

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 560 310**

51 Int. Cl.:

A61K 31/225 (2006.01)
A61K 38/28 (2006.01)
A61K 31/145 (2006.01)
A61K 31/155 (2006.01)
A61K 31/277 (2006.01)
A61K 31/426 (2006.01)
A61K 31/427 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
A61P 5/50 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.04.2011 E 11766702 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.12.2015 EP 2555618**

54 Título: **Métodos de uso de diacereína como una terapia concomitante para diabetes**

30 Prioridad:

08.04.2010 US 321931 P

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

18.02.2016

73 Titular/es:

TWI BIOTECHNOLOGY, INC. (100.0%)
4F., No. 41, Lane 221 Kang Chien Road Nei Hu
District
Taipei 114, TW

72 Inventor/es:

KU, MANNCHING SHERRY;
GAO, DANCHEN;
LU, WEI-SHU;
CHEN, CHIH-MING y
LIN, I-YIN

74 Agente/Representante:

CAMPELLO ESTEBARANZ, Reyes

ES 2 560 310 T3

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

DESCRIPCIÓN

Métodos de uso de diacereína como una terapia concomitante para diabetes.

5 ANTECEDENTES DE LA INVENCION

- La diacereína, [ácido 4,5-bis(acetiloxi)-9,10-dioxo-2-antraceno carboxílico] es un derivado de la antraquinona altamente purificado. Se ha aprobado como un Fármaco Sintomático de Acción Lenta en Osteoartritis (SYSADOA) en varios países. La rheína es el metabolito activo principal de la diacereína. Se ha demostrado que la rheína controla la concentración de glucosa en sangre en modelos de roedores con diabetes tipo 2 (o tipo II). Sin embargo, ningún estudio ha indicado que la diacereína pueda controlar la glucosa en sangre en humanos con diabetes tipo 2. En la bibliografía no se ha indicado que la diacereína pueda usarse como terapia concomitante para tratar pacientes con diabetes tipo II con una respuesta inadecuada a fármacos en terapias antidiabéticas actuales.
- 15 La prevalencia de la diabetes ha aumentado por todo el mundo. Aproximadamente el siete por ciento de la población de entre 45-64 años tiene diabetes y el número aumenta significativamente en la población de más de 65 años. Hay dos formas de diabetes. En la forma de la enfermedad conocida como tipo II, diabetes no insulino dependiente (NIDDM) o de aparición adulta (opuesta a la diabetes juvenil o tipo I), es un trastorno que se caracteriza por alta glucosa en sangre en el contexto de la resistencia a la insulina y la deficiencia relativa de insulina. El páncreas en pacientes con diabetes tipo II a menudo continúa secretando insulina. Sin embargo, esta insulina es ineficaz en la prevención de los síntomas de la diabetes, que incluyen el aumento de los factores de riesgo cardiovascular, tales como hiperglucemia, hipertensión, hipertriglicemia, altas concentraciones de colesterol sérico de lipoproteína de baja densidad (LDL), bajas concentraciones de colesterol sérico de lipoproteína de alta densidad (HDL), metabolismo deteriorado de carbohidratos, glucosuria, sensibilidad disminuida a la insulina y obesidad centralizada. Se sabe que muchos de estos factores de riesgo cardiovascular preceden el inicio de la diabetes en como mucho una década. Los síntomas de la diabetes tipo II han conducido a graves complicaciones, incluyendo complicaciones macrovasculares (enfermedad de la arteria coronaria, enfermedad de la arteria periférica e ictus) y complicaciones microvasculares (retinopatía, nefropatía y neuropatía). Ahora se reconoce la importancia del control de la glucosa en sangre y el mantenimiento de la hemoglobina glucosilada A1C (HbA1c) por debajo del 7,0 % para prevenir complicaciones diabéticas.

- Varias clases de agentes antihiper glucémicos, cada uno con su mecanismo de acción único, se han introducido durante los últimos años: sulfonilureas, biguanidas, inhibidores de la alfa-glucosidasa, tiazoldindionas (TZD), inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4 (inhibidores DPP-4), secretagogos de insulina no-sulfonilurea, análogo de péptido similar al glucagón 1 e insulina. De acuerdo con las directrices clínicas, la terapia de disminución de glucosa en sangre de primera línea de la diabetes tipo II es la metformina o la monoterapia con sulfonilurea. Sin embargo, la monoterapia con metformina o sulfonilurea tiene un beneficio limitado. Sólo aproximadamente el 44 % de los pacientes mantienen la HbA1c por debajo del 7 % después de recibir tratamiento durante tres años, y sólo el 13 % de los pacientes mantienen el nivel después de nueve años. Si el tratamiento de primera línea es insatisfactorio, los pacientes son cambiados a terapias de combinación de segunda línea, tal como la metformina con sulfonilurea. En pacientes en los que fracasó la monoterapia con cada agente por separado, sólo aproximadamente el 30 % de los pacientes tratados con la terapia de combinación o de segunda línea de metformina con sulfonilurea, consiguen tener la HbA1c por debajo del 7 % después de dos años de tratamiento. Si este tipo de terapia es todavía insuficiente para el control de la glucosa en sangre de los pacientes, entonces se pueden añadir a la segunda línea de tratamiento los inhibidores DPP-4, tiazoldindiona, análogos de péptido similar al glucagón 1, meglitinidas, inhibidores de la alfa-glucosidasa y/o insulina.

