0072] A FIGURA 2 mostra uma diminuição dependente da dose de ácido úrico no soro em um indivíduo com CKD estágio 2 e estágio 3 após tratamento com (-)-halofenato em dosagens de 200 mg, 400 mg e 600 mg por dia. Esses dados mostram diminuição de ácido úrico no soro em pacientes tendo CKD leve a moderada em uma faixa de dose ampla comparável com a diminuição de ácido úrico no soro em pacientes tendo função renal normal.

[0073] Em certas modalidades, o composto é administrado em uma dose que é independente do estágio de doença renal crônica. Por exemplo, e em contraste com certos segundos agentes de diminuição de urato tais como probenecida e alopurinol, em certas modalidades a dose de compostos descritos aqui não é ajustada e não tem que ser ajustada quando administrada a pacientes tendo CKD leve, moderada ou severa se diminuição de ácido no soro for desejada. A FIGURA 3 mostra diminuição de níveis de ácido úrico no soro em indivíduos humanos tendo CKD estágio 3, estágio 2 e estágio 1 após tratamento com (-)-halofenato. Esses dados demonstram que a administração de (-)-halofenato resulta em uma diminuição de ácido úrico no soro em

pacientes tendo CKD0, CKD1, CKD2 e CKD3 (função renal normal para CKD moderada) que é independente do estágio de CKD.

[0074] Em certas modalidades, a administração de um primeiro agente de diminuição de urato pode compreender o resultado em nenhum efeito adverso significativo sobre a função renal. Por exemplo, métodos incluem um método para o tratamento de hiperuricemia em um indivíduo com gota, o método compreendendo administrar uma composição farmacêutica compreendendo um primeiro agente de diminuição de urato, onde o indivíduo tem função renal prejudicada e onde a administração resulta em nenhum efeito adverso significativo sobre a função renal. A FIGURA 4 mostra mudanças em CrCL em indivíduos humanos após tratamento com (-)-halofenato em dosagens de 200 mg, 400 mg e 600 mg por dia. Conforme descrito acima, eliminação de creatinina pode ser usada para medir a função renal. Conforme mostrado na FIGURA 4, a administração de (-)-halofenato resultou em nenhuma mudança significativa em CrCL comparado com placebo, indicando que (-)-halofenato não piora a função renal nas doses e durações de administração testadas.

[0075] O presente pedido também provê métodos de tratamento de hiperuricemia ou uma condição associada com hiperuricemia compreendendo administrar um primeiro agente de diminuição de urato (isto é, um composto de Fórmula (I), (II), (III) ou (IV) ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo) onde o indivíduo tem função renal prejudicada (por exemplo, doença renal crônica) e onde a administração resulta em uma diminuição de níveis de HbA1c ou glicose no plasma. HbA1c ou hemoglobina A1c compreende a porção principal de hemoglobina glicosilada no sangue. A razão de hemoglobina glicosilada para hemoglobina total é proporcional aos níveis de glicose no sangue. Desta maneira, os níveis de HbA1c servem como marcadores de glicose no sangue. A FIGURA 5 mostra mudanças em níveis de

HbA1c em indivíduos humanos tendo CKD estágio 2 e estágio 3 após tratamento com (-)-halofenato e a FIGURA 6 mostra mudanças similares em glicose no plasma em jejum. Em certos métodos o composto é (-)-halofenato. Em certos métodos, a condição associada com hiperuricemia é gota. Em certos métodos, o indivíduo tem nível de glicose no plasma em jejum elevado (isto é, um nível acima de 100 mg/dL; vide, por exemplo, A. Tirosh e outros, *N. Engl. J. Med.*, 353, 1454-62 (2005)). Em certos métodos, a administração do composto resulta em uma diminuição nos níveis de HbA1c em pelo menos cerca de 0,8%, por exemplo, em pelo menos cerca de 1%. Em certos métodos, a administração do composto resulta em uma diminuição de níveis de glicose no plasma em jejum em pelo menos cerca de 10%, por exemplo, em pelo menos cerca de 15%. Em certos desses métodos, o composto é administrado ao indivíduo uma vez por dia por cerca de quatro semanas ou mais, por cerca de um mês ou mais, etc.

[0076] O presente pedido também provê métodos de tratamento de hiperuricemia ou uma condição associada com hiperuricemia compreendendo administrar a um indivíduo com necessidade do mesmo um primeiro agente de diminuição de urato, onde o indivíduo tem função renal prejudicada e onde a administração resulta em uma diminuição dos níveis de triglicerídeo. A FIGURA 7 mostra mudanças em níveis de triglicerídeo em indivíduos humanos tendo CKD estágio 2 e estágio 3 após tratamento com (-)-halofenato. Em certos métodos o composto é (-)-halofenato. Em certos métodos, a condição associada com hiperuricemia é gota. Em certos métodos, o indivíduo tem um nível de triglicerídeo elevado (isto é, um nível acima de 150 mg/mL; vide, por exemplo, A. Tirosh e outros, *supra*). Em certos métodos, a administração do composto resulta em uma diminuição dos níveis de triglicerídeo em pelo menos cerca de 20%, por exemplo, em pelo menos cerca de 30%. Em certos desses métodos, o composto é administrado

ao indivíduo uma vez por dia por cerca de quatro semanas ou mais, por cerca de um mês ou mais, etc.

[0077] O presente pedido provê também métodos de (1) diminuição do nível de ácido úrico no soro em um indivíduo; (2) tratamento de um indivíduo tendo uma condição associada com um nível de ácido úrico no soro elevado; e (3) tratamento de hiperuricemia em um indivíduo com gota, os métodos compreendendo administrar a um indivíduo com necessidade do mesmo um composto de Fórmula (I), (II), (III) ou (IV) ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, onde o indivíduo é um membro de uma ou mais subpopulações, as subpopulações compreendendo indivíduos sob terapia com aspirina e indivíduos sob terapia com diurético (isto é, recebendo ou sendo administrado com aspirina ou um diurético). Em certas modalidades, o indivíduo está sob terapia com aspirina em uma dose baixa ou média (por exemplo, em ou menos do que 325 mg/dia). Diuréticos exemplares incluem, mas não estão limitados a, diuréticos de *high-ceiling* ou laço tais como ácido etacrínico, torsemida e bumetanida, diuréticos de *low-ceiling*, tiazidas tal como hidroclorotiazida, inibidores de anidrase carbônica tais como acetazolamida e metazolamida, diuréticos poupadores de potássio tais como espironolactona, canreonato de potássio, amilorida e triamtereno, diuréticos poupadores de cálcio e diuréticos osmóticos tal como manitol. A FIGURA 8 é um gráfico mostrando a diminuição de níveis de ácido úrico no soro em indivíduos humanos em terapia com aspirina de dose baixa ou média. A FIGURA 9 é um gráfico mostrando a diminuição de níveis de ácido úrico no soro em indivíduos humanos sob terapia com diurético.

[0078] Os métodos descritos aqui podem ser úteis em indivíduos com gota refratária. Os indivíduos com gota refratária são não responsivos ou pobremente responsivos a um ou mais segundos agentes de diminuição de urato ou sofrerem ou estão sob um risco aumentado de

sofrer um efeito adverso dele.

[0079] O segundo agente de diminuição de urato pode ser qualquer agente que diminua os níveis de ácido úrico no soro que não seja um primeiro agente de diminuição de urato (isto é, não um composto de nenhuma das Fórmulas (I), (II), (III) ou (IV) ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo). Esses segundos agentes de diminuição de urato incluem inibidores de produção de ácido úrico (por exemplo, inibidores de xantina oxidase e inibidores de purina nucleosídeo fosforilase), agentes uricosúricos e uricases. Inibidores de xantina oxidase incluem, mas não estão limitados a: alupurinol, febuxostato, oxipurinol, tisopurina e inositol e propólis. Em algumas modalidades, o inibidor de xantina oxidase é alopurinol, febuxostato, oxipurinol, tisopurina, inositol, ácido fítico, mio-inositol, kaempferol, miricetina e quercetina. Alopurinol (1,5-di-hidro-4H-pirazol[3,4-d]dipirimidin-4-ona), um inibidor de xantina oxidase, é o padrão de cuidado de primeira linha atual para diminuição dos níveis de urato. Outro inibidor de xantina oxidase, febuxostato ácido (2-(3-ciano-4-isobutoxifenil)-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxílico), foi aprovado para tratamento de gota em fevereiro de 2009. Inibidores de nucleosídeo fosforilase de purina (PNP) (*Purine Nucleoside Phosphorylase*) representam uma abordagem relativamente nova para diminuição de níveis de ácido úrico no soro em paciente com hiperuricemia, gota e condições relacionadas. Em algumas modalidades, o inibidor de PNP é forodesina (BCX-1777) (BioCryst Pharmaceuticals, Inc.). Em outras modalidades, o inibidor de PNP é BCX-4208 (7-(((3R,4R)-3-hidroxi-4-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)metil)-3H-pirrol[3,2-d]pirimidin-4(5H)-ona) (BioCryst Pharmaceuticals, Inc.). Monoterapia de BCX4208 administrada a 40, 80, 120, 160 e 240 mg/dia foi mostrada reduzir rapidamente e significativamente ácido úrico em pacientes com gota. Agentes uricosúricos aumentam a excreção renal de ácido úrico e geralmente agem através da diminuição da absorção de ácido

