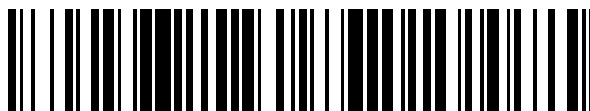


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 374 399**

51 Int. Cl.:
A61K 31/4412 (2006.01)
A61P 13/00 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **04755763 .2**
96 Fecha de presentación: **18.06.2004**
97 Número de publicación de la solicitud: **1643999**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **12.04.2006**

54 Título: **PIRIDOXAMINA PARA USO EN EL TRATAMIENTO DE NEFROPATÍA DIABÉTICA EN DIABETES TIPO II.**

30 Prioridad:
20.06.2003 US 480032 P
14.04.2004 US 562062 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.02.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.02.2012

73 Titular/es:
NEPHROGENEX, INC.
4401 RESEARCH COMMONS 79
T.W.ALEXANDER DRIVE RESEARCH TRIANGLE
PARK
27709 NORTH CAROLINA, US

72 Inventor/es:
DEGENHARDT, Thorsten;
SCHOTZINGER, Robert y
FOX, J., Wesley

74 Agente: **Arias Sanz, Juan**

ES 2 374 399 T3

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

DESCRIPCIÓN

Piridoxamina para uso en el tratamiento de nefropatía diabética en diabetes tipo II

Referencia cruzada

5 La presente solicitud reivindica prioridad sobre las solicitudes de patente provisional de EE.UU. números de serie 601480.032 presentada el 20 de junio de 2003 y 60/562.062 presentada el 14 de abril de 2004.

Antecedentes de la invención

10 El 30 al 40 por ciento de los pacientes con diabetes de tipo 1 y una estimación del 10 al 15 por ciento de los pacientes con diabetes de tipo 2 desarrollan nefropatía. Un signo precoz de la enfermedad incluye la pérdida de proteínas (en particular de albúmina) por la orina ("proteinuria" o "albuminuria"). A medida que progresa el daño renal, los pacientes pierden la capacidad para filtrar con eficacia la sangre en el glomérulo y pueden progresar a la necesidad de diálisis o trasplante. La nefropatía diabética y, en particular la diálisis y el trasplante, es costosa en términos tanto de tratamiento médico como de pérdida de productividad. El tratamiento que previene o limita el desarrollo o progresión de la nefropatía diabética satisfará una necesidad médica significativa y proporcionará significativos ahorros de costes al sistema de asistencia sanitaria.

15 Los mayores niveles de los productos finales de la glicación avanzada (AGE) en la membrana basal del glomérulo se consideran como un factor de contribución fundamental en el desarrollo de la nefropatía diabética. Los niveles circulantes de los AGE están elevados en los pacientes diabéticos y aumentan espectacularmente cuando la función renal comienza a disminuir. Una gran cantidad de pruebas ha demostrado que la piridoxamina, un potente inhibidor de AGE, puede inhibir de forma espectacular la progresión de la enfermedad renal en animales tratados en comparación con animales control no tratados.

20

25 El documento WO 02/36109 describe el uso de piridoxamina para el tratamiento e inhibición de las complicaciones relacionadas con la obesidad. El documento WO 00/23063 se refiere a composiciones y procedimientos para la modelación de la formación de AGE tras reacción de Amadori y la identificación y caracterización de inhibidores eficaces de formación AGE tras reacción de Amadori. Khalifah R. G. y col. (J. Am. Soc. Nephrol. 13 (2002), S35A) describen el mecanismo de acción de la piridoxamina. Alderson N. L. y col. (Diabetes 50 (2001), supl. 2, 1972) divulga que la piridoxamina es más eficaz que los antioxidantes o enalapril en la prevención de nefropatía en ratas diabéticas STZ.

Sumario de la invención

30 La presente invención proporciona procedimientos para tratar la nefropatía diabética, que comprenden administrar al paciente humano con diabetes de tipo II con una concentración basal de creatinina en suero superior o igual a 1,3 mg/dl, una cantidad de piridoxamina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, eficaz para tratar la nefropatía diabética en el paciente humano con diabetes de tipo II.

Breve descripción de las figuras

La **Figura 1** es una tabla que resume los datos del ensayo clínico (PYR-206).

35 La **Figura 2(a)-(b)** resume las características demográficas basales de los pacientes del ensayo clínico (PYR-206).

La **Figura 3** resume los acontecimientos adversos del ensayo clínico (PYR-206).

La **Figura 4** resume los acontecimientos adversos por sistema corporal (PYR-206).

La **Figura 5** resume los acontecimientos adversos neurológicos en el sistema nervioso (PYR-206).

La **Figura 6** resume los ensayos que superaron un valor de corte previamente determinado (PYR-206).

40 La **Figura 7(a)-(b)** resume las características demográficas basales del segundo ensayo clínico (PYR-205/207).

La **Figura 8** resume los hallazgos de eficacia del segundo ensayo clínico (PYR-30.205/207).

La **Figura 9** proporciona una comparación de los resultados del ensayo clínico con piridoxamina con los resultados del ensayo clínico en el que se usan otros productos terapéuticos para tratar la nefropatía diabética.

Descripción detallada de la invención

45 La presente invención proporciona procedimientos para usar composiciones farmacéuticas de piridoxamina en el tratamiento de la nefropatía diabética en pacientes humanos con diabetes de tipo II.

En estos procedimientos se pueden usar las composiciones farmacéuticas que comprenden (a) de 25 a 1000 miligramos de piridoxamina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma; y (b) un vehículo farmacéuticamente aceptable.

5 Las formas de unidad de dosificación de las composiciones farmacéuticas comprenden entre 25 mg y 1000 mg de piridoxamina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma. Dichas formas de unidad de dosificación pueden comprender, por ejemplo, 25, 50, 75, 100, 125, 150, 175, 200, 250, 300, 350, 400, 450, 500, 550, 600, 650, 700, 750, 800, 850, 900, 950, o 1000 mg de piridoxamina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, o cualquier gama de dichas formas de unidad de dosificación. En una realización preferida, las formas de
10 una sal farmacéuticamente aceptable de la misma. Dichas formas de unidad de dosificación pueden comprender, por ejemplo, 50, 75, 100, 125, 150, 175, 200, 250, 300, 350, 400, 450, o 500 mg de piridoxamina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma. La forma de unidad de dosificación se puede seleccionar para adaptar la frecuencia deseada de administración usada para conseguir una dosificación diaria especificada de piridoxamina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, a un paciente que lo necesite. Preferentemente
15 la forma de unidad de dosificación se prepara para la administración una vez al día o dos veces al día para alcanzar la dosificación diaria de entre 50 y 2000 mg, más preferentemente entre 100 y 1000 miligramos.