- A pesar de la existencia de los fármacos antidiabéticos, algunos pacientes no pueden lograr los objetivos del tratamiento. Por consiguiente, todavía existe la necesidad de un nuevo agente que mejore eficazmente el control glucémico de la diabetes tipo II.

RESUMEN DE LA INVENCION

- La presente invención se refiere a métodos terapéuticos para el tratamiento de pacientes de diabetes tipo II. Los métodos son especialmente adecuados para pacientes con diabetes tipo II que tienen un control glucémico inadecuado con la terapia antidiabética actual.

En una realización, la invención proporciona diacereína, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, monoacetilrheína o rheína, para su uso en un tratamiento concomitante para diabetes mellitus de tipo II en un sujeto

con diabetes tipo II que tiene una respuesta inadecuada a un agente antidiabético.

Aún en otra realización, la invención proporciona diacereína, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, monoacetilrheína o rheína, y un agente antidiabético, para su uso en la mejora del control glucémico en un sujeto
5 que recibe dicho agente antidiabético.

En otra realización, la invención proporciona diacereína, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, monoacetilrheína o rheína, y al menos un agente antidiabético, para su uso en un tratamiento de combinación para
10 diabetes mellitus tipo II.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

La figura 1 es una gráfica que demuestra el cambio promedio en los niveles de hemoglobina glucosilada (HbA1c) de los pacientes durante el transcurso del tratamiento con diacereína o un placebo.

La figura 2 es una gráfica que demuestra el cambio promedio en los niveles de glucosa en plasma en ayunas de los pacientes durante el transcurso del tratamiento con diacereína o un placebo.

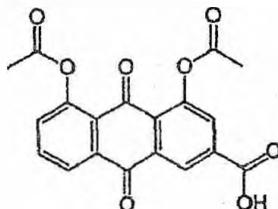
La figura 3 es una gráfica que demuestra el cambio promedio en los niveles de función de células beta en la evaluación del modelo homeostático (HOMA) de los pacientes durante el transcurso del tratamiento con diacereína o un placebo.

La figura 4 es una gráfica que demuestra el cambio promedio en los niveles de peso corporal de los pacientes durante el transcurso del tratamiento con diacereína o un placebo.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

25 De acuerdo con la presente invención, la diacereína puede usarse para el tratamiento de la diabetes tipo II en solitario o en combinación con fármacos antidiabéticos convencionales. Preferiblemente, la diacereína puede añadirse a agentes antidiabéticos actuales para mejorar las funciones reactivas o de sinergia de los agentes actuales para los que los pacientes ya han mostrado una respuesta inadecuada.

30 Como se usa en el presente documento, la diacereína (ácido 4,5-bis(acetiloxi)-9,10-dioxo-2-antraceno carboxílico) se refiere a un compuesto que tiene la siguiente fórmula estructural:



También se contemplan sales farmacéuticamente aceptables y metabolitos activos de diacereína para su uso en esta invención. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales de grupos ácidos o básicos. La rheína (ácido
35 9,10-dihidro-4,5-dihidroxi-9,10-dioxo-2-antraceno-carboxílico) y la monoacetilrheína son los metabolitos activos conocidos de la diacereína.

En una realización, la invención proporciona diacereína, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, monoacetilrheína o rheína, para su uso en un tratamiento concomitante para diabetes mellitus de tipo II en un sujeto
40 con diabetes tipo II que tiene una respuesta inadecuada a un agente antidiabético.

Como se usa en el presente documento, el término "tratar" o "tratamiento" se refiere a invertir, aliviar, inhibir o ralentizar el avance de una enfermedad, trastorno o afección a la que dicho término se aplica, o uno o más síntomas de dicha enfermedad, trastorno o afección.

45 Como se usa en el presente documento, la expresión "tratamiento concomitante" o "tratamiento accesorio" se refiere a un tratamiento adicional para un paciente que ya ha recibido al menos una terapia antidiabética distinta. Un fármaco usado como terapia concomitante se administra a un paciente para hacer que el tratamiento primario funcione mejor.

50 Como se usa en el presente documento, la expresión "agentes antidiabéticos" se refiere a fármacos usados para tratar la diabetes mellitus disminuyendo los niveles de glucosa en la sangre. Los ejemplos de fármacos

antidiabéticos actualmente disponibles incluyen, pero sin limitación, sulfonilurea, biguanidas, inhibidores de alfa-glucosidasa, tiazolidindionas (TZD), inhibidores de dipeptidil peptidasa-4 (inhibidores DPP-4), secretagogos de insulina no sulfonilurea, análogos del péptido similar a glucagón 1 (análogos GLP-1) e insulina. Más específicamente, los fármacos antidiabéticos incluyen, pero sin limitación, metformina, gliburida, glimepirida, glipirida, 5 glipizida, clorpropamida, gliclazida, acarbosa, miglitol, pioglitazona, troglitazona, rosiglitazona, isaglitazona, muraglitazar, peliglitazar, sitagliptina, saxagliptina, vildagliptina, alogliptina, linagliptina, dutogliptina, dutogliptina, repaglinida, nateglinida, mitiglidina, exenatida, liraglutida, albiglutida e insulina. Estos fármacos pueden darse en solitario o en combinación.