úrico a partir do túbulo proximal renal de volta para o sangue, por exemplo, através da inibição de transportadores de urato, por exemplo, SLC22A12. Agentes uricosúricos incluem, mas não estão limitados a, probenecida, ácido 2-((5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)tio)acético (RDEA594, lesinurade), 4-(2-((5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)tio)acetamido)-3-clorobenzoato de potássio (RDEA806), RDEA684, benzbromarona, sulfinpirazona, amlodipina, atorvastatina, fenofibrato, guaifenesina, losartana, hormônio adrenocorticotrópico e cortisona. Probenecida é o agente uricosúrico usado com mais frequência nos Estados Unidos e pode ser dado em combinação com alopurinol a alguns pacientes com gota. Benzbromarona e sulfinpirazona são também usadas como agentes uricosúricos de primeira linha. Guaifenesina, losartana, atorvastatina, amlodipina, hormônio adrenocorticotrópico (ACTH ou corticotropina), fenofibrato e cortisona também têm efeitos uricosúricos. Enzimas uricase ou urato oxidase são encontradas em muitos mamíferos, mas não humanos. Elas podem diminuir os níveis de ácido úrico através da conversão de ácido úrico em alantoína, um metabolito final benigno que é facilmente excretado na urina. Enzimas uricase incluem, mas não estão limitadas a, rasburicase ou uma enzima uricase peguilhada (PEG-uricase). Em algumas modalidades, a enzima uricase peguilhada é Krystexxa[®] (PURICASE[®]; pegloticase) (Savient Pharmaceuticals, Inc.) que é aprovada nos Estados Unidos para o tratamento de gota crônica em pacientes adultos refratários à terapia convencional.

[0080] Em certas modalidades, o indivíduo é refratário a alopurinol, ácido 2-((5-bromo-4-(4-cicloropilnaftaleno-1-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)tio)acético (RDEA594, lesirunade), ácido 2-(3-ciano-4-sibutoxifenil)-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxílico (febuxostato) ou BCX4208. Em algumas modalidades, o indivíduo é refratário a alopurinol. Por exemplo, em uma modalidade, o indivíduo é refratário a alopurinol administrado em

a partir de 100 mg/dia a 800 mg/dia (por exemplo, de a partir de 100 mg/dia a 300 mg/dia) por cerca de um mês ou mais, cerca de três meses ou mais, cerca de um ano ou mais, etc. Em algumas modalidades, o indivíduo é refratário a febuxostato. Por exemplo, em uma modalidade, o indivíduo é refratário a febuxostato administrado em a partir de 40 mg/dia a 120 mg/dia por cerca de um mês ou mais, cerca de três meses ou mais, cerca de um ano ou mais, etc. Em certas modalidades, o indivíduo tem doença renal crônica leve ou moderada (CKD2-3). Em outras modalidades, o indivíduo tem doença renal crônica severa (CKD4). Em outras modalidades, o indivíduo está sob terapia com aspirina ou diurético.

[0081] Será reconhecido por versados comuns na técnica que pacientes com gota ou sob risco de desenvolver gota podem ser administrados com agentes tais como fármacos anti-inflamatórios não esteroidais (NSAIDS), colchicina, esteroides ou medicamentos similares para tratar ataques de gota. Desta maneira, em certas modalidades dos métodos descritos aqui, os indivíduos podem também ser administrados com agentes tal como um NSAID, colchicina ou um esteroide.

[0082] Os métodos descritos aqui podem ser realizados através da administração de um composto que gera o composto de Fórmula (IV) ou um sal do mesmo via uma reação química após ser administrado. Tais compostos incluem profármacos do composto de Fórmula (IV). Profármacos de um composto são preparados através da modificação de grupos funcionais presentes no composto de tal maneira que as modificações podem ser clivadas *in vivo* para liberar o composto parental, ou um metabolito ativo. Por exemplo, profármacos incluem compostos onde grupo hidróxi, amino ou sulfidríla em um composto é ligado a qualquer grupo que possa ser clivado *in vivo* para regenerar o grupo hidroxila, amino ou sulfidríla livre, respectivamente. Certos profármacos podem aumentar a biodisponibilidade dos compostos das

modalidades quando tais compostos são administrados a um indivíduo (por exemplo, ao permitir que um composto oralmente administrado seja absorvido mais prontamente no sangue) ou que aumentam a administração do composto parental a um certo órgão ou tecido (por exemplo, tecido adiposo, rim, fígado, músculo ou juntas) com relação à espécie parental. Mais particularmente, profármacos do composto de Fórmula (IV) incluem ésteres, amidas e carbamato (por exemplo, N,N-dimetilaminocarbonila) do grupo hidróxi funcional do composto de Fórmula (IV). Os compostos de Fórmula (I), (II) e (III) são exemplos não limitantes de profármacos do composto de Fórmula (IV). Exemplos adicionais de profármacos podem ser encontrados em J. Rautio e outros, *Prodrugs: design and clinical applications*, Nat. Rev. Drug Discov., 7, 255-270 (2008); Edward B. Roche, ed., *Bioreversible Carriers in Drug Design*, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, (1987); e T. Higuchi and V. Stella, *Pro-drugs as Novel Delivery Systems*, Vol. 14 do A.C.S. Symposium Series (1975), cada um deles aqui incorporado a título de referência em sua totalidade.

[0083] Os compostos revelados aqui são compreendidos exibir atividade terapêutica quando administrados em uma quantidade que pode depender do caso particular. A variação em quantidade pode depender, por exemplo, do indivíduo sendo tratado e dos ingredientes ativos escolhidos. Uma faixa ampla de doses pode ser aplicável. Regimes de dosagem podem ser ajustados para prover a resposta terapêutica ótima. Por exemplo, várias doses divididas podem ser administradas diariamente, semanalmente, mensalmente ou outros em intervalos de tempo adequados ou a dose pode ser proporcionalmente reduzida conforme indicado pelas exigências da situação. Tais dosagens são opcionalmente alteradas dependendo de muitas variáveis, não limitado à atividade dos um ou mais ingredientes ativos usados, da doença ou condição a ser tratada, do modo de administração, das ne-

cessidades de cada indivíduo, da severidade da doença ou condição sendo tratada e do julgamento do praticante.

[0084] Dependendo de fatores tais como o diagnóstico, sintomas e objetivos terapêuticos de um indivíduo particular, uma ampla faixa de dosagens do composto de Fórmula (I), (II), (III) ou (IV) ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo pode ser compreendida. Em várias modalidades, o composto pode ser administrado de a partir de cerca de 10 mg a cerca de 100 mg por dia. Por exemplo, (-)-halofenato, ácido (-)-halofênico ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo pode ser administrado em cerca de 50 mg/dia, cerca de 100 mg/dia, cerca de 200 mg/dia, cerca de 300 mg/dia, cerca de 400 mg/dia, cerca de 500 mg/dia, cerca de 600 mg/dia, cerca de 700 mg/dia, cerca de 800 mg/dia, cerca de 900 mg/dia ou cerca de 1000 mg/dia.

[0085] Protocolos de titulação de dose ou escalonamento de dose podem ser empregados para determinar a dose apropriada ou ótima para administrar a um indivíduo. Por exemplo, estudos de titulação ou escalonamento de dose podem selecionar doses que melhoram a eficácia ou tolerabilidade. Titulação ou escalonamento de dose permite o ajuste gradual da dose administrada até que o efeito desejado seja obtido. Titulação de dose gradualmente diminui a dosagem administrada enquanto escalonamento de dose gradualmente aumenta a dose administrada. Métodos de titulação e escalonamento de dose são bem conhecidos na técnica. Como um exemplo não limitante, um indivíduo pode ser administrado com 200 mg/dia de halofenato, ácido halofênico ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo todos os dias e ter os níveis de ácido úrico no soro em uma base diária. A dosagem diária pode ser aumentada ou diminuída, por exemplo, em uma base semanal. O indivíduo pode ser monitorado por um período de, por exemplo, 2 a 12 semanas, para encontrar a dose desejada.