Actualmente, los enfoques terapéuticos para tratar la nefropatía diabética siguen dos estrategias: el uso de medicamentos hipotensores para tratar los factores hemodinámicos y el uso de fármacos para controlar la glucosa
20 en sangre y las consecuencias de la hiperglucemia (factores metabólicos). Se ha descubierto que los agentes hipotensores pueden retrasar la progresión de la neuropatía diabética disminuyendo la presión intraglomerular renal. Actualmente, el enfoque más frecuente para conseguirlo es el bloqueo del sistema renina-angiotensina. El inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (ECA), captoprilo, fue el primero aprobado para esta indicación en la diabetes de tipo 1, pero éste y otros inhibidores de la ECA también se prescriben de forma rutinaria para la neuropatía en la diabetes de tipo 2. Muy recientemente, se ha demostrado que el bloqueo del receptor de la
25 angiotensina 2 (tipo 1) (ARB) tiene valor, obteniendo losartán e irbesartán la aprobación de la FDA para el tratamiento de la neuropatía debido a la diabetes mellitus de tipo 2. Otras modalidades incluyen el uso de diuréticos (tiazidas), beta bloqueantes y bloqueantes de los canales de calcio. No obstante, se ha reconocido que estos tratamientos generalmente retrasan pero no previenen la progresión de la enfermedad renal diabética más allá de sus acciones hipotensoras.

30 El segundo enfoque del tratamiento es tratar los factores metabólicos asociados con niveles elevados de glucosa (hiperglucemia). Se ha intentado un control estricto de la glucosa con insulina, sensibilizadores de la insulina, secretagogos de insulina, metformina, inhibidores de la absorción de glucosa en el tracto gastrointestinal y medicamentos similares. No obstante, no se puede conseguir un control perfecto de la glucosa y se ha reconocido que incluso los diabéticos que mantienen un control excelente de la glucosa experimentarán fluctuaciones perjudiciales de sus niveles de glucosa en sangre. Se están desarrollando otros medicamentos para detener los
35 datos por hiperglucemia, tal como los inhibidores de la proteína quinasa C, superóxido dismutasa (SOD) y miméticos de la SOD, pirofosfato de tiamina y sus profármacos, inhibidores de la transcetolasa, otros inhibidores de AGE que pueden complementar en términos mecánicos a los inhibidores tras la reacción de Amadori, glucosaminoglucanos e inhibidores de la aldosa reductasa.

40 Un enfoque más reciente que se puede combinar con todas las terapias metabólicas y hemodinámicas es usar agentes que detienen los daños directos que la glucosa causa a las proteínas. La piridoxamina representa la más prometedora de esta clase de compuestos diseñados como inhibidores de la formación de productos finales tóxicos de la glicación avanzada que contribuyen a las complicaciones de la diabetes. La piridoxamina se puede
45 usar con estos otros medicamentos para optimizar los tratamientos de las poblaciones generales de pacientes o con subpoblaciones de pacientes específicas que son resistentes al tratamiento con estas otras modalidades. Por ejemplo, se ha reconocido que no todos los pacientes toleran los inhibidores de la ECA o responden a ellos, pero es posible que la combinación con piridoxamina pueda ser superior a estas terapias. Dicha coadministración de los productos terapéuticos actuales con piridoxamina puede también permitir la administración de dosis menores de estos otros productos terapéuticos, de modo que se minimizan los posibles efectos secundarios.

50 Por tanto, en los procedimientos de la presente invención se pueden usar composiciones farmacéuticas que comprenden (a) piridoxamina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma; y (b) uno o más compuestos que pueden proporcionar mejora hemodinámica y/o metabólica en un paciente humano, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. En una realización preferida, dichos compuestos se seleccionan del grupo que consiste en inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), bloqueantes del receptor de
55 angiotensina (ARB), beta-bloqueantes, inhibidores de la aldosa reductasa, bloqueantes de los canales de calcio, diuréticos, glucosaminoglucanos, miméticos de incretina, insulina, sensibilizadores de insulina, estatinas, fibratos, inhibidores de la captación de glucosa, sulfonilureas, superóxido dismutasa (SOD) y miméticos de la SOD, tiamina pirofosfato y sus profármacos, inhibidores de la transcetolasa, otros inhibidores de AGE que pueden complementar

en términos mecánicos a los inhibidores tras la reacción de Amadori e inhibidores de la proteína cinasa C. En el presente documento se demuestra que la combinación de tales compuestos con piridoxamina es eficaz para limitar la progresión de la enfermedad renal y las complicaciones diabéticas en pacientes diabéticos humanos.

5 En una realización preferida de este uso, el uno o más compuestos se seleccionan del grupo que consiste en inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina y bloqueantes del receptor de angiotensina, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en un vehículo farmacéuticamente aceptable. Ejemplos no limitantes de inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina para usar en la presente invención incluyen benazeprilo, benazeprilato, captoprilo, delaprilato, fentiaprilato, fosinoprilato, libenzaprilato, moexiprilato, pentoprilato, perindoprilato, pivoprilato, quinaprilato, quinaprilato, ramiprilato, espiraprilato, espiraprilato, zofenoprilato, ceronaprilato, enalaprilato, indolaprilato, lisinoprilato, alaceprilo y cilazaprilato, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Ejemplos no limitantes de los bloqueantes del receptor de angiotensina para uso en la presente invención incluyen losartán, candesartán, irbesartán, olmesartán, valsartán, telmisartán, eprosartán y tasosartán.

15 Sales farmacéuticamente aceptables que se pueden usar de acuerdo con la presente invención son sales con bases y/o ácidos fisiológicamente aceptables bien conocidos para los expertos en la materia de la técnica farmacéutica. Sales adecuadas con bases fisiológicamente aceptables incluyen, por ejemplo, sales de metales alcalinos y de metales alcalinotérreos, tales como sales de sodio, potasio, calcio y magnesio y sales de amonio y sales con bases orgánicas adecuadas, tales como metilamina, dimetilamina, trimetilamina, piperidina, morfina y trietanolamina. Sales adecuadas con ácidos fisiológicamente aceptables incluyen, por ejemplo, sales con ácidos inorgánicos, tales como hidroháluros (especialmente clorhidratos o bromhidratos), sulfatos y fosfatos y sales con ácidos orgánicos.