10 Como se usa en el presente documento, el término "sujeto" incluye seres humanos y animales.

Convencionalmente, a los sujetos diagnosticados con diabetes tipo II normalmente se les da uno o más agentes antidiabéticos orales para controlar su glucosa en sangre, la presión sanguínea y los lípidos para minimizar el riesgo de complicaciones.

15

En una realización, la invención proporciona diacereína, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, monoacetilrheína o rheína, para su uso en un tratamiento concomitante para diabetes mellitus de tipo II en un sujeto con diabetes tipo II que tiene una respuesta inadecuada a un agente antidiabético.

20 De acuerdo con una realización del tratamiento concomitante de la invención, la diacereína se añade a los agentes antidiabéticos tomados actualmente por los pacientes. Más específicamente, el tratamiento concomitante de la invención puede emplearse para disminuir la glucosa en sangre, reducir la resistencia a la insulina, reducir la hemoglobina glucosilada A1C (HbA1c), aumentar los niveles de insulina postprandial o reducir la excursión de glucosa postprandial.

25

En una realización, los pacientes con diabetes tipo II con resistencia a la insulina, intolerancia a la glucosa, hiperglucemia o hiperinsulinemia que no se han controlado adecuadamente por una terapia antidiabética con un agente antidiabético en solitario o en combinación con otros agentes antidiabéticos son apropiados para el tratamiento concomitante de la invención.

30

En una realización preferida, un sujeto con diabetes tipo II que tiene una respuesta inadecuada a un fármaco antidiabético (es decir, el paciente cuya resistencia a la insulina, intolerancia a la glucosa, hiperglucemia o hiperinsulinemia no se ha controlado adecuadamente por una terapia antidiabética) es un paciente cuyo valor de hemoglobina A1C (HbA1c) está por encima del 7 % a pesar de recibir uno o más agentes antidiabéticos. El valor de 35 HbA1c es el porcentaje de hemoglobina con glucosa unida, y es un indicador del control glucémico a largo plazo. Preferiblemente, los pacientes cuyo valor de HbA1c está entre el 8 y el 10 % mientras reciben al menos un fármaco antidiabético son particularmente apropiados para el tratamiento concomitante de la invención.

La cantidad terapéuticamente eficaz de diacereína puede variar con diferencias individuales en edad, peso, grado de 40 diabetes, y la condición del paciente y puede determinarse por un experto en la técnica. En una realización preferida de la invención, la cantidad terapéuticamente eficaz de diacereína está dentro del intervalo de 25 a 200 mg por día.

En una realización, la diacereína o sus derivados (sus sales farmacéuticamente aceptables, monoacetilrheína y rheína) pueden administrarse una o dos veces por día. La cantidad terapéuticamente eficaz de la sal farmacéuticamente aceptable de diacereína, o monoacetilrheína y rheína, es preferiblemente equivalente de 25 a 45 200 mg de base de diacereína por día.

Los sujetos diagnosticados con diabetes tipo II pueden recibir diacereína, sus sales farmacéuticamente aceptables, monoacetilrheína y rheína, junto con uno o más fármacos antidiabéticos para conseguir los objetivos del tratamiento.

50 El objetivo del tratamiento puede ser disminuir la glucosa en sangre, reducir la resistencia a la insulina, reducir la hemoglobina glucosilada A1C (HbA1c), aumentar los niveles de insulina postprandial o reducir la excursión de glucosa postprandial. Más específicamente, los objetivos del tratamiento incluyen, pero sin limitación: (a) HbA1c del 6 % al 7,0 %; (b) glucosa postprandial en sangre: de 4,0 a 6,0 mmol/l (72 a 108 mg/dl) y (c) glucosa postprandial en sangre después de 2 horas: de 5,0 a 8,0 mmol/l (90 a 144 mg/dl).

55

En una realización, el método de un tratamiento concomitante para la diabetes tipo II mejora las funciones renales del sujeto. La mejora de las funciones renales puede demostrarse a través de la reducción de la eliminación de creatinina en el sujeto.

En otra realización, el método de un tratamiento concomitante para la diabetes tipo II reduce la resistencia a la insulina en el sujeto. La resistencia reducida a la insulina puede demostrarse a través de los niveles reducidos de hemoglobina glucosilada en el sujeto.

5 Aún en otra realización, el método de un tratamiento concomitante para la diabetes tipo II da como resultado la reducción de citocinas inflamatorias (incluyendo, pero sin limitación, interleucinas y factores de necrosis tumoral) en el sujeto. Las interleucinas incluyen, pero sin limitación, interleucina IL-6 e interleucina IL-12. Los factores de necrosis tumoral incluyen, pero sin limitación, TNF- α .

10 Aún en otra realización, la invención proporciona diacereína, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, monoacetilrheína o rheína, y un agente antidiabético, para su uso en la mejora del control glucémico en un sujeto que recibe dicho agente antidiabético.