[0086] Os compostos de Fórmula (I), (II), (III) ou (IV) ou um sal farmaceuticamente aceitável dos mesmos podem ser incorporados em uma variedade de formulações e medicamentos para administração terapêutica. Mais particularmente, esses compostos podem ser formulados em composições farmacêuticas através de combinação com carreadores ou diluentes farmaceuticamente aceitáveis, apropriados, e podem ser formulados em preparações em formas sólida, semissólida, líquida ou gasosa, tais como comprimidos, cápsulas, pílulas, pós, grânulos, drágeas, géis, pastas fluidas, unguentos, soluções, supositórios, injeções, inalantes e aerossóis. Desta maneira, administração dos compostos pode ser obtida de várias maneiras, incluindo administração oral, bucal, retal, parenteral, intraperitoneal, intradermal, transdermal ou intratraqueal. Além disso, o composto pode ser administrado de um maneira local ao invés de sistêmica, em uma formulação de liberação em depósito ou sustentada. Ainda, os compostos podem ser administrados em um lipossomo.

[0087] Os compostos de Fórmula (I), (II), (III) ou (IV) ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo podem ser também formulados com excipientes, diluentes ou carreadores comuns e prensados em comprimidos ou formulados como elixires ou soluções para administração oral conveniente ou administrados através de via intramuscular ou intravenosa. Os compostos podem ser administrados transdermalmente e podem ser formulados como formas de dosagem de liberação sustentada e similar. Em uma modalidade, os métodos acima podem compreender ainda a administração de um segundo agente de diminuição de urato selecionado do grupo consistindo em inibidor de xantina oxidase, um inibidor de produção de ácido úrico, um agente uricosúrico e uma uricase. Em uma modalidade, o método compreende administrar uma composição farmacêutica compreendendo um primeiro agente de diminuição de urato e um segundo a-

gente terapêutico, conforme aqui descrito, a um indivíduo cujo nível de ácido úrico no soro é pelo menos cerca de 4 mg/dL, pelo menos cerca de 5 mg/dL, pelo menos cerca de 6 mg/dL, pelo menos cerca de 6,8 mg/dL, pelo menos cerca de 7 mg/dL, pelo menos cerca de 8 mg/dL, pelo menos cerca de 9 mg/dL, pelo menos cerca de 10 mg/dL ou pelo menos cerca de 11 mg/dL. A quantidade de diminuição do nível de ácido úrico no soro que é apropriado pode variar dependendo do indivíduo, dependendo da condição médica geral do indivíduo. Similarmente, a quantidade de diminuição do nível de ácido úrico no soro que é apropriado para um grupo de indivíduos compartilhando uma condição médica comum pode ser diferente daquela que é apropriada para um grupo diferente de indivíduos compartilhando uma condição médica diferente. Em uma modalidade particular, o presente pedido revela terapia de combinação e métodos de administração concomitante de um primeiro e um segundo agente de diminuição de urato (onde esses primeiro e segundo agentes de diminuição de urato são descritos aqui). Terapia de combinação e administração concomitante se referem à administração de dois agentes (isto é, um primeiro agente e um segundo agente de diminuição de urato, conforme aqui descrito) de uma maneira que os efeitos farmacológicos de ambos são manifestados no indivíduo ao mesmo tempo. Desta maneira, tal administração não requer que uma composição farmacêutica única, o mesmo tipo de formulação, a mesma forma de dosagem ou até mesmo a mesma via de administração seja usada para administração de ambos os primeiro e segundo agentes de diminuição de urato, ou que os dois agentes sejam administrados ao mesmo tempo. Tal administração pode ser realizada mais convenientemente através da mesma forma de dosagem e a mesma via de administração, substancialmente ao mesmo tempo. Por exemplo, um primeiro agente de diminuição de urato, por exemplo, halofenato, ácido halofênico, ou um sal farma-

ceuticamente aceitável do mesmo, e um segundo agente de diminuição de urato, por exemplo, inibidor de xantina oxidase (por exemplo, alopurinol ou febuxostato), pode ser administrado ao indivíduo humano juntos em uma composição de dosagem oral única, tal como um comprimido ou cápsula, ou cada agente pode ser administrado em formulações de dosagem oral separadas. Uma vantagem com formulações separadas é uma flexibilidade agregada em dosagem, isto é, a dosagem dos primeiro e segundo agentes de diminuição de urato pode ser mudada independentemente, rapidamente e facilmente. Onde formulações de dosagem separadas são usadas, os primeiro e segundo agentes de diminuição de urato podem ser administrados essencialmente ao mesmo tempo (isto é, simultaneamente ou concomitantemente) ou em momentos separadamente escalonados (isto é, sequencialmente).

[0088] Em outra modalidade, o segundo agente de diminuição de urato é inibidor de xantina oxidase, preferivelmente selecionado do grupo consistindo em alopurinol, febuxostato, oxipurinol, tisopurina, inositol, ácido fítico, mio-inositol, kaempferol, miricetina e quercetina, especialmente alopurinol ou febuxostato. Em ainda outra modalidade, o segundo agente de diminuição de urato é alopurinol e é administrado em a partir de cerca de 50 mg a cerca de 800 mg por dia. Em outra modalidade, o primeiro agente de diminuição de urato é ácido (-)-halofenato e é administrado em a partir de cerca de 100 mg a cerca de 600 mg por dia e o segundo agente de diminuição de urato é febuxostato e é administrado de a partir de cerca de 40 mg a cerca de 120 mg por dia. Em outra modalidade, o segundo agente de diminuição de urato é um agente uricosúrico, preferivelmente selecionado do grupo consistindo em

[0089] probenecida, ácido 2-((5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)tio)acético, 4-(2-((5-bromo-4-(4-

ciclopropilnaftalen-1-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)tio)acetamido)-3-clorobenzoato de potássio, RDEA684, benzbromarona, sulfinpirazona, amlodipina, atorvastatina, fenofibrato, guaifenesina, losartana, hormônio adrenocorticotrópico e cortisona, especialmente probenecida.

[0090] As composições farmacêuticas da presente invenção podem ser administradas uma vez por dia (QD), duas vezes por dia (BID), três vezes por dia (TID) ou quatro vezes por dia (QID). Em uma modalidade, a composição da presente invenção é administrada uma vez por dia (QD). Em outra modalidade, a composição da presente invenção é administrada duas vezes por dia (BID). Modalidades particulares compreendendo composições, formulações e seus métodos de usos são reveladas em um Pedido de Patente PCT intitulado "Methods for Treating Hyperuricemia in Patients with Gout Using Halofenate or Halofenic Acid and a Second Urate-Lowering Agent" depositado concomitantemente com o presente pedido, e o pedido PCT é incorporado aqui em sua totalidade. As modalidades do presente pedido são caracterizadas pelo relatório e pelas características das Reivindicações do presente pedido conforme depositado, e de composições farmacêuticas, métodos e usos desses compostos correspondentes.