20 Las composiciones farmacéuticas que se pueden usar de acuerdo con este aspecto de la invención incluyen mezclas de la piridoxamina, o sales farmacéuticamente aceptables de la misma y los uno o más otros compuestos, además de dosificaciones unitarias distintas de cada uno que se fabrican para uso en combinación. Dichas dosificaciones unitarias distintas se pueden administrar de forma concurrente o secuencial, según determine el profesional clínico.

30 En todos los aspectos de las composiciones farmacéuticas a usarse de acuerdo con la presente invención, los compuestos se combinan con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables adecuados para la vía de administración indicada. Los compuestos se pueden mezclar con lactosa, sacarosa, polvo de almidón, ésteres de celulosa de ácidos alcanoicos, ácido esteárico, talco, estearato de magnesio, óxido de magnesio, sales de sodio y de calcio de ácidos fosfórico y sulfúrico, gelatina, goma arábiga, alginato sódico, polivinilpirrolidona, y/o alcohol polivinílico, y se comprimen o encapsulan para una administración conveniente. Como alternativa, los compuestos de esta invención se pueden disolver en solución salina, agua, polietilenglicol, propilenglicol, carboximetilcelulosa, soluciones coloidales, etanol, aceite de maíz, aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón, aceite de sésamo, goma de tragacanto y/o varios tampones. Otros coadyuvantes y modos de administración son bien conocidos en la técnica farmacéutica. El vehículo o diluyente puede incluir un material de retraso en el tiempo, tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo solo o con una cera, u otros materiales bien conocidos en la técnica.

40 En una realización preferida del aspecto anterior de la invención, las composiciones farmacéuticas se preparan para administración oral. Como tal, la composición farmacéutica puede estar en forma de, por ejemplo, un comprimido, una cápsula blanda o dura, una pastilla, un sello, un polvo dispersable, gránulos, una suspensión, un elixir, un líquido o cualquier otra forma adaptada razonablemente para administración oral. Las composiciones farmacéuticas pueden además comprender, por ejemplo, agentes tampón. Los comprimidos, las píldoras y similares pueden prepararse adicionalmente con recubrimientos entéricos. Se prefieren los comprimidos o cápsulas de dosis unitaria.

45 Las composiciones farmacéuticas adecuadas para administración bucal incluyen, por ejemplo, pastillas que comprenden piridoxamina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y una base aromatizada, tal como sacarosa, goma arábiga, goma de tragacanto, gelatina y/o glicerina.

50 Las formas de dosificación líquida para administración oral pueden comprender emulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables que contienen diluyentes inertes de uso habitual en la técnica, tales como agua. Dichas composiciones pueden también comprender, por ejemplo, agentes humectantes, agentes emulsionantes y de suspensión y edulcorantes, aromatizantes y perfumantes.

55 Estas composiciones farmacéuticas se pueden preparar mediante cualquier medio adecuado que incluya la etapa de asociar piridoxamina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma (y opcionalmente los otros compuestos) y el vehículo farmacéuticamente aceptable. En general, las composiciones se preparan poniendo en contacto de forma uniforme y estrecha la piridoxamina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, con

un vehículo líquido o sólido finamente dividido o con ambos y después, en caso necesario, dando forma al producto. Por ejemplo, la preparación de comprimidos puede comprender comprimir o moldear un polvo o gránulo del compuesto. Los comprimidos comprimidos se pueden preparar comprimiendo, en una máquina adecuada, el compuesto en forma de flujo libre, tal como un polvo o gránulos mezclado opcionalmente con un aglutinante, lubricante, diluyente inerte y/o agente(s) de superficie activa o de dispersión. Los comprimidos moldeados se pueden fabricar moldeando, en una máquina adecuada, el compuesto en polvo humedecido con un diluyente líquido inerte.

La presente invención proporciona procedimientos para tratar la nefropatía diabética administrando al paciente humano con diabetes de tipo II con una concentración basal de creatinina en suero superior o igual a 1,3 mg/dl, una cantidad de piridoxamina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, eficaz para tratar la nefropatía diabética en el paciente humano con diabetes de tipo II. En una realización preferida, los procedimientos comprenden administrar al paciente las composiciones farmacéuticas descritas anteriormente. Por tanto, una realización comprende administrar al paciente entre 50 y 2000 miligramos de piridoxamina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, más preferentemente entre 100 y 1000 miligramos de piridoxamina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

Como se usa en el presente documento, "paciente diabético" hace referencia a pacientes con diabetes de tipo 2 y "diabetes" hace referencia a la diabetes de tipo 2.

Como se usa en el presente documento, "limitar la progresión de la enfermedad renal" significa reducir o prevenir disminuciones de la función renal en aquellos pacientes que reciben tratamiento con respecto a los pacientes diabéticos que no reciben tratamiento. Por tanto, dicho tratamiento reduce la necesidad de diálisis o trasplante renal en pacientes diabéticos.

La progresión de enfermedad renal se puede medir de varias formas, incluidas las siguientes:

- (a) Proteinuria (es decir: pérdida incrementada de proteínas en la orina; a menudo evaluada mediante la medición de los niveles de albúmina (es decir, "albuminuria"));
- (b) filtración glomerular (es decir: función renal para eliminar sustancias de la sangre; se puede medir mediante, por ejemplo, el aclaramiento de creatinina (es decir "aclaramiento de creatinina alterado", inulina, o urea) alterada;
- (c) niveles incrementados de creatinina en suero; y
- (d) niveles incrementados de factor de crecimiento transformante urinario beta (TGF- β).

Por tanto, los procedimientos de la invención se pueden usar, por ejemplo, para limitar el incremento de uno o más de los niveles de proteinuria, albuminuria, creatinina en suero y de los niveles de TGF- β en orina, y/o para limitar el deterioro de la filtración glomerular y/o el aclaramiento de creatinina en un paciente diabético en tratamiento con piridoxamina, una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, o una de las composiciones farmacéuticas de la invención respecto a un paciente diabético que no está recibiendo tal tratamiento. Como entenderán los expertos en la técnica, un efecto favorable de los procedimientos de la invención en una cualquiera o más de estas medidas de enfermedad renal constituye limitar la progresión de la enfermedad renal.

En una realización preferida, la medición del TGF- β en orina comprende concentrar las muestras de orina de acuerdo con protocolos estándar (por ejemplo, el uso de un concentrador Ultra-4) y medir la concentración en orina en un punto de tiempo deseado tras el inicio del tratamiento.