En una realización, el método de mejora del control glucémico mejora las funciones renales del sujeto. La mejora de las funciones renales puede demostrarse a través de la reducción de la eliminación de creatinina en el sujeto.

En otra realización, el método de mejora del control glucémico reduce la resistencia a la insulina en el sujeto. La resistencia reducida a la insulina puede demostrarse a través de los niveles reducidos de hemoglobina glucosilada en el sujeto.

20 Aún en otra realización, el método de mejora del control glucémico da como resultado la reducción de citocinas inflamatorias (incluyendo, pero sin limitación, interleucinas y factores de necrosis tumoral) en el sujeto. Las interleucinas incluyen, pero sin limitación, interleucina IL-6 e interleucina IL-12. Los factores de necrosis tumoral incluyen, pero sin limitación, TNF- α .

25 En una realización, los pacientes con diabetes tipo II con resistencia a la insulina, intolerancia a la glucosa, hiperglucemia o hiperinsulinemia que no se han controlado adecuadamente por una terapia antidiabética con al menos un agente antidiabético en solitario o la combinación de los mismos son apropiados para el método de mejora del control glucémico de la invención. Preferiblemente, los pacientes con diabetes tipo II que tienen una respuesta inadecuada a un agente antidiabético son adecuados para el método de mejora del control glucémico de la invención.

30 En otra realización, la invención proporciona diacereína, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, monoacetilrheína o rheína, y al menos un agente antidiabético, para su uso en un tratamiento de combinación para diabetes mellitus tipo II.

35 Cuando se administra a un sujeto que necesita de la misma, la diacereína, sus sales farmacéuticamente aceptables, monoacetilrheína o rheína, pueden prepararse como una composición farmacéutica. Las composiciones farmacéuticas contempladas para su uso con los fines de la presente invención pueden estar en la forma de un sólido, solución, emulsión, dispersión, micela, liposoma y similares. Las composiciones pueden administrarse usando cualquier medio conocido en la técnica, tal como por vía oral, nasal, parenteral, tópica, transdérmica o rectal. Preferiblemente, las composiciones se adaptan para administración oral. Por ejemplo, el fármaco puede mezclarse con excipientes adecuados para la preparación de comprimidos, cápsulas, perlas, trociscos, pastillas, soluciones, polvos o granulos, suspensiones, cápsulas duras o blandas y cualquier otra forma adecuada para su uso. Los métodos para preparar las composiciones farmacéuticas y la selección de excipientes adecuados se entienden fácilmente por un experto en la técnica.

El siguiente Ejemplo demuestra algunos aspectos de la invención. El Ejemplo no pretende limitar la invención de ninguna manera.

50 **Ejemplo 1**

Un Estudio Aleatorio, de Doble Ciego, Controlado por Placebo de Diacereína en Pacientes con Diabetes Mellitus Tipo 2 No Controlada

55 **Objetivos:** Evaluar la eficacia y seguridad de la diacereína para el tratamiento de diabetes mellitus tipo 2 (DM).

Criterios de Valoración Primarios: Comparar la eficacia del tratamiento accesorio con diacereína con el tratamiento no accesorio (placebo) en la hemoglobina glucosilada (HbA1c) después de 24 semanas de tratamiento

de doble ciego en pacientes con DM tipo 2 inadecuadamente controlados por terapia antidiabética previa.

Sujetos: Pacientes masculinos o femeninos con DM tipo 2 ($IMC \leq 35 \text{ kg/m}^2$) en una monoterapia hipoglucémica oral estable durante al menos 3 meses antes de la visita de selección. Las mediciones de hemoglobina A1c (HbA1c) 5 tomadas en la visita de selección fueron de entre el 7 % y el 12 %. Los pacientes incluidos en el estudio estaban recibiendo uno o más agentes antihiper glucémicos orales, incluyendo sulfonilurea, biguanidas, inhibidores de la alfa-glucosidasa, tiazolidindionas (TZD) y secretagogos de insulina no-sulfonilurea.

Procedimiento: Fue un estudio aleatorio, de doble ciego y de comparación paralela que comparaba 50 mg de 10 diacereína frente al placebo en pacientes con DM tipo 2 inadecuadamente controlada por terapia antidiabética previa. La dosis inicial de diacereína fue de 50 mg una vez al día cada mañana durante 4 semanas y pudo ajustarse hasta 50 mg dos veces al día (mañana y noche) si los pacientes se habían acostumbrado al medicamento. Los 15 pacientes se seleccionaron para elegibilidad cuatro semanas (semana - 4) antes de la entrada en el inicio (semana 0). Durante este periodo de selección de 4 semanas, los participantes continuaron sus terapias antidiabéticas previas, hábitos de dieta y otros hábitos de su estilo de vida. Para ser elegibles aleatoriamente después del periodo de selección de 4 semanas, los pacientes no debían haber experimentado hipoglucemia y debían haber tenido dos mediciones de glucosa en plasma en ayunas (FPG) de entre 135 y 250 mg/dl. Al final del periodo de selección, los 20 pacientes que cumplieron los requisitos de elegibilidad se asignaron aleatoriamente para recibir 50 mg de diacereína o un placebo dos veces al día durante 24 semanas de observación. Durante el periodo de tratamiento/observación, no se cambió la terapia antidiabética previa, incluyendo la clase y/o dosis. Se les pidió a los pacientes que asistieran al centro en ocho ocasiones (selección, inicio, semanas 4, 8, 12, 16, 20 y 24) durante el ensayo. La duración total del estudio, incluyendo el periodo de selección para cada paciente, fue de 28 semanas. Hubo un periodo de seguimiento de dos semanas después de completar el tratamiento/observación. Durante este periodo de seguimiento, los 25 pacientes se supervisaron para comprobar reacciones adversas.