EXEMPLOS

Exemplo 1: Resultados e Análises de Teste Clínico Mostrando Diminuição de Ácido Úrico no Soro em Indivíduos com CKD

[0091] As FIGURAS 1-4 foram geradas com base na análise agrupada de quatro estudos de fase 2 conduzidos com (-)-halofenato em pacientes diabéticos tipo 2. Nesses estudos, um total de 955 pacientes foi inscrito. No estudo M102-20303, os dois níveis de dose de (-)-halofenato (200 mg e 400 mg) ou placebo foram dados oralmente diariamente a um total de 217 pacientes por 12 semanas. No estudo de M102-20405, (-)-halofenato em uma dose de 600 mg ou placebo foi dado diariamente a um total de 100 pacientes por 12 semanas. No es-

tudo de M102-20509, três níveis de dose de (-)-halofenato (200 mg, 400 mg e 600 mg), Actos[®] 30 mg ou placebo foram dados oralmente diariamente a um total de 396 pacientes por 16 semanas. No estudo de M102-20814, dois níveis de dose de (-)-halofenato (400 mg e 600 mg), Actos[®] 30-45 mg ou placebo foram dados oralmente diariamente a um total de 242 pacientes por 24 semanas. Nesses estudos, mudança em ácido úrico no soro (sUA) da linha de base foi um dos pontos finais importantes. A fim de manter o estado cego, os resultados de sUA seguindo administração de medicação de estudo duplo cego não estavam disponíveis para quaisquer partes até que os estudos fossem revelados. Pacientes que adicionaram ou mudaram as doses de medicação existentes que são conhecidas influenciar níveis de ácido úrico no soro foram excluídos da análise de ácido úrico no soro. Pacientes que receberam ou (-)-halofenato ou placebo compatível durante o estudo foram incluídos nesta análise exploratória. Pacientes que receberam (-)-halofenato durante o estudo, mas não tinham nenhum (-)-halofenato mensurável no sangue foram definidos como não condescendentes e foram excluídos da análise. Esta análise indicou redução dependente da dose estatisticamente significativa em ácido úrico no soro a partir da linha de base: 2% no grupo de placebo (n=252), -11% no grupo de 200 mg (n=125), -20% no grupo de 400 mg (n=174) e -27% no grupo de 600 mg (n=159); $p < 0,0001$ para todos os grupos de dose. A fim de avaliar a resposta de sUA em pacientes CKD, em adição à análise descrita acima, os pacientes foram subdivididos com base em seu estado de função renal de linha de base. O estado de função renal de cada paciente foi avaliado através da estimativa da eliminação de creatinina (taxa de filtração glomerular) usando a equação Cockcroft-Gault [Cockcroft-Gault GFR + (140-idade) x (Peso do corpo na linha de base em kg) x (0,85 se mulher) / (72 x creatinina no soro na linha de base)]. Para estimativa da eliminação de creatinina da li-

nha de base, peso corporal na linha de base (kg) e valores de creatinina no soro na linha de base foram usados e similarmente, para estimativa da eliminação de creatinina de final-de-estudo, peso corporal de final-de-estudo e valores de creatinina no soro de final-de-estudo foram usados. Com base nos valores de eliminação de creatinina estimados (GFR), os pacientes foram divididos em cinco grupos CKD – Função renal normal (CKD0)- GFR ≥ 120 mL/min; CKD1 - GFR de 90 a 119 mL/min; CKD2 (CKD leve) - GFR de 60 a 89 mL/min; CKD3 (CKD moderada) - GFR de 30 a 59 mL/min; CKD4 (CKD severa) - GFR de 15 a 29 mL/min; CKD5 (falência renal) - GFR de menos do que 15 mL/min. Nesta análise havia pacientes com CKD4 (CKD severa) ou CKD5 (falência renal).

[0092] Conforme mostrado na FIGURA 1 e na Tabela 1, dados da análise agrupada de estudos de fase 2 demonstram que o tratamento com (-)-halofenato em uma dose diária de 600 mg reduz o ácido úrico no soro significativamente a partir da linha de base em pacientes com todos os estados de CKD testados. As mudanças de sUA médias da linha de base foram -25% nos pacientes normais e CKD1 com uma GFR média de 119 mL/min (n=105), -28% nos pacientes CKD2 com uma GFR média de 75 mL/min (n=48) e -36%, nos pacientes CKD3 com um GFR média de 52 mL/min (n=6).

Tabela 1

(-)-halofenato 600 mg	N	Cr Cl estimada na linha de base média (mL/min)	sUA média na linha de base (mg/dL)	Mudança média em sUA (%)	Valor p
Normal e CKD1	105	119,4	4,9	-25,3%	<0,0001
CKD2 (CKD leve)	48	74,7	4,9	-28,2%	<0,0001
CKD3 (CKD moderada)	6	51,8	6,2	-35,6%	0,0002

[0093] Conforme mostrado na FIGURA 2 e na Tabela 2, dados da análise descrita acima de estudos de fase 2 demonstram que trata-

mento com (-)-halofenato reduz ácido úrico no soro de maneira dependente da dose em pacientes CKD2 e CKD3; as mudanças de sUA da linha de base em pacientes CKD Estágio 2 e Estágio 3 (eGFR <90 e <60 ml/min, respectivamente) foram -14% no grupo de 200 mg (n=43), -21% no grupo de 400 mg (n=74) e -29% no grupo de 600 mg (n=54).

Tabela 2

	N	Cr Cl estimada da linha de base (mL/min)	sUA media na linha de base (mg/dL)	Mudança média em sUA (%)	Valor p
(-)-halofenato 200 mg	43	70,8	5,6	-14,30%	<0,0001
(-)-halofenato 400 mg	74	74,1	5,2	-21,30%	<0,0001
(-)-halofenato 600 mg	54	72,1	5	-29,00%	<0,0001

[0094] A FIGURA 3 é um gráfico disperso com análise de regressão linear onde a eliminação de creatinina estimada na linha de base é posta em gráfico no eixo x e a mudança percentual em ácido úrico no soro é posta em gráfico no eixo y. Isso demonstra que a mudança em ácido no soro é independente do estado de CKD na linha de base ($R^2 = 0,009201$) uma vez que mudanças similares em ácido úrico no soro foram observadas em todos os estágios de CKD testados.

[0095] Com referência à FIGURA 4 e Tabela 3, dados da análise agrupada de estudos de fase 2 descritos acima demonstram que tratamento com (-)-halofenato em doses diárias de 200 mg, 400 mg e 600 mg não resultam em qualquer deterioração de estado de função renal comparado com o grupo de placebo; as mudanças em eliminação de creatinina estimada a partir da linha de base foram -2,4 mL/min no grupo de placebo (n=252), -1,4 mL/min no grupo de 200 mg (n=125), -0,5 mL/min no grupo de 400 mg (n=174) e -2,7 mL/min no grupo de 600 mg (n=159). As mudanças em valores de eliminação de creatinina

estimados nos grupos de 200 mg, 400 mg e 600 mg comparado com grupo de placebo não eram estatisticamente significantes.

Tabela 3

	N	Cr Cl estimada na linha de base média (mL/min)	Cr Cl estimada na linha de base média (mL/min)	Mudança em Cr Cl estimada (mL/min)	Valor p
Placebo	252	104,0	101,6	-2,4	
(-)-halofenato 200 mg	125	103,8	102,4	-1,4	0,5688
(-)-halofenato 400 mg	174	103,9	103,5	-0,5	0,2508
(-)-halofenato 600 mg	159	103,4	100,6	-2,7	0,8303

Exemplo 2: Resultados e Análises de Teste Clínico Mostrando Diminuição de HbA1c, Glicose no Plasma em Jejum e Triglicerídeos em Indivíduos com CKD

[0096] As FIGURAS 5-7 foram geradas com base em um estudo de fase 2 controlado com placebo, duplo-cego, aleatorizado, M102-20303. Neste estudo, dois níveis de dose de (-)-halofenato (200 mg e 400 mg) ou placebo foram dados oralmente diariamente por 12 semanas a um total de 217 pacientes com diabetes tipo 2 que eram inadequadamente controlados sob terapia com insulina existente. Em adição à sua dose estável de insulina, esses pacientes receberam o fármaco de estudo por 12 semanas e acompanhamento por mais quatro semanas. Neste estudo, mudança em HbA1c da linha de base na semana 16 foi o ponto final primário e mudanças em glicose no plasma em jejum e triglicerídeo a partir da linha de base na Semana 12 foram pontos finais secundários. A fim de manter o estado de cego, os resultados de HbA1c seguindo administração de medicação de estudo duplo-cego não estavam disponíveis a nenhuma das partes até que os estudos fossem revelados. Neste estudo, os pacientes não foram dei-

xados adicionar nenhum outro agente(s) de diminuição de glicose ou mudar suas doses existentes de insulina. Os pacientes que adicionaram agente(s) de diminuição de lipídeo ou mudaram suas doses existentes de agente(s) de diminuição de lipídeo foram excluídos da análise de triglicerídeos. Os pacientes que receberam (-)-halofenato durante o estudo, mas não tinham nenhum (-)-halofenato mensurável no sangue foram definidos como não condescendentes e foram excluídos da análise. Neste estudo, tratamento com ambas as doses de (-)-halofenato resultou em reduções estatisticamente significantes da linha de base em HbA1c (-0,9% e -1,0% em 200 mg e 400 mg, respectivamente, vs. -0,3% em Placebo (insulina sozinha), $p=0,002$). Tratamento com (-)-halofenato também resultou em uma diminuição dependente da dose em FPG da linha de base (mudanças observadas médias na Semana 12 foram 8,9 mg/dL, -10,9 mg/dl e -29,2 mg/dL para o Placebo, grupos 200 mg e 400 mg, respectivamente). A mudança em triglicerídeos a partir da linha de base para a Semana 12 foi um aumento de 27,5 mg/dL (13,4%) no grupo de Placebo vs. um aumento de 15,9 mg/dL (9,3%) no grupo de 200 mg e uma diminuição de 13,0 mg (6,7%) no grupo de 400 mg ($p=0,074$).