Como se usa en el presente documento, "limitar la progresión" de las complicaciones diabéticas significa ralentizar o detener la progresión de las complicaciones diabéticas en aquellos pacientes que reciben tratamiento con respecto a los pacientes diabéticos que no reciben tratamiento. Por tanto, los procedimientos de la invención se pueden usar para, por ejemplo, para ralentizar o detener la progresión de nefropatía, neuropatía, retinopatía y/o síntomas producidos por las complicaciones de alteración microvascular (p. ej., disfunción eréctil, angina de pecho, claudicación) o macrovascular (IM, ACV, amputación etc.) de la diabetes en pacientes diabéticos que reciben tratamiento respecto a pacientes diabéticos que no reciben dicho tratamiento.

Como se usa en el presente documento, "nefropatía" se refiere a enfermedad renal, inflamación o daños; "neuropatía" se refiere a una enfermedad, inflamación o daños en el sistema nervioso central; los síntomas incluyen entumecimiento, hormigueo, dolor o debilidad muscular, según los nervios afectados. En una realización preferida adicional, los procedimientos sirven para limitar uno o más síntomas de neuropatía seleccionados del grupo que consiste en arreflexia (ausencia de reflejos), hiporreflexia (debilidad de los reflejos), parestesia (sensación anormal, tal como ardor, pinchazos, o entumecimiento), neuropatía periférica (enfermedad, inflamación o daños en el sistema nervioso periférico), neuropatía periférica agravada y pérdida sensorial (pérdida parcial o

completa de las funciones sensoriales). Como se usa en el presente documento, “retinopatía” se refiere a una enfermedad, inflamación o daño en la retina.

En una realización adicional de los procedimientos de la invención, los procedimientos comprenden además administrar la piridoxamina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en combinación con un producto terapéutico adicional para limitar la progresión de la enfermedad renal en un paciente diabético humano. Tales productos terapéuticos incluyen, entre otros, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), bloqueantes del receptor de angiotensina (ARB), beta-bloqueantes, inhibidores de la aldosa reductasa, bloqueantes de los canales de calcio, diuréticos, glucosaminoglucanos, miméticos de incretina, insulina, sensibilizadores de insulina, estatinas, fibratos, inhibidores de la captación de glucosa, sulfonilureas, superóxido dismutasa (SOD) y miméticos de la SOD, tiamina pirofosfato y sus profármacos, inhibidores de la transcetolasa, otros inhibidores de AGE que pueden complementar en términos mecánicos a los inhibidores tras la reacción de Amadori e inhibidores de la proteína cinasa C. El producto terapéutico adicional se puede administrar como una formulación única junto con o por separado de la piridoxamina, o de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma. En una realización preferida, los uno o más productos terapéuticos adicionales comprenden IECA y/o ARB. En una realización preferida adicional, el paciente diabético humano es uno que no ha respondido adecuadamente al tratamiento con IECA y/o ARB. Como se usa en el presente documento, “que no ha respondido de forma adecuada” significa que una o más medidas de la progresión de la enfermedad renal (proteinuria, albuminuria, niveles de creatinina en suero, filtración glomerular alterada, aclaramiento de creatinina alterado) siguen incrementándose a pesar del tratamiento con IECA y/o ARB.

En una realización adicional preferida de los diversos procedimientos de la invención, el paciente humano con diabetes de tipo II tiene niveles elevados de lípidos en sangre, incluyendo hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, y/o hipercolesterolemia. Dichos pacientes tienden a tener una progresión acelerada de la enfermedad renal respecto a otros pacientes diabéticos y los datos presentados en el presente documento demuestran que el tratamiento de estos pacientes con piridoxamina es más eficaz que el tratamiento con el estándar actual de atención para la enfermedad renal diabética.

Los datos presentados en el presente documento también demuestran que los pacientes con control pobre de la glucemia reciben un beneficio adicional de los procedimientos de la invención. Por tanto, en una realización adicional de los diversos procedimientos descritos anteriormente, el paciente diabético humano es uno con control pobre de la glucemia. Como se usa en el presente documento “control pobre de la glucemia” significa que el paciente tiene un nivel anormal de la hemoglobina glicada. La medida más ampliamente aceptada del control de la glucemia es el nivel en sangre entera de hemoglobina A1C (HbA_{1C}) (una hemoglobina glicosilada), con un nivel ≤ 6,5 % de HbA_{1C} considerado normal. En una realización preferida, el paciente tiene un nivel de HbA_{1C} en sangre entera superior al 6,5 %; en realizaciones preferidas adicionales, el paciente tiene un nivel de HbA_{1C} en sangre entera superior al 6,75 %, al 7 %, al 7,25 % o al 7,275 %.

Sin desear vincularse a ningún mecanismo de acción específico, se cree que los efectos beneficiosos de los procedimientos de la invención pueden deberse al efecto inhibitor de la piridoxamina sobre la formación de productos finales de la glicación avanzada (AGE).

Los experimentos detallados a continuación proporcionan una sorprendente demostración de la eficacia de diclorhidrato de piridoxamina sobre la limitación de la progresión de la enfermedad renal en pacientes diabéticos en comparación con los pacientes tratados con un placebo. Debería destacarse que el placebo incluyó el estándar actual de atención para pacientes diabéticos humanos: la atención hipotensora que incluye el uso de tratamiento con IECA o ARB y tratamiento de hiperglucemia e hiperlipidemia, mientras que el diclorhidrato de piridoxamina se co-administró con IECA y/o ARB. Por tanto, el efecto beneficioso del diclorhidrato de piridoxamina se añade a cualquier beneficio que el paciente recibiría a través de la administración del estándar actual de atención.

45 **Ejemplo:**

Se realizó un ensayo multicéntrico, aleatorizado, de doble ciego y controlado con placebo que examinó el perfil de seguridad de diclorhidrato de piridoxamina (PYR) en pacientes con diabetes mellitus (“DM”) de tipo 1 y de tipo 2 y nefropatía franca (“estudio 206”). Se aleatorizaron 128 pacientes (48 de tipo 1, 80 de tipo 2) en 32 centros para recibir 50 mg de PYR dos veces al día (bid) o placebo durante seis meses. De cada grupo 58 pacientes completaron el estudio. Los grupos coincidían en el momento basal en la edad, raza, sexo, presión arterial, hemoglobina A1C (HbA_{1C}) y uso de inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (IECA)/bloqueante del receptor de angiotensina (ARB).

Las características basales de los pacientes incluyeron nivel de creatinina en suero= 1,27 mg/dl y excreción de albúmina en orina = 868 mg/12 h en tratamiento, frente a 1,33 mg/dl y 1055 mg/12 h en los grupos de placebo (diferencias no significativas, NS).