Método o métodos estadísticos para las evaluaciones de eficacia/seguridad: La diferencia (diacereína menos placebo) de la reducción de HbA1c entre los dos grupos de tratamiento se analizó por medio de análisis de 30 covarianza (ANCOVA) con el valor inicial como covariable. Se calculó el correspondiente intervalo de confianza del 95 %. Los cambios dentro del grupo también se analizaron con prueba de t pareada usada para evaluar las diferencias desde el inicio en cada grupo de tratamiento.

Para los parámetros de eficacia, se presentaron estadísticas descriptivas por visita. El análisis estadístico se realizó para evaluar el cambio medio desde el inicio del estudio. Se usó el área bajo la curva de concentración-tiempo (AUC) para evaluar los parámetros medidos por medio de la prueba oral de tolerancia a la glucosa. 35

Los reacciones adversas se resumieron de acuerdo con el diccionario de reacciones adversas Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA). Las tablas contaron el número de pacientes que informaron de reacciones adversas de plazo preferido individual y el número total de pacientes que informaron de al menos un evento adverso por clasificación de órganos y sistemas. Cuando fue apropiado, se comparó la incidencia de reacciones adversas para 40 cada uno de los dos grupos de tratamiento usando la prueba exacta de Fisher.

Resultados: Este estudio de doble ciego de grupos paralelos involucró a 76 pacientes con diabetes tipo 2 inadecuadamente controlada por terapia antidiabética oral actual (Tabla 1). Los pacientes se asignaron aleatoriamente dos grupos de tratamiento. Un grupo recibió diacereína (38 pacientes) y el otro grupo recibió placebo 45 (38 pacientes). Veintiséis de los 38 pacientes que recibieron diacereína completaron el estudio, así como treinta de los 38 pacientes que recibieron el placebo. Ningún paciente cambió su terapia antidiabética durante el periodo de 24 semanas del estudio.

Tabla 1
Medicamentos Antidiabéticos de Todos los Sujetos Aleatorios

Combinaciones de Régimen	Diacereína (N = 38)	Placebo (N = 38)
Monoterapia	3	6
Combinaciones de Dos Fármacos	18	19
Combinaciones de Tres Fármacos	12	13
Combinaciones de Cuatro Fármacos	5	0

Monoterapia: Tratamiento con metformina o sulfonilurea en solitario
 Combinaciones de Fármacos: Tratamiento con dos, tres o cuatro agentes antidiabéticos orales (seleccionados entre metformina, sulfonilurea, acarbosa, repaglinida, pioglitazona y sitagliptina)

Criterio de Valoración Principal: La diferencia absoluta promedio en los niveles de HbA1c entre el inicio y las 24 semanas fue una reducción de 0,63 puntos porcentuales en el grupo de diacereína, y sin cambio en el grupo de placebo, produciendo una diferencia entre grupos de 0,63 puntos porcentuales (P = 0,0158). Véase la figura 1, que demuestra el cambio promedio desde el inicio en los niveles de HbA1c.

5 El número de pacientes que tuvieron alguna reducción en sus niveles de HbA1c a las 24 semanas fue de 20 de 26 pacientes en el grupo de diacereína, en comparación con 15 de 30 pacientes en el grupo de placebo. Los niveles de HbA1c fueron significativamente más bajos en el grupo de diacereína después de 20 semanas que en el grupo de placebo (una reducción absoluta del 0,60 %; P = 0,0223). Véase la figura 1.

10 Criterios de Valoración Secundarios:

Glucemia

15 Los niveles de glucosa en plasma en ayunas fueron consistentemente más bajos en el grupo de diacereína que en el grupo de placebo a las 24 semanas. Véase la figura 2.

Función de células beta

20 Se observó una mejora continua en la función de células beta (HOMA-BETA) en la evaluación del modelo homeostático (HOMA) en el grupo de diacereína, pero no en el grupo de placebo. Como lo demuestra la figura 3, en la semana 24, la misma unidad de glucosa indujo más secreción de insulina en los pacientes de diacereína que en los pacientes de placebo (Diacereína: 56,26 frente a Placebo: 45,53). El cambio dentro del grupo desde el inicio en HOMA-BETA fue significativo en el grupo de diacereína, pero no en el grupo de placebo.

