

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 634 562**

51 Int. Cl.:

A61K 31/222 (2006.01)
A61K 31/192 (2006.01)
A61K 31/19 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
A01N 37/10 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61K 31/52 (2006.01)
A61P 19/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **07.03.2012 PCT/US2012/027993**
 87 Fecha y número de publicación internacional: **20.09.2012 WO12125359**
 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.03.2012 E 12757767 (4)**
 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.07.2017 EP 2683372**

54 Título: **Métodos y composiciones para tratar hiperuricemia y trastornos metabólicos asociados con hiperuricemia**

30 Prioridad:

11.03.2011 US 201161451600 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
28.09.2017

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;
CHEN, CHIH-KUANG;
LU, WEI-SHU y
LIN, I-YIN

74 Agente/Representante:

CAMPELLO ESTEBARANZ, Reyes

ES 2 634 562 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 y composiciones para tratar hiperuricemia y trastornos metabólicos asociados con hiperuricemia

5 ANTECEDENTES DE LA INVENCION

La hiperuricemia se define por los valores de ácido úrico en la sangre por encima de 6,8 a 7,0 mg/dl en los hombres o por encima de 6 mg/dl en las mujeres. La hiperuricemia y los trastornos metabólicos asociados con la hiperuricemia, tal como la gota, afectan entre 3 y 5 millones de personas en Estados Unidos. En Estados Unidos, los afroamericanos son dos veces más propensos que los caucásicos a tener gota. Además, la gota y la hiperuricemia se han vuelto comunes en China, Japón, Polinesia y África subsahariana urbana, con tasas de gota aproximadamente el doble entre 1990 y 2010. Se cree que este aumento en la incidencia de la enfermedad se debe a una mayor esperanza de vida, cambios en la dieta, consumo de alcohol y un aumento en las enfermedades asociadas con la gota, tal como el síndrome metabólico, la insuficiencia renal y la hipertensión. Se ha encontrado que una serie de factores influyen en las tasas de gota, incluyendo la edad, la raza y la estación del año. En los hombres mayores de 30 años y las mujeres mayores de 50 años, la prevalencia de la gota es de aproximadamente un dos por ciento.

Los trastornos metabólicos asociados con la hiperuricemia incluyen no sólo gota, sino también ataques dolorosos de artritis inflamatoria aguda, monoarticular debida a cristales de ácido úrico, deposición de cristales de urato en las articulaciones, deposición de cristales de urato en el parénquima renal, urolitiasis, nefrolitiasis y nefropatía gotosa. Se sabe que la nefrolitiasis a largo plazo y la nefropatía gotosa aumentan el riesgo de daño renal e insuficiencia renal.

La gota es una afección médica habitualmente caracterizada por ataques recurrentes de artritis inflamatoria aguda. La articulación metatarso-falángica en la base del dedo gordo del pie es la más comúnmente afectada (en aproximadamente el 50 % de los casos). Sin embargo, la gota también puede presentarse como tofos, cálculos renales o nefropatía por urato. Se cree que la gota es causada por niveles elevados de ácido úrico en la sangre que cristalizan y se depositan en las articulaciones, los tendones y los tejidos circundantes.

Los tratamientos actuales para la hiperuricemia y la gota incluyen la reducción de la concentración sanguínea de ácido úrico por agentes reductores del urato, tales como: 1) inhibidores de xantina oxidasa, tales como alopurinol y febuxostat; 2) agentes uricosúricos, tales como sulfipirazona, benzbromarona y probenecid; 3) urato oxidasas, tales como pegloticasa, puricasa, rasburicasa y uricasa pegilada; y 4) fenofibrato. Además, los síntomas de la gota aguda pueden ser controlados por agentes antiinflamatorios, tales como: 1) fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), tales como indometacina e ibuprofeno; 2) corticosteroides; y 3) colchicina. Llevar los niveles de ácido úrico en la sangre de nuevo al intervalo normal puede disminuir la incidencia de la gota aguda recurrente y puede prevenir otros trastornos metabólicos asociados con hiperuricemia. El documento US2006/0074079 se refiere a formulaciones sólidas que contienen diacereína y meloxicam, que pueden usarse en el tratamiento de la osteoartritis, artritis reumatoide, artritis gotosa, esclerosis múltiple, esclerosis lateral amiotrófica y enfermedades relacionadas. El documento US 2010/0111921 se refiere a métodos para tratar, inhibir o mejorar la gota, que comprenden administrar una cantidad terapéutica de un antagonista de interleucina 1 (IL-1).