[0097] Com referência à FIGURA 5 e Tabela 4, dados do estudo de fase 2 mencionado acima, M102-20303, demonstram que o tratamento com (-)-halofenato em uma dose diária de 400 mg por 12 semanas reduz o nível de HbA1c em pacientes CKD2 e CKD3 (CKD leve a moderada, $n=22$) significativamente comparado com o grupo similar de pacientes CKD tratados com placebo (insulina apenas, $n=21$). As mudanças observadas em HbA1c foram -1,1% e -0,3% em pacientes com CKD leve a moderada tratados com (-)-halofenato 400 mg e pacientes com CKD leve a moderada tratados com placebo, respectivamente ($p=0,0459$).

Tabela 4

CKD2 e CKD3 (CKD leve a moderada)	N	HbA1c linha de base (%)	HbA1c Fi- nal-de- estudo (%)	Mudança em HbA1c (%)	Valor p
Placebo (apenas insulina)	21	9.4	9.1	-0.3	
(-)-halofenato 400 mg	22	9.2	8.1	-1.1	0.0459

[0098] Com referência à FIGURA 6 e Tabela 5, dados do estudo de fase 2 mencionado acima, M102-20303, demonstram que o tratamento com (-)-halofenato em uma dose diária de 400 mg por 12 semanas reduz o nível de FPG em pacientes CKD2 e CKD3 (CKD leve a moderada, n=22) significativamente comparado com o grupo similares de pacientes CKD tratados com placebo (apenas insulina, n=19). As mudanças observadas em FPG foram -18,0% e 7,0% em pacientes CKD leve a moderada tratados com (-)-halofenato 400 mg e pacientes com CKD leve a moderada tratados com placebo, respectivamente (p=0,0325).

Tabela 5

CKD2 e CKD3 (CKD leve a moderada)	N	FPG linha de base (mg/dL)	FPG Final- de-Estudo (mg/dL)	Mudança em FPG (%)	Valor P
Placebo (apenas insulina)	19	167,0	177,0	7,8	
(-)-halofenato 400 mg	22	182,0	136,5	-17,6	0,0325

[0099] Com referência à FIGURA 7 e Tabela 6, dados do estudo de fase 2 mencionado acima, M102-20303, demonstram que o tratamento com (-)-halofenato em uma dose diária de 400 mg por 12 semanas reduz o nível de triglicerídeo em pacientes CKD2 e CKD3 (CKD leve a moderada, n=22) comparado com o grupo similar de pacientes CKD tratados com placebo (apenas insulina, n=20). As mudanças ob-

servadas em triglicerídeo foram -33,6 mg/dL e 1,4 mg/dL em pacientes com CKD leve a moderada tratados com (-)-halofenato 400 mg e pacientes com CKD leve a moderada tratados com placebo, respectivamente ($p=0,1757$).

Tabela 6

CKD2 e CKD3 (CKD leve a moderada)	N	Triglicerídeo na linha de base (mg/dL)	Triglicerí- deo final- de-estudo (mg/dL)	Mudança em triglicerídeo (mg/dL)	Valor P
Placebo (apenas insulina)	20	184,0	185,4	1,4	
(-)-halofenato 400 mg	22	202,2	168,6	-33,6	0,1757

Exemplo 3: Resultados e Análises Clínicos Mostrando Diminuição de Ácido Úrico no Soro em Indivíduos sob Terapias com Aspirina ou Diuréticos

[00100] As Figuras 7-8 foram geradas com base na análise agrupada descrita no Exemplo 1.

[00101] Com referência à FIGURA 7, dados da análise agrupada de estudos de fase 2 descritos acima demonstram que tratamento com (-)-halofenato em doses diárias de 200 mg, 400 mg e 600 mg não resulta em nenhuma perda de efeito de diminuição de urato quando coadministrado com doses baixas a médias de aspirina (menos do que ou igual a cerca de 325 mg/dia) comparado com os grupos de (-)-halofenato em doses equivalentes não recebendo aspirina. As mudanças em ácido úrico no soro (sUA) da linha de base em pacientes tratados com aspirina foram -13% no grupo de 200 mg ($n=45$), -20% no grupo de 400 mg ($n=57$) e -27% no grupo de 600 mg ($n=55$); as mudanças em ácido úrico no soro (sUA) da linha de base em pacientes não tomando aspirina foram -10% no grupo de 200 mg ($n=80$), -20% no grupo de 400 mg ($n=117$) e -26% no grupo de 600 mg ($n=104$). As

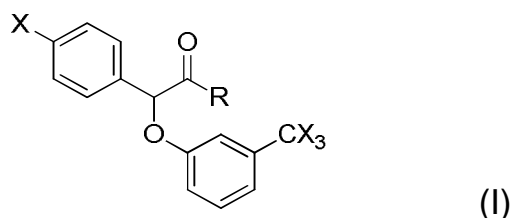
mudanças em ácido úrico entre grupos tratados com aspirina e não tratados com aspirina em grupos de 200 mg, 400 mg e 600 mg não foram estatisticamente diferentes.

[00102] Com referência à FIGURA 8, dados da análise agrupada de estudos de fase 2 descritos acima demonstram que tratamento com (-)-halofenato em doses diárias de 200 mg, 400 mg e 600 mg não resulta em nenhuma perda do efeito de diminuição de urato quando coadministrado com tiazida ou outros diuréticos comparado com os grupos de (-)-halofenato em doses equivalentes não recebendo quaisquer diuréticos. As mudanças em ácido úrico no soro (sUA) a partir da linha de base em pacientes tratados com diurético tiazida foram -16% no grupo de 200 mg (n=11), -17% no grupo de 40 mg (n=16) e -24% no grupo de 600 mg (n=28); as mudanças em ácido úrico no soro (sUA) da linha de base em pacientes tomando qualquer diurético foi -12% no grupo de 200 mg (n=17), -15% no grupo de 400 mg (n=25) e -24% no grupo de 600 mg (n=34); as mudanças em ácido úrico no soro (sUA) da linha de base em pacientes não tomando quaisquer diuréticos foram -11% no grupo de 200 mg (n=108), -21% no grupo de 400 mg (n=149) e -27% no grupo de 600 mg (n=125). As mudanças em ácido úrico entre os grupos tratados com diuréticos e não tratados com diurético em grupos de 200 mg, 400 mg e 600 mg não foram estatisticamente diferentes.

[00103] Embora a descrição acima descreva modalidades específicas, aqueles de habilidade comum na técnica compreenderão que várias modificações e alternativas podem ser desenvolvidas. Desta maneira, as modalidades e os exemplos particulares descritos acima pretendem ser apenas ilustrativos, e não limitam o escopo da invenção, que deve receber todo o âmbito das reivindicações apensas, e qualquer um e todos os seus equivalentes.

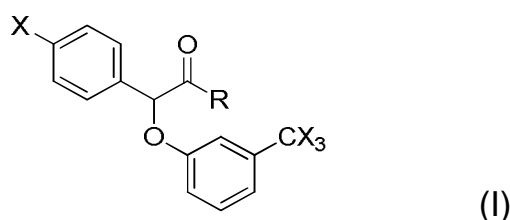
REIVINDICAÇÕES

1. Uso de um composto de Fórmula (I)



em que R é selecionado do grupo consistindo em hidróxi, aralcóxi inferior, dialquilamino inferior-alcóxi inferior, alcanamido inferior-alcóxi inferior, benzamido-alcóxi inferior, ureído-alcóxi inferior, N'-alquila inferior-ureído-alcóxi inferior, carbamoil-alcóxi inferior, alcóxi inferior substituído com halofenóxi, fenóxi substituído com carbamoíla, carbonil-alquilamino inferior, N,N-di alquilamino inferior-alquilamino inferior, alquilamino inferior substituído com halo, alquilamino inferior substituído com hidroxila, alquilamino inferior substituído com alcanoli-lóxi inferior, ureído e alcoxicarbonilamino inferior; e cada X é independentemente um halogênio; ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de ser para a preparação de uma composição farmacêutica para diminuição do nível de ácido úrico no soro de um indivíduo com função renal prejudicada.