25 **Criterios de Valoración de Seguridad Cardiovascular**

No hubo ninguna diferencia estadísticamente significativa entre los grupos de tratamiento en peso corporal (figura 4), presión sanguínea (Tablas 2 y 3), frecuencia del pulso (Tabla 4) y perfiles lipídicos (Tablas 5 a 8) entre los niveles 30 iniciales y los niveles en la semana 24. Los resultados de los criterios de valoración de seguridad cardiovascular indicaron que la adición de diacereína al tratamiento antidiabético actual no aumenta los riesgos de ataque cardíaco ni los trastornos cardiovasculares.

35

Tabla 2
Criterios de Valoración de Seguridad Cardiovascular (CV) - Presión Arterial Sistólica

Grupo de Tratamiento	Estadística	Inicio	Semana 24
DIACEREÍNA	N	37	28
	Media ± DE	131,41 ± 12,56	130,32 ± 16,85
	Cambio	-	-0,25 ± 14,38
Placebo	N	38	32
	Media ± DE	130,32 ± 13,00	131,56 ± 13,12
	Cambio	-	2,78 ± 11,93
	Valor p	0,6849	0,5769

Tabla 3
Criterios de Valoración de Seguridad CV - Presión arterial diastólica

Grupo de Tratamiento	Estadística	Inicio	Semana 24
DIACEREÍNA	N	37	28
	Media ± DE	80,14 ± 8,95	78,86 ± 8,20
	Cambio	-	-1,14 ± 8,78
Placebo	N	38	32
	Media ± DE	79,32 ± 8,11	81,72 ± 9,36
	Cambio	-	3,03 ± 6,56
	Valor p	0,5772	0,0663

Tabla 4
Criterios de Valoración de Seguridad CV - Frecuencia del pulso

Grupo de Tratamiento	Estadística	Inicio	Semana 24
----------------------	-------------	--------	-----------

DIACEREÍNA	N	37	28
	Media ± DE	77,11 ± 11,85	77,18 ± 10,22
	Cambio	-	1,46 ± 9,00
Placebo	N	38	32
	Media ± DE	80,68 ± 13,11	80,50 ± 9,41
	Cambio	-	0,06 ± 13,05
	Valor p	0,2435	0,5245

Tabla 5
Criterios de Valoración de Seguridad CV - Colesterol Total

Grupo de Tratamiento	Estadística	Inicio	Semana 24
DIACEREÍNA	N	37	28
	Media ± DE	177,81 ± 46,25	164,61 ± 30,09
	Cambio	-	-8,46 ± 32,20
Placebo	N	38	32
	Media ± DE	172,87 ± 44,88	163,56 ± 28,68
	Cambio	-	-14,72 ± 37,96
	Valor p	0,6693	0,5130

Tabla 6
Criterios de Valoración de Seguridad CV - Triglicéridos

Grupo de Tratamiento	Estadística	Inicio	Semana 24
DIACEREÍNA	N	37	28
	Media ± DE	169,57 ± 109,91	159,18 ± 97,07
	Cambio	-	-7,57 ± 98,79
Placebo	N	38	32
	Media ± DE	170,00 ± 100,92	154,50 ± 95,29
	Cambio	-	-25,88 ± 72,37
	Valor p	0,9842	0,4668

Tabla 7
Criterios de Valoración de Seguridad CV - HDL

Grupo de Tratamiento	Estadística	Inicio	Semana 24
DIACEREÍNA	N	37	28
	Media ± DE	44,55 ± 14,23	42,25 ± 10,40
	Cambio	-	-0,96 ± 10,27
Placebo	N	38	32
	Media ± DE	39,67 ± 10,86	40,93 ± 9,17
	Cambio	-	1,06 ± 6,35
	Valor p	0,0923	0,8447

Tabla 8
Criterios de Valoración de Seguridad CV - LDL

Grupo de Tratamiento	Estadística	Inicio	Semana 24
DIACEREÍNA	N	37	28
	Media ± DE	101,43 ± 29,27	91,64 ± 27,28
	Cambio	-	-6,09 ± 19,75
Placebo	N	38	32
	Media ± DE	98,42 ± 37,13	92,42 ± 22,29*
	Cambio	-	-8,94 ± 32,54
	Valor p	0,7052	0,7893

10 **Reacciones Adversas:** Durante el periodo de estudio, se informó de al menos una reacción adversa (RA) por 20 (54,1 %) pacientes en el grupo de diacereína y 18 (47,4 %) pacientes en el grupo de placebo. No se detectó ninguna diferencia estadísticamente significativa entre los dos grupos en la incidencia de pacientes que se quejaron de reacciones adversas. Las RA informadas frecuentemente en ambos grupos fueron infección del tracto respiratorio superior y diarrea. En particular, no se observó hipoglucemia sintomática, ni siquiera en pacientes con una mejora