Durante el estudio no tuvieron lugar diferencias significativas en los acontecimientos adversos relacionados con el tratamiento (26 % PYR, 33 % placebo), suspensión del estudio debida a AA (6 % PYR, 10 % placebo), acontecimientos adversos graves (11 % PYR, 8 % placebo), o en las pruebas de neurotoxicidad puntuadas,

5 El índice medio de la elevación de los niveles de creatinina en suero fue 0,223 mg/dl/a en los grupos de placebo y 0,178 mg/dl/a en los grupos de tratamiento ($p = 0,0065$ mediante ANOVA).

En pacientes con creatinina sérica basal $\geq 1,3$ mg/dl (valor de la mediana basal), el índice fue 0,45 mg/dl/a en los grupos de placebo y 0,17 mg/dl/a en los grupos de PYR ($p < 0,0001$, ANOVA).

Además, en pacientes con diabetes de tipo 2 con un valor basal de creatinina en suero de $\geq 1,3$ mg/dl, el índice medio de elevación de la creatinina sérica fue 0,519 y 0,136 ($p < 0,0001$, ANOVA) en los grupos tratados con placebo y PYR, respectivamente. En una tercera población de pacientes con diabetes de tipo 2 que toman IECA o ARB con un valor basal de creatinina en suero $\geq 1,3$ mg/dl, el índice de elevación de la creatinina en suero fue 0,138 mg/dl/a en el grupo tratado con PYR y 0,407 mg/dl/a en el grupo tratado con placebo ($p < 0,0057$, ANOVA) (véase la Figura 1). La PYR redujo sustancialmente el índice de incremento de los niveles de creatinina en suero en aproximadamente 60-70 %. Se observó un efecto del tratamiento con PYR reduciendo el índice de excreción de albúmina en orina y fue estadísticamente significativo usando un análisis ANOVA. No obstante, cuando se aplicó otro procedimiento de análisis usando procedimientos de medidas repetidas, como los usados para el estudio PYR-205/207 (véase más adelante), las diferencias del tratamiento ya no eran estadísticamente significativas. Los estudios clínicos con Pimagedine, otro agente inhibidor de la formación de AGE, indican que la excreción de albúmina urinaria no se reducía sustancialmente hasta aproximadamente un año después del inicio del tratamiento con este inhibidor de la formación de AGE. Por tanto, existe una disociación temporal entre los cambios en los niveles de creatinina en suero y la excreción de albúmina urinaria con el tratamiento usando inhibidores de AGE. Esta disociación temporal explica la incapacidad para ver una reducción significativa en la excreción de albúmina durante el estudio PYR-206 de 6 meses. Lo más importante, los cambios en la creatinina en suero, que se considera un marcador válido de la función renal, son significativos y consistentes con las observaciones en el estudio de dosis más alta PYR-205/207.

En la Figura 1 se muestra un resumen de los datos en el estudio 206. La Figura 2 proporciona características demográficas basales para la población de pacientes del estudio. Las Figuras 3 y 4 resumen datos de acontecimientos adversos, mientras que la Figura 5 demuestra que el tratamiento con PYR también reducía significativamente la incidencia de acontecimientos adversos neurológicos del sistema sensorial.

30 La Figura 6 proporciona un resumen de las pruebas que superaron un corte predeterminado.

Las Figuras 7(a) y (b) proporcionan datos demográficos basales en el estudio PYR 205/207.

Además, se analizaron los niveles urinarios de TGF beta en los sujetos que finalizaron el estudio PYR206 (pacientes con diabetes combinada de tipo 1 y de tipo 2). Este factor de crecimiento es un importante y aceptado marcador de enfermedad renal, ya que inicia o controla una cascada de cambios celulares (a partir de diabetes y otras enfermedades) que conducen a la expansión mesangial y en último término a fibrosis renal. Un análisis de los datos indica que mientras que los niveles de TGF beta (normalizados a los valores de creatinina urinaria y por tanto, expresados en forma de una proporción de pg de TGF/mg de Cr) aumentaron un 43 % en los sujetos tratados con placebo durante la duración de seis meses del estudio, los correspondientes valores disminuyeron aproximadamente un 24 % en el grupo tratado con PYR (datos no mostrados). Esto es evidencia sólida de la acción de PYR en retardar o detener la nefropatía debida a la diabetes.

En un estudio aparte ("estudio 205/207), los pacientes con nefropatía diabética recibieron seis meses de tratamiento de dosis crecientes de diclorhidrato de piridoxamina (50 mg, 100 mg y 250 mg), administradas por vía oral mediante cápsulas dos veces al día del siguiente modo:

50 mg dos veces al día durante 2 semanas, si se tolera:

45 100 mg dos veces al día durante 2 semanas, si se tolera:

250 mg dos veces al día durante 20 semanas.

El fármaco del estudio se administró además de la terapia de atención estándar. La población de pacientes estaba constituida por pacientes masculinos y femeninos de entre 18 y 70 años de edad con nefropatía diabética asociada con diabetes de tipo 1 o de tipo 2, creatinina sérica $\leq 3,5$ mg/dl y macroalbuminuria confirmada con excreción de albúmina urinaria ≥ 300 mg/24 horas,

84 pacientes recibieron al menos una dosis del fármaco del estudio (57 PYR; 27 placebo).

Las características basales de los pacientes incluyeron nivel de creatinina en suero de 1,75 mg/dl y excreción de

albúmina en orina de 957 mg/12 h en tratamiento, frente a 1,91 mg/dl y 1225 mg/12 h en los grupos de placebo (Figura 7b).