2. Uso de um composto de Fórmula (I)



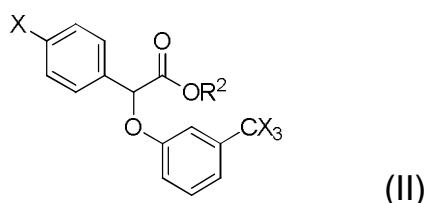
onde R é selecionado do grupo consistindo em hidróxi, aralcóxi inferior, dialquilamino inferior-alcóxi inferior, alcanamido inferior-alcóxi inferior, benzamido-alcóxi inferior, ureído-alcóxi inferior, N'-alquila inferior-ureído-alcóxi inferior, carbamoíla-alcóxi inferior, alcóxi inferior substituído com halofenóxi, fenóxi substituído com carbamoíla, carbonil-alquilamino inferior, N,N-dialquilamino inferior-alquilamino inferior, alquilamino inferior substituído com halo, alquilamino inferior

substituído com hidroxila, alquilamino inferior substituído com alcanoli-lóxi inferior, ureído e alcoxicarbonilamino inferior; e cada X é independentemente um halogênio; ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de ser para a preparação de uma composição farmacêutica para o tratamento de uma condição associada com um nível de ácido úrico no soro elevado e com função renal prejudicada.

3. Uso de acordo com a reivindicação 2, caracterizado pelo fato de que a condição associada com um nível de ácido úrico no soro elevado é gota.

4. Uso de acordo com a reivindicação 3, caracterizado pelo fato de que a condição é gota aguda, gota crônica, gota moderada, gota refratária ou gota severa.

5. Uso de um composto de Fórmula (I) como definido na reivindicação 1, caracterizado pelo fato de ser para a preparação de uma composição farmacêutica para o tratamento de hiperuricemia em um indivíduo com função renal prejudicada e gota. 6. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, caracterizado pelo fato de que o composto de Fórmula (I) ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo é um composto de Fórmula (II)



onde R^2 é um membro selecionado do grupo consistindo em fenila-alquila inferior, alcanamido inferior-alquila inferior e benzamido-alquila inferior; e cada X é independentemente um halogênio ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

7. Uso de acordo com a reivindicação 6, caracterizado pelo fato de que o composto de Fórmula (I) da reivindicação 1 ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo é halofenato ou ácido halofê-

nico, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, preferivelmente (-)-halofenato ou ácido (-)-halofênico ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

8. Uso de acordo com a reivindicação 7, caracterizado pelo fato de que o composto de Fórmula (I) como definido na reivindicação 1 ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo é (-)-halofenato.

9. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 8, caracterizado pelo fato de que a função renal prejudicada é doença renal crônica.

10. Uso de acordo com a reivindicação 9, caracterizado pelo fato de que a doença renal crônica é leve ou moderada.

11. Uso de acordo com a reivindicação 9, caracterizado pelo fato de que a doença renal crônica é severa.

12. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 8 a 11, caracterizado pelo fato de que o composto é fornecido em uma dose que é independente do estágio de doença renal crônica.

13. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 12, caracterizado pelo fato de que o fornecimento do composto resulta em nenhum efeito adverso significativo sobre a função renal.

14. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 13, caracterizado pelo fato de que o fornecimento do composto resulta em uma diminuição de níveis de HbA1c ou níveis de glicose no plasma.

15. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 14, caracterizado pelo fato de que o fornecimento do composto resulta em uma diminuição de níveis de triglicerídeo.

16. Uso de um composto de Fórmula (I) como definido na reivindicação 1, caracterizado pelo fato de ser para a preparação de uma composição farmacêutica para o tratamento de hiperuricemia em um indivíduo com gota, que está sob terapia com aspirina e diurético.

co. onde o indivíduo

17. Uso de acordo com a reivindicação 16, caracterizado pelo fato de que o composto de Fórmula (I) da reivindicação 1 é (-)-halofenato.

18. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 17, caracterizado pelo fato de que o composto é fornecido oralmente.

19. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 18, caracterizado pelo fato de que o composto é (-)-halofenato e o composto é fornecido a partir de cerca de 100 mg a cerca de 600 mg por dia.

20. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 19, caracterizado pelo fato de que compreende ainda fornecer um segundo agente de diminuição de urato selecionado do grupo consistindo em um inibidor de xantina oxidase, um inibidor de produção de ácido úrico, um agente uricosúrico e uma uricase.

21. Uso de acordo com a reivindicação 20, caracterizado pelo fato de que o segundo agente de diminuição de urato é um inibidor de xantina oxidase, preferivelmente selecionado do grupo consistindo em alopurinol, febuxostato, oxipurinol, tisopurina, inositol, ácido fítico, mio-inositol, kaempferol, miricetina e quercetina, especialmente alopurinol ou febuxostato.

22. Uso de acordo com a reivindicação 21, caracterizado pelo fato de que o segundo agente de diminuição de urato é um agente uricosúrico, preferivelmente selecionado do grupo consistindo em

probenecida, ácido 2-((5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)tio)acético, 4-(2-((5-bromo-4-(4-ciclopropilnaftalen-1-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)tio)acetamido)-3-clorobenzoato de potássio, RDEA684, benzbromarona, sulfinpirazona, amlodipina, atorvastatina, fenofibrato, guaifenesina, losartana, hormônio adrenocorticotrópico e cortisona, especialmente probenecida.

FIG. 1

Mudança em sUA em indivíduos humanos tendo (a) CKD normal e de estágio 1, (b) CKD de estágio 2 e (c) CKD de estágio 3 após tratamento com (-)-halofenato a 600 mg por dia

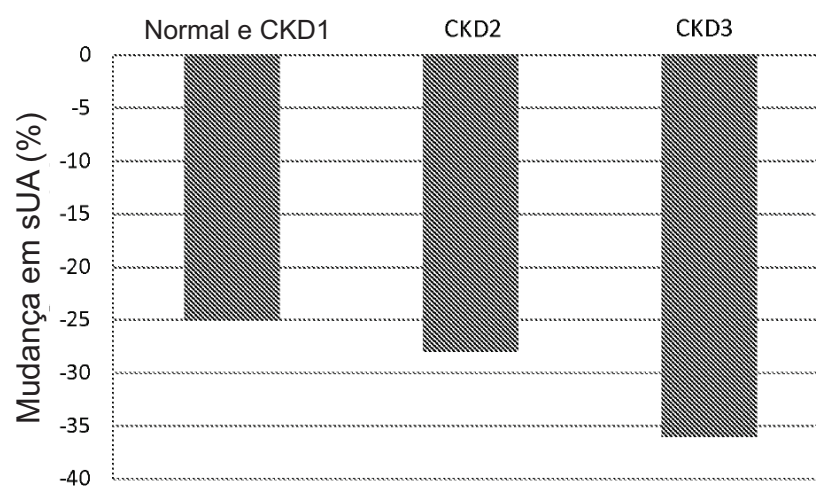


FIG. 2

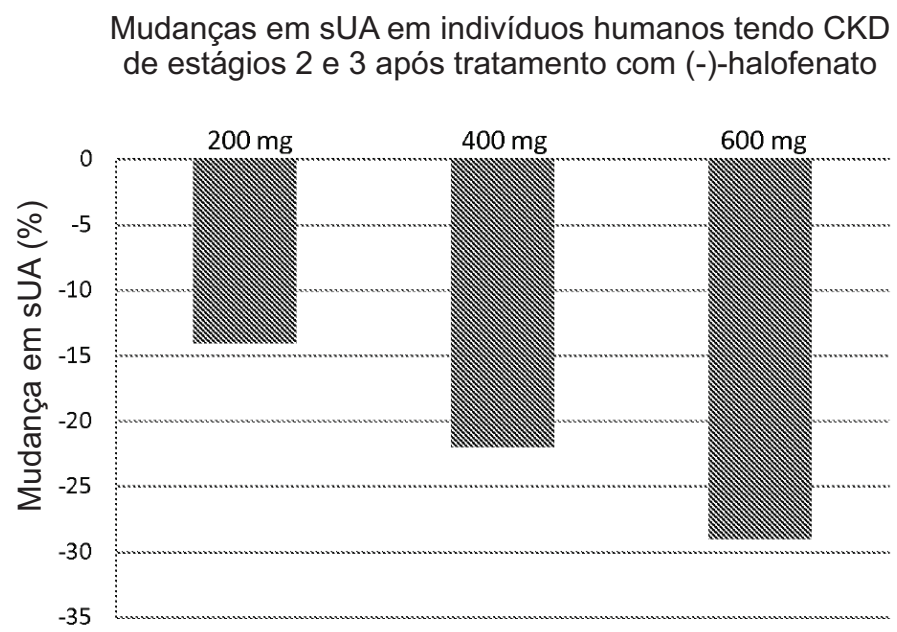


FIG. 3

Mudanças em nível de ácido úrico no soro em indivíduos humanos tendo CKD de estágio 3, estágio 2 e estágio 1 após tratamento com (-)-halofenato