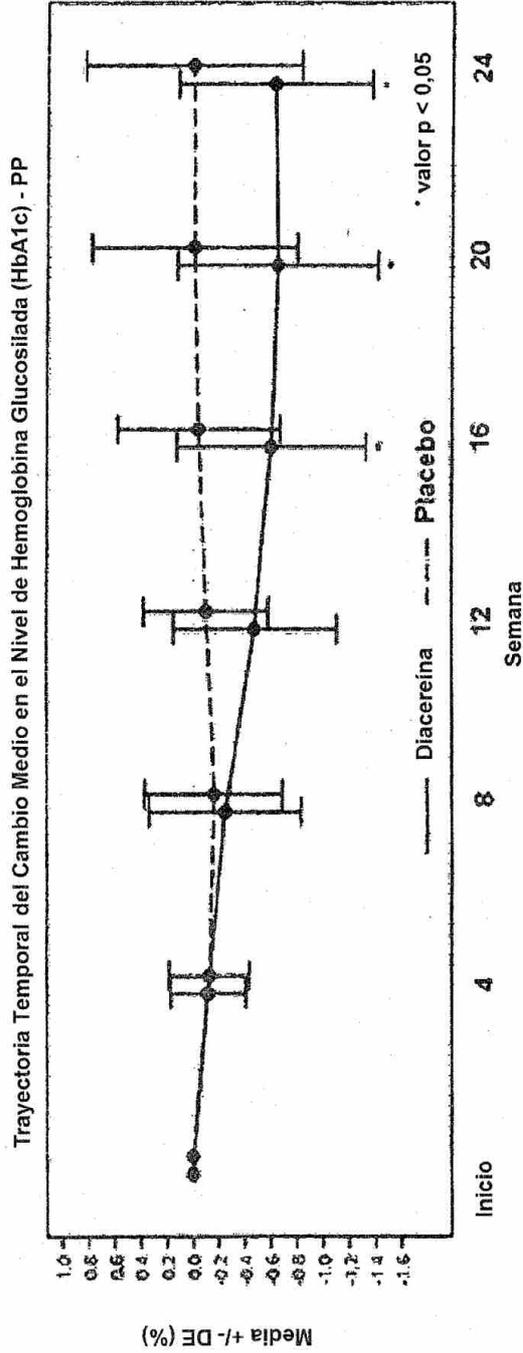
marcada de los niveles de HbA1c.

REIVINDICACIONES

1. Diacereína, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, monoacetilrheína o rheína, para su uso en un tratamiento concomitante para diabetes mellitus de tipo II en un sujeto con diabetes tipo II que tiene una respuesta inadecuada a un agente antidiabético.
5
2. Diacereína, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, monoacetilrheína o rheína, y un agente antidiabético, para su uso en la mejora del control glucémico en un sujeto que recibe dicho agente antidiabético.
10
3. Diacereína, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, monoacetilrheína o rheína, y al menos un agente antidiabético, para su uso en un tratamiento de combinación para diabetes mellitus tipo II.
4. El producto para su uso de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 3, en el que dicho agente antidiabético es al menos un agente seleccionado entre el grupo que consiste en sulfonilurea, una biguanida, un inhibidor de la alfa-glucosidasa, una tiazolidindiona, un agonista receptor activado por el proliferador de peroxisomas, un inhibidor de dipeptidil peptidasa-4, un secretagogo de insulina no sulfonilurea, un análogo del péptido similar a glucagón 1, metformina, gliburida, glimepirida, glipirida, glipizida, clorpropamida, gliclazida, acarbosa, miglitol, pioglitazona, troglitazona, rosiglitazona, isaglitazona, muraglitazar, peliglitazar, sitagliptina, saxagliptina, vildagliptina, alogliptina, linagliptina, dutogliptina, repaglinida, nateglinida, mitigliptina, exenatida, liraglutida, albiglutida e insulina.
15
20
5. El producto para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en el que dicho sujeto es un paciente diabético de tipo II con una afección seleccionada entre el grupo que consiste en resistencia a la insulina, intolerancia a la glucosa, hiperglicemia o hiperinsulinemia.
25
6. El producto para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en el que la cantidad de diacereína, una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, monoacetilrheína o rheína es de 25 a 200 mg por día.
30
7. El producto para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 o 4, en el que dicho agente antidiabético es una tiazolidindiona.

Figura 1

Cambio Medio desde el Inicio en HbA1c



Diacereina (N = 26)	0	-0,48	-0,60	-0,65	-0,63
Placebo (N=30)	0	-0,10	-0,10	-0,48	-0,63
valor p		0,0532	0,0223	0,0243	0,0158