- 5 No se observaron diferencias significativas en los acontecimientos adversos relacionados con el tratamiento (35,1 % PYR, 44,4 % placebo) o suspensión del estudio debido a AA (8,8 % PYR, 7,4 % placebo). Se observó un índice mayor de acontecimientos adversos en pacientes que recibieron piridoxamina, 21,1 % PYR, 3,7 % placebo. En base a una revisión de estudios similares, se cree que este desequilibrio es el resultado de un índice inesperadamente bajo de acontecimientos adversos graves en el grupo de placebo. Ninguno de los acontecimientos adversos graves relacionados con el tratamiento fue considerado por revisores médicos independientes como relacionado con el tratamiento con diclorhidrato de piridoxamina.
- 10 En este estudio de dosis más alta con poblaciones previamente especificadas para análisis estadísticos, los beneficios del fármaco del estudio sobre varios marcadores sustitutos de enfermedad renal diabética fueron similares a los divulgados anteriormente para el primer estudio (PYR-206). El índice medio de la elevación de los niveles de creatinina en suero fue 0,745 mg/dl/a en el grupo de placebo y 0,094 mg/dl/a en los grupos de PYR ($p = 0,0618$ mediante análisis de mediciones repetidas ProcMix). Además, en pacientes con diabetes de tipo 2 con un valor basal de creatinina en suero de $\geq 1,3$ mg/dl, el índice medio de elevación de la creatinina en suero fue 1,094 y 0,074 ($p < 0,0481$, mediante análisis de mediciones repetidas ProcMix) en los grupos tratados con placebo y PYR, respectivamente. En una tercera población de pacientes con diabetes de tipo 2 que toman bien un IECA o bien un ARB con un valor basal de creatinina en suero $\geq 1,3$ mg/dl, el índice de elevación de la creatinina en suero fue 0,035 mg/dl/a en el grupo tratado con PYR y 1,414 mg/dl/a en el grupo tratado con placebo ($p < 0,0106$, mediante análisis de mediciones repetidas ProcMix) (véase la Figura 8). Los niveles de TGF- β 1 en orina aumentaron en un 55,7 % en el grupo de placebo, mientras que los niveles medios disminuyeron en un 13,1 % en el grupo tratado con PYR. Debido al pequeño número de acontecimientos adversos en el sistema sensorial, el mismo análisis que se indica en el PYR-206 no habría dado resultados significativos.
- 20
- 25 En la Figura 8 se muestra un resumen de los datos en el estudio 205/207. La Figura 9 proporciona una comparación de los resultados del ensayo clínico con piridoxamina con los ensayos clínicos anteriores en los que se evalúan IECA y ARB.

REIVINDICACIONES

1. Uso de piridoxamina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, para la preparación de una composición farmacéutica para tratar la nefropatía diabética en un paciente humano con diabetes de tipo II con una concentración basal de creatinina en suero superior o igual a 1,3 mg/dl.
- 5 2. El uso de la reivindicación 1, en el que el paciente tiene albuminuria.
3. El uso de la reivindicación 2, en el que el paciente diabético humano también está siendo tratado con terapia de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina.
4. El uso de la reivindicación 3, en el que el paciente diabético humano no ha respondido adecuadamente a la terapia de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina.
- 10 5. El uso de la reivindicación 2, en el que el paciente diabético humano también está siendo tratado con terapia de bloqueantes del receptor de angiotensina.
6. El uso de la reivindicación 5, en el que el paciente diabético humano no ha respondido adecuadamente a la terapia de bloqueantes del receptor de angiotensina.
7. El uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que la piridoxamina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, se administra a una dosis de entre 25 y 1000 miligramos.
- 15 8. El uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que la composición farmacéutica es para limitar el incremento en niveles de creatinina en suero con respecto a placebo.

Figura 1: Resumen de los parámetros estadísticos para la creatinina en suero (PYR-206)

Subpoblación de pacientes	Número de pacientes (N)	Pendiente (mg/dl/a)	Cambio en la pendiente	Valor p (ANOVA)	Valor p (ProcMix)
Población de seguridad					
Placebo	63	0,223			
Piridorina	65	0,178	-20 %	0,0065	NS
Todos los pacientes con un SCr basal \geq 1,3 mg/dl (mediana)					
Placebo	31	0,447			
Piridorina	34	0,165	-63 %	< 0,0001	NS
Pacientes con diabetes de tipo 2 y un SCr basal \geq 1,3 mg/dl					
Placebo	19	0,519			
Piridorina	22	0,136	-74 %	< 0,0001	NS
Pacientes con diabetes de tipo 2 y un SCr basal \geq 1,3 mg/dl tratándose con IECA o ARB					
Placebo	16	0,407			
Piridorina	20	0,138	- 66 %	0,0057	NS
Pacientes con triglicéridos \geq 158 mg/dl (mediana)					
Placebo	31	0,339			
Piridorina	33	0,250	- 26 %	0,0877	NS
Placebo con HbA _{1C} \geq 7,275 % (mediana)					
Placebo	30	0,332			
Piridorina	34	0,281	-15 %	0,0025	NS
Placebo con diabetes de tipo 2 y una HbA _{1C} \geq 7,275 %					
Placebo	16	0,409			
Piridorina	22	0,158	-61 %	0,1338	NS

NS: no significativo.

Figura 2(a)

Pyridorin™: PYR-206

CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS BASALES

	Pyridorin™		Placebo	
	Diabetes de tipo 1 N= 25	Diabetes de tipo 2 N= 41	Diabetes de tipo 1 N= 25	Diabetes de tipo 2 N= 42
Edad (años)				
Media ± DS	39,4 ± 8,7	56,0 ± 8,4	41,0 ± 8,9	55,7 ± 7,3
Intervalo	27-65	34-69	26-58	37-69
Sexo (n [%])				
Masculino	14 (21,2)	29 (43,9)	18 (26,9)	33 (49,3)
Femenino	11 (16,7)	12 (18,2)	7 (10,4)	9 (13,4)
Raza (n [%])				
Caucásica	21 (31,8)	28 (42,4)	21 (31,3)	23 (34,3)
HbA_{1c} (%)				
Media ± DS	7,58 ± 1,2	7,76 ± 1,5	8,07 ± 1,3	7,51 ± 1,8
Intervalo	6,0-10,4	4,8-10,2	6,1-11,0	5,2-12,7
PA (mmHg)				
Media ± DS	127 ± 14/76 ± 7	135 ± 15/77 ± 9	133 ± 14/79 ± 6	140 ± 15/78 ± 8
Intervalo	91, 147/61, 89	106, 167/47,92	91, 167/47, 92	119, 174/64, 98

1p < 0,05

Figura 2(b)

Pyridorin™; PYR-206

CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS BASALES (continuación)

	Pyridorin™				Placebo		
	Diabetes de tipo 1 N= 25	Diabetes de tipo 2 N= 41	Global N= 66	Diabetes de tipo 1 N= 25	Diabetes de tipo 2 N= 42	Global N= 67	
Creatinina (mg/dl)							
Media ± DS	1,26 ± 0,4	1,28 ± 0,3	1,27 ± 0,3	1,38 ± 0,4	1,30 ± 0,4	1,33 ± 0,4	
Intervalo	0,5-2,0	0,6-2,2	0,5-2,2	0,6-2,1	0,7-2,1	0,6-2,1	
Albúmina U (mg/12 h)							
Media ± DS	812 ± 1285	904 ± 954	868 ± 1084	850 ± 724	1176 ± 1456	1055 ± 1243	
Intervalo	133-6544	113-4013	113-6544	149-3116	95-6496	95-6496	