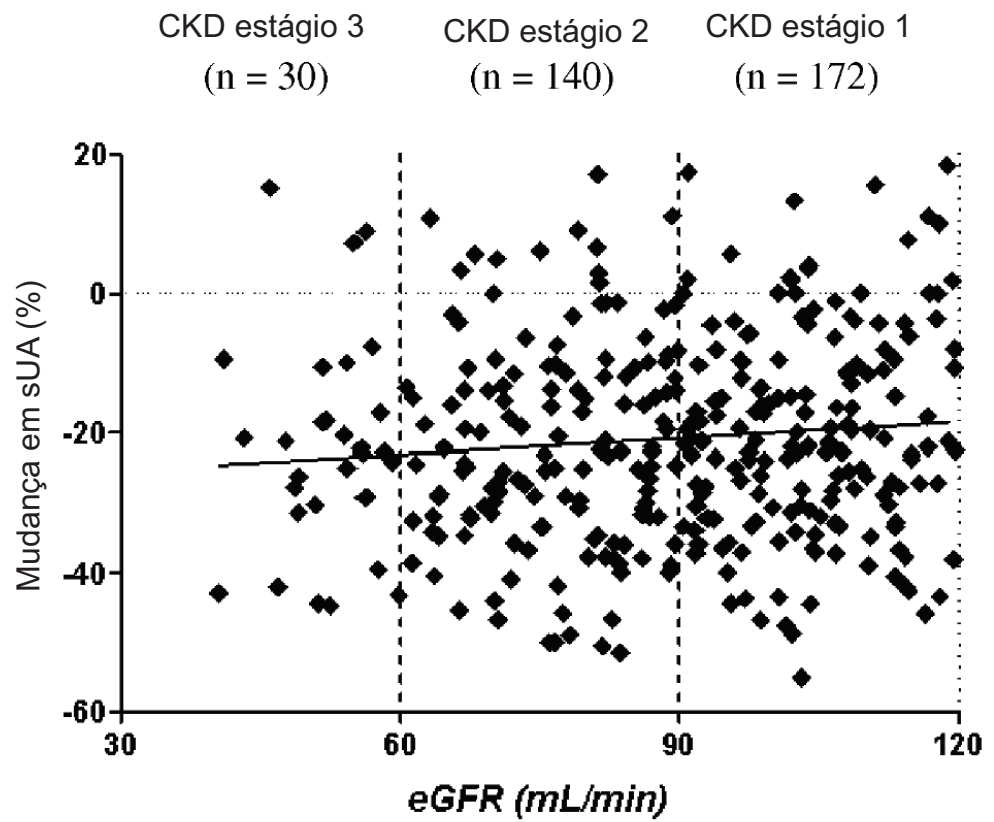


FIG. 4

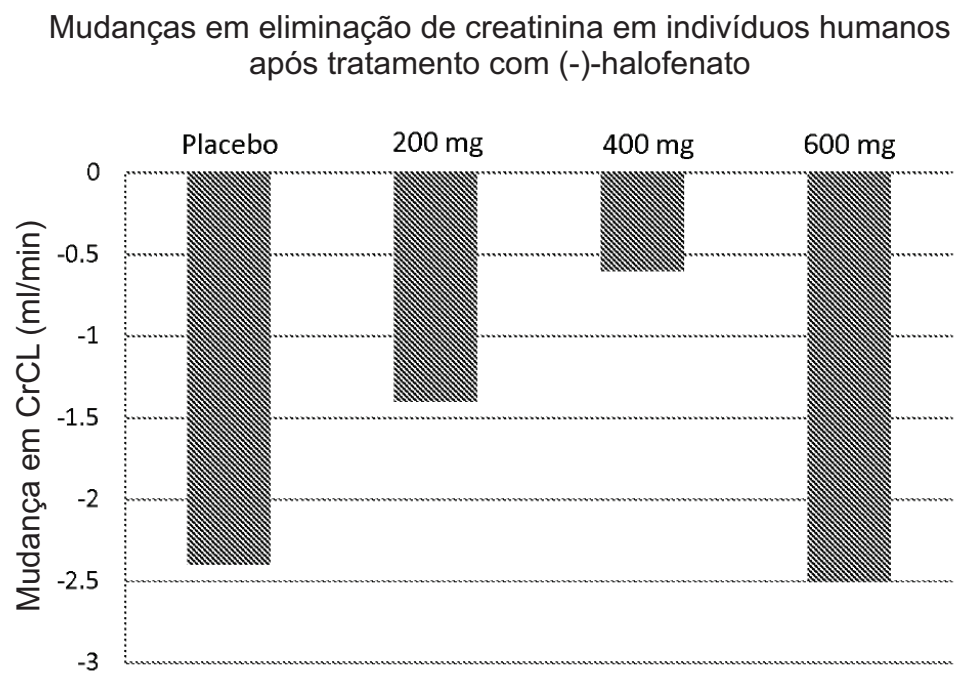


FIG. 5

Mudanças em níveis de HbA1c em indivíduos humanos tendo CKD de estágio 2 e estágio 3 após tratamento com (-)-halofenato

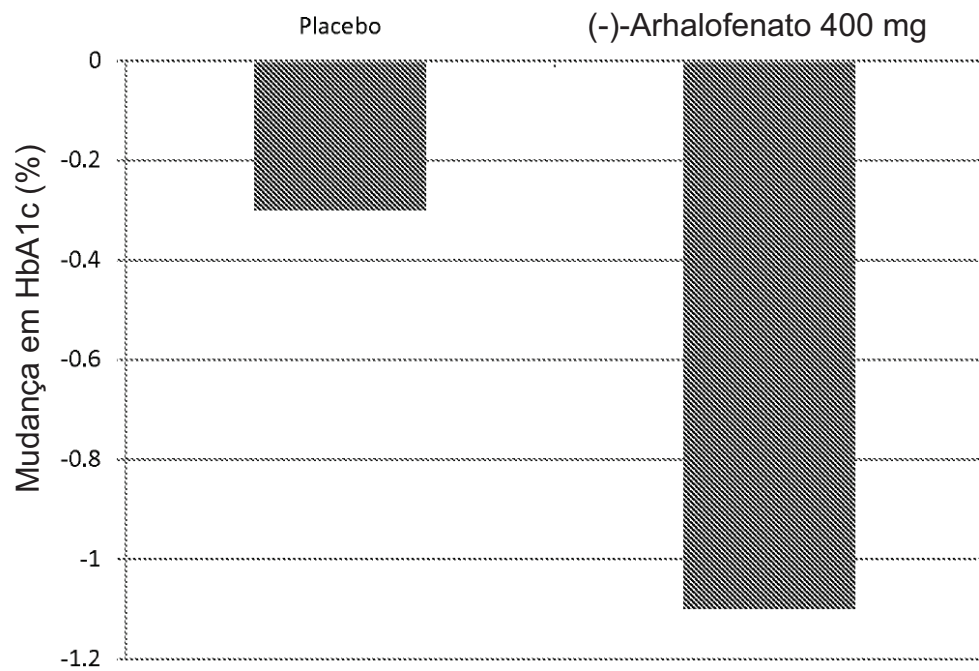


FIG. 6

Mudanças em níveis de FPG em indivíduos humanos tendo CKD de estágio 2 e estágio 3 após tratamento com (-)-halofenato