Figura 2

Cambio Medio desde el Inicio en Glucosa en Plasma en Ayunas

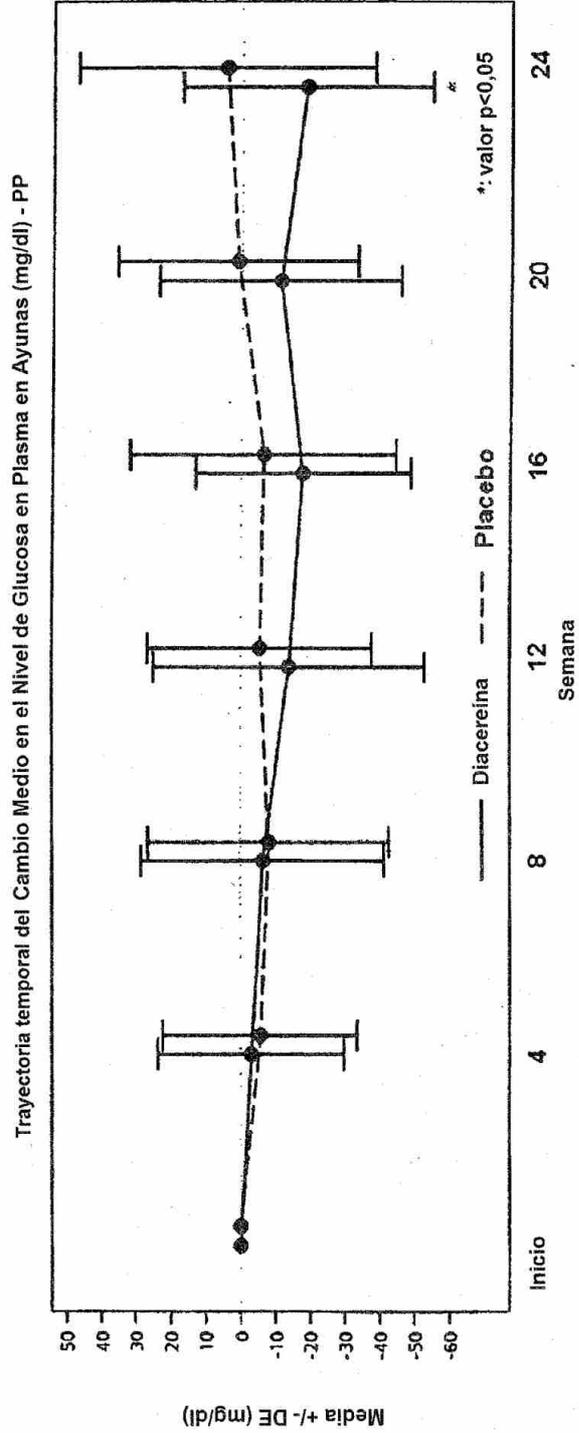


Figura 3

Función de Células Beta Media

Trayectoria temporal del Nivel HOMA-BETA (Ayunas) - PP

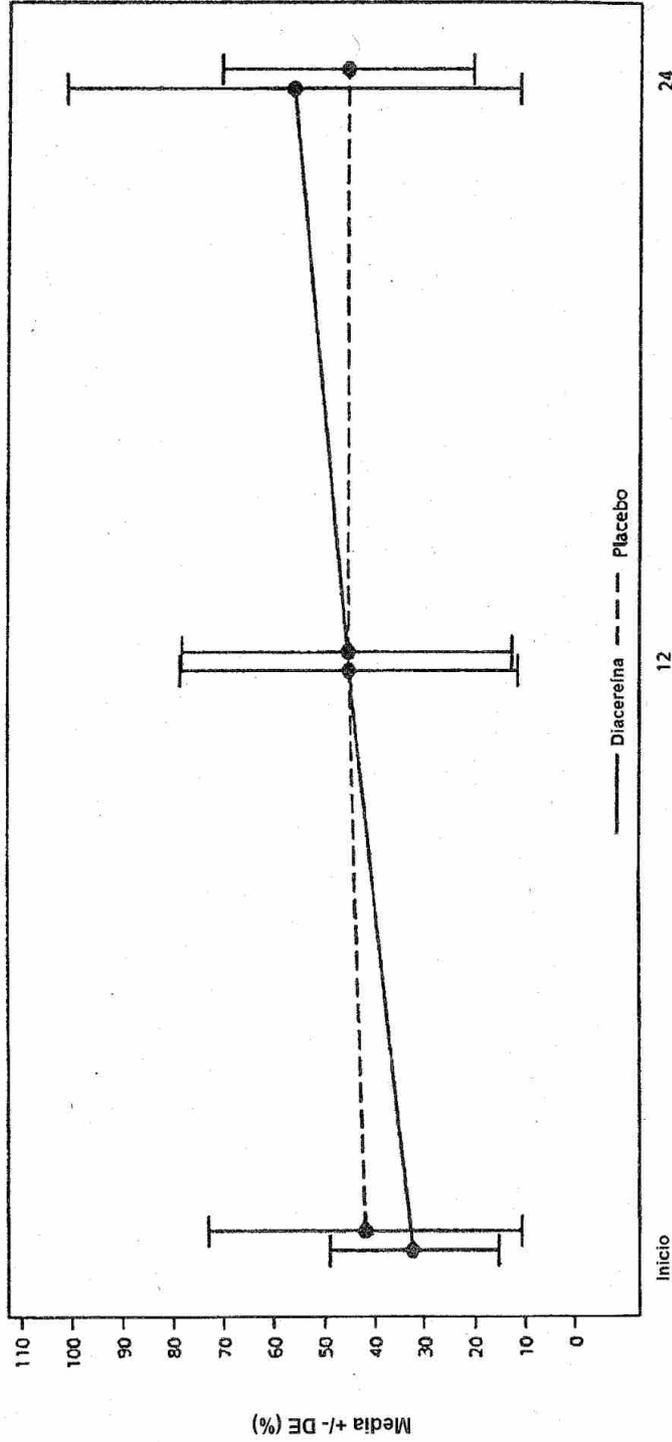


Figura 4
Criterios de Valoración de Seguridad CV - peso corporal