Figura 3

Pyridorin™: PYR-206

RESUMEN DE LOS ACONTECIMIENTOS ADVERSOS

	Pyridorin™				Placebo		
	Diabetes de tipo 1	Diabetes de tipo 2	Global	Diabetes de tipo 1	Diabetes de tipo 2	Global	Global
Número (%) de pacientes:	N= 25	N= 40	N= 65	N= 23	N= 40	N= 63	
Con un AA	20 (80 %)	39 (98 %) ²	59 (91 %)	20 (87 %)	33 (83 %)	53 (84 %)	
Con AA relacionado con el tratamiento ¹	6 (24 %) ²	11 (28 %)	17 (26 %)	12 (52 %)	9 (23 %)	21 (33 %)	
Que interrumpieron el tratamiento por AA	1 (4 %)	3 (8 %)	4 (6 %)	3 (13 %)	3 (8 %)	6 (10 %)	
Con un AAG	1 (4%)	6 (15 %)	7 (11 %)	1 (4 %)	4 (10 %)	5 (8 %)	
Con un AAG relacionado con el tratamiento ¹	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	1 (4 %)	0 (0 %)	1 (2 %)	
Que murieron	0 (0 %)	1 (2,5 %)	1 (1,5 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	

¹Relacionado con el tratamiento se definió como definitivamente, probablemente o posiblemente relacionado con el fármaco del estudio, determinado por el investigador. Si un paciente experimentó más de 1 AA, el paciente se contó una vez a cada nivel de dosis al que se produjo el AA.

²p< 0,05

Figura 3

Pyridorin™: PYR-206

RESUMEN DE LOS ACONTECIMIENTOS ADVERSOS

Número (%) de pacientes:	Pyridorin™				Placebo			
	Diabetes de tipo 1 N= 25	Diabetes de tipo 2 N= 40	Global N= 65	Global N= 63	Diabetes de tipo 1 N= 23	Diabetes de tipo 2 N= 40	Global N= 63	Global N= 63
Con un AA	20 (80 %)	39 (98 %) ²	59 (91 %)	53 (84 %)	20 (87 %)	33 (83 %)	53 (84 %)	53 (84 %)
Con AA relacionado con el tratamiento ¹	6 (24 %) ²	11 (28 %)	17 (26 %)	21 (33 %)	12 (52 %)	9 (23 %)	21 (33 %)	21 (33 %)
Que interrumpieron el tratamiento por AA	1 (4 %)	3 (8 %)	4 (6 %)	6 (10 %)	3 (13 %)	3 (8 %)	6 (10 %)	6 (10 %)
Con un AAG	1 (4%)	6 (15 %)	7 (11 %)	5 (8 %)	1 (4 %)	4 (10 %)	5 (8 %)	5 (8 %)
Con un AAG relacionado con el tratamiento ¹	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	1 (2 %)	1 (4 %)	0 (0 %)	1 (2 %)	1 (2 %)
Que murieron	0 (0 %)	1 (2,5 %)	1 (1,5 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)

¹Relacionado con el tratamiento se definió como definitivamente, probablemente o posiblemente relacionado con el fármaco del estudio, determinado por el investigador. Si un paciente experimentó más de 1 AA, el paciente se contó una vez a cada nivel de dosis al que se produjo el AA.

²p< 0,05

Figura 4
Pyridorin™: PYR-206
ACONTECIMIENTOS ADVERSOS POR SISTEMA CORPORAL

Número (% de pacientes):	Diabetes de tipo 1				Diabetes de tipo 2				Global	
	Piridiorina		Placebo		Piridiorina		Placebo		Piridiorina	Placebo
	N= 25	N= 23	N= 40	N= 40	N= 40	N= 40	N= 40	N= 65	N= 63	
Nº total de AA	112	119	185	217	297	336				
Sangre/Linfático	1 (4 %)	0 (0 %)	2 (5 %)	3 (8%)	3 (5 %)	3 (5 %)				
Cardiacos	1 (4 %)	2 (9 %)	5 (13 %)	2 (5 %)	6 (9 %)	4 (6 %)				
Oído/Laberinto	-	-	1 (3 %)	1 (3 %)	1 (2 %)	1 (2 %)				
Endocrinos	2 (8 %)	0 (0 %)	1 (3 %)	0 (0 %)	3 (5 %)	0 (0 %)				
Gastrointestinales	8 (32 %)	10 (44 %)	19 (48 %)	15 (38 %)	27 (42 %)	25 (40 %)				
General/afección en el punto de administración	5 (20 %)	6 (26 %)	10 (25 %)	11 (28 %)	15 (23 %)	17 (27 %)				
Infecciones/Infestaciones	12 (48 %)	11 (48 %)	17 (43 %)	19 (48 %)	29 (45 %)	30 (48 %)				
Lesiones/Intoxicación/Compl.	3 (12 %)	2 (9 %)	5 (13 %)	7 (18 %)	8 (12 %)	9 (14 %)				
Investigaciones	4 (16 %)	6 (26 %)	5 (13 %)	9 (23 %)	9 (14 %)	15 (24 %)				
Metabolismo/Nutrición	5 (20 %)	4 (17 %)	7 (18 %)	4 (10 %)	12 (19 %)	8 (13 %)				
Tejido musculoesquelético/Conjuntivo	8 (32 %)	7 (30 %)	13 (33%)	14 (35 %)	21 (32 %)	21 (33%)				
Sistema nervioso	7 (8 %)	9 (39 %)	10 (25 %)	16 (40 %)	17 (25%)	25 (40 %)				
Psiquiátricos	2 (8 %)	1 (4 %)	0 (0 %)	2 (5 %)	2 (3 %)	3 (5 %)				
Renales/Urinaris	1 (4 %)	2 (8 %)	2 (5 %)	3 (8 %)	3 (5 %)	5 (8 %)				
Sistema reproductor/Mamas	1 (4 %)	3 (13 %)	1 (3 %)	2 (5 %)	2 (3 %)	5 (8 %)				
Respiratorios/Torácicos	5 (20 %)	2 (9 %)	5 (13 %)	7 (18 %)	10 (15 %)	9 (14 %)				
Piel/Tejido subcutáneo	2 (8 %)	3 (13 %)	10 (25 %)	6 (15 %)	12 (19 %)	9 (14 %)				
Vasculares	2 (8 %)	1 (4 %)	7 (18 %)	6 (15 %)	9 (14 %)	7 (11 %)				