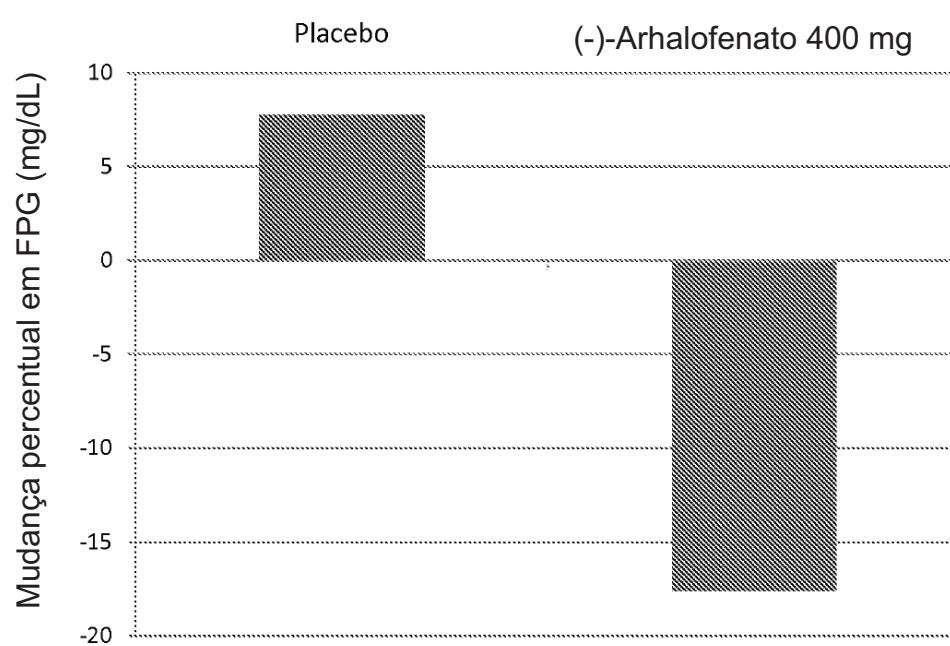


FIG. 7

Mudanças em níveis de TG em indivíduos humanos tendo CKD de estágio 2 e estágio 3 após tratamento com (-)-halofenato

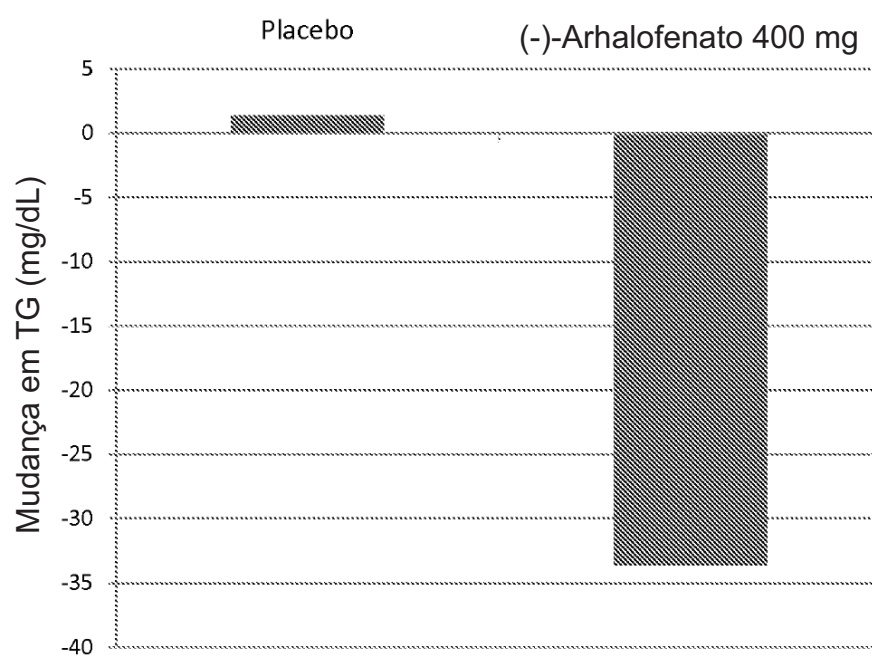


FIG. 8

Mudanças em níveis de ácido úrico no soro em indivíduos humanos sobre terapia com aspirina

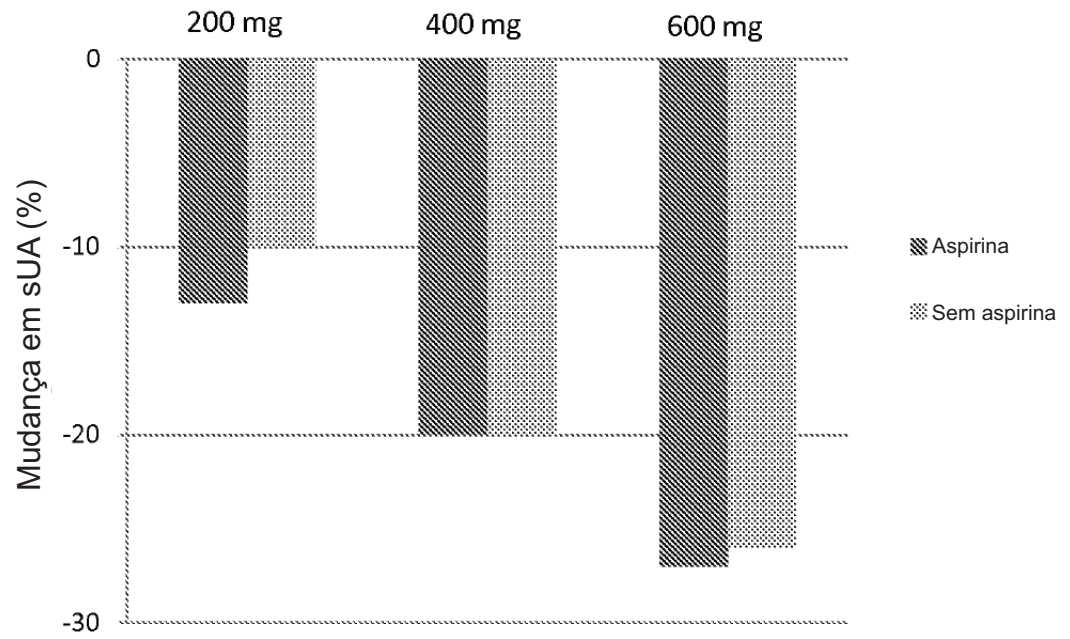
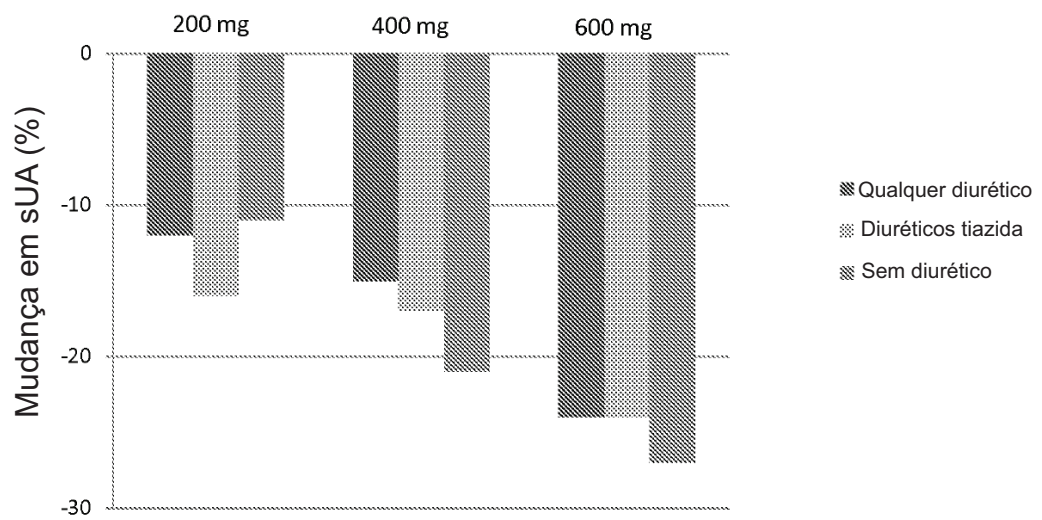


FIG. 9

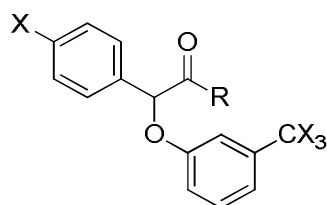
Mudanças em níveis de ácido úrico no soro em indivíduos humanos sobre terapia diurética



RESUMO

Patente de Invenção: **"USO DE UM COMPOSTO PARA A PREPARAÇÃO DE UMA COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA PARA O TRATAMENTO DE GOTA EM SUBPOPULAÇÕES DE PACIENTES"**.

Em uma modalidade, o presente pedido refere-se ao uso de um composto de formula (I)



para a preparação de uma composição farmacêutica para diminuir o nível de ácido úrico no soro em um indivíduo com função renal prejudicada.