Figura 5

Pyridorin™: PYR-206

ACONTECIMIENTOS ADVERSOS NEUROLÓGICOS

SISTEMA SENSORIAL

	Pyridorin	Placebo
Número (%) de pacientes	N= 65	N= 63
Arreflexia	2 (3,1 %)	2 (3,2 %)
Sensación de ardor NOS	0 (0 %)	2 (3,2 %)
Hiperestesia	1 (1,5 %)	0 (0 %)
Hipoestesia	2 (3,1 %)	4 (6,3 %)
Hiporreflexia	2 (3,1 %)	3 (4,8 %)
Parestesia	1 (1,5 %)	4 (6,3 %)
Neuropatía periférica NOS	0 (0 %)	1 (1,6 %)
Neuropatía periférica agravada	0 (0 %)	1 (1,6 %)
Pérdida sensorial	1 (1,5 %)	8 (12,7 %)
Total ¹	9 (13,8 %)	25 (39,7 %)

¹Los acontecimientos adversos experimentados por el mismo paciente más de una vez para una cualquiera de las categorías sólo se cuentan una vez,

P= 0,001

Figura 6

Pyridorin™: PYR-206

RESUMEN DE LAS PRUEBAS QUE SUPERARON EL CORTE PREVIAMENTE DESIGNADO

	Diabetes de tipo 1		Diabetes de tipo 2		Global	
	Pyridorina	Placebo	Pyridorina	Placebo	Pyridorina	Placebo
Número (%) de pacientes:	N= 25	N= 23	N= 40	N= 40	N= 65	N= 63
ALT > 120 UI/l	1 (4 %)	1 (4 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	1 (2%)	1 (2%)
AST > 88 UI/l	2 (8 %)	2 (9%)	0 (0 %)	1 (3)	2 (3 %)	3 (5 %)
Creatinina > 0,5 mg/dl, incremento con respecto al valor basal	3 (12 %)	4 (17 %)	5 (13 %)	10 (25 %)	8 (12 %)	14 (22 %)
HCT > 5 % disminución con respecto al valor basal	3 (12 %)	4 (17 %)	6 (15 %)	10 (25 %)	9 (14 %)	14 (22 %)
WBC < 3000 células/ μ l	1 (4 %)	0 (0 %)	2 (5 %)	1 (3 %)	3 (5 %)	1 (2 %)

Figura 7(a)
 PYR-205/PYR-207
 Características demográficas basales

	Piridolina N= 57	Placebo N= 27
Edad (años)		
Media ± DS	55,5 ± 10,3	54,5 ± 8,8
Intervalo	25-74	38-70
Sexo (n [%])		
Masculino	47 (82,5 %)	18 (66,7 %)
Femenino	10 (17,5 %)	9 (33,3 %)
Raza (n [%])		
Caucásica	45 (78,9 %)	21 (77,8 %)

Figura 7(b)
 PYR-205/PYR-207
 Características demográficas basales

	Piridiorina N= 57	Placebo N= 27
HbA _{1c} (%)		
Media ± DS	7,39 ± 1,61	7,50 ± 2,00
Intervalo	4,30-11,90	3,60-11,40
PA (mmHg)		
Media sistólica ± DS	138,6 ± 14,5	142,3 ± 14,3
Media diastólica ± DS	77,0 ± 8,6	78,2 ± 7,5
Intervalo sistólico	108,7-163,3	110,7-176,7
Intervalo diastólico	52,7-96,7	64,-92,7
Pacientes tratados con IECA/ARB		
n (%)	52 (91 %)	23 (85 %)
Creatinina (mg/dl)		
Media ± DS	1,75 ± 0,64	1,91 ± 0,89
Intervalo	0,71-4,23	0,75-4,33
Albúmina U (mg/12 h)		
Media ± DS	957,34 ± 1111,12	1224,60 ± 1129,04
Intervalo	125,95-7111,05	176,50-4590,10

Figura 8: Resumen de los parámetros estadísticos para la creatinina sérica (PYR-205-207)

Subpoblación de pacientes	Número de pacientes (N)	Pendiente (mg/dl/a)	Cambio porcentual en la pendiente	Valor p (ANOVA) ¹	Valor p (ProcMix) ¹
Población de seguridad					
Placebo	27	0,745			
Piridorina	57	0,094	-87 %	0,0029	0,0618
Pacientes con diabetes de tipo 2					
Placebo	22	0,867			
Piridorina	45	0,098	-89	0,0029	0,0729
Todos los pacientes con un SCr basal \geq 1,3 mg/dl					
Placebo	18	0,932			
Piridorina	42	0,098	-90	< 0,0016	0,0446
Pacientes con diabetes de tipo 2 y un SCr basal \geq 1,3 mg/dl					
Placebo	14	1,094			
Piridorina	33	0,074	-93 %	0,0012	0,0481
Pacientes con diabetes de tipo 2 y un SCr basal \geq 1,3 mg/dl en tratamiento con IECA o ARB					
Placebo	10	1,414			
Piridorina	25	0,035	- 98 %	0,0002	0,0106

¹El valor P se tomó del tratamiento por término de interacción por tiempo para ANOVA y análisis de modelos mixtos. Para su inclusión en el análisis ProcMix se requirió al menos una medición posbasal.

FIGURA 9

COMPARACIÓN DE ESTUDIOS CON PIRIDORINA CON OTROS ESTUDIOS DN

Estudio	Grupo activo	Grupo control	Media SEG	% Disminución de la pendiente de creatinina	Valor p
RENAAL (Merck)	Losartán (ARB)	Placebo	~ 3,4 a	13 %	0,0091
IDNT (BMS)	Irbesartán (ARB)	Placebo	~ 2,6 a	24 %	0,004
PYR-206	Piridorina (+IECA/ARB)	IECA/ARB	6 meses	20 %	0,0065
PYR-206 ¹	Piridorina (+IECA/ARB)	IECA/ARB	6 meses	66 %	< 0,0001
PYR-205/207	Piridorina (+IECA/ARB)	IECA/ARB	6 meses	87 %	0,0618 ²
PYR-205/207 ¹	Piridorina (+IECA/ARB)	IECA/ARB	6 meses	98 %	0,0106 ²

¹Subgrupo: Pacientes de diabetes de tipo 2 tratados con IECA o ARB con creatinina sérica basal de $\geq 1,3$ mg/dl

²Valor p derivado de análisis Procmix de mediciones repetidas