Sin embargo, muchos de los tratamientos actualmente disponibles para la gota o la hiperuricemia están asociados con una variedad de efectos secundarios adversos. Por ejemplo, los inhibidores de xantina oxidasa, tal como el alopurinol, se asocian con angitis de hipersensibilidad, síndrome de Stevens-Johnson, dermatitis exfoliativa, anemia plásica e insuficiencia hepática. Los agentes uricosúricos, tales como probenecid, bucoloma y benzbromarona, tienen efectos secundarios tales como trastornos gastrointestinales, litiasis urinaria; e insuficiencia hepática fulminante en pacientes con idiosincrasia. Además, el probenecid puede afectar la excreción de fármacos tales como captoprilo, indometacina, cetoprofeno, ceterolaco, naproxeno, cefalosporinas, quinolonas, penicilinas, metotrexato, zidovudina, ganciclovir y aciclovir. El uso a largo plazo de AINE puede conducir a efectos secundarios, incluyendo perforación de úlcera y sangrado gastrointestinal superior.

Por lo tanto, todavía existe la necesidad de desarrollar nuevos agentes para el tratamiento de la gota y la hiperuricemia.

RESUMEN DE LA INVENCION

La presente invención proporciona compuestos para su uso en el tratamiento y/o prevención de hiperuricemia y

trastornos metabólicos asociados con hiperuricemia seleccionados de gota aguda, erupciones de gota, nefrolitiasis de ácido úrico y nefropatía gotosa, en los que el uso disminuye los niveles sanguíneos de ácido úrico. Los compuestos son especialmente adecuados para pacientes hiperuricémicos que tienen un control médico inadecuado o que no pueden tolerar las terapias actualmente disponibles de reducción de uratos y antiinflamatorias.

5

En particular, los compuestos se seleccionan del grupo que consiste en diacereína, rheína, monoacetilrheína o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, y pueden utilizarse en una cantidad terapéuticamente eficaz para tratar y/o prevenir la hiperuricemia y trastornos metabólicos asociados con hiperuricemia. Ofrecen ventajas inesperadas en la disminución de los niveles de ácido úrico en sangre en comparación con el uso de los agentes

10

farmacéuticos actualmente disponibles.

La diacereína, ácido [4, 5-bis(acetiloxi)-9,10-dioxo-2-antracencarboxílico], es un derivado de antraquinona altamente purificado. Ha sido aprobado como un fármaco de actuación sintomática lenta en la osteoartritis (SYSADOA) en varios países. La rheína es el principal metabolito activo de la diacereína. Se ha demostrado que la

15

diacereína inhibe la síntesis y la actividad de las citocinas proinflamatorias tales como la interleucina-1 (IL-1), TNF- α e interleucina-6 (IL-6).

De acuerdo con la presente invención, la diacereína puede disminuir y mantener los niveles de ácido úrico en sangre dentro del intervalo normal durante el período de tratamiento de pacientes con hiperuricemia y trastornos

20

metabólicos asociados con hiperuricemia. Además, la diacereína también puede prevenir la recurrencia de artritis gotosa aguda y erupciones de gota, si se usa como el único fármaco activo (es decir, monoterapia con diacereína) o en combinación con otros agentes reductores de urato y/o antiinflamatorios.

Por consiguiente, un método para tratar y/o prevenir la hiperuricemia o un trastorno metabólico asociado con

25

hiperuricemia comprende administrar a un paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto seleccionado del grupo que consiste en: 1) diacereína, 2) rheína, y 3) una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

El método para tratar y/o prevenir la hiperuricemia o un trastorno metabólico asociado con hiperuricemia puede

30

comprender además administrar a dicho paciente al menos un agente terapéutico adicional seleccionado del grupo que consiste en agentes antiinflamatorios y agentes reductores de uratos.

En otra realización, la invención proporciona compuestos para su uso en la mejora del control del nivel de ácido úrico en sangre en un paciente con gota, hiperuricemia o un trastorno metabólico asociado con hiperuricemia. Los

35

compuestos se pueden administrar a dicho paciente en una cantidad terapéuticamente eficaz. Los compuestos se seleccionan del grupo que consiste en: 1) diacereína, 2) rheína, 3) monoacetilrheína y 3) monoacetilrheína y 4) una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En otra realización, la invención proporciona compuestos para su uso en el tratamiento y/o la prevención de la

40

hiperuricemia o un trastorno metabólico asociado con hiperuricemia en un paciente que recibe un agente reductor del urato o un agente antiinflamatorio. Los compuestos pueden administrarse a dicho paciente en una cantidad terapéuticamente eficaz. Los compuestos se seleccionan del grupo que consiste en: 1) diacereína, 2) rheína, 3) monoacetilrheína y 4) una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En otra realización más, la invención proporciona compuestos para su uso en el tratamiento de la hiperuricemia o un

45

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

55

La figura 1 es un gráfico que demuestra los niveles de ácido úrico en sangre en pacientes masculinos tratados con diacereína o con placebo.

La figura 2 es un gráfico que demuestra los niveles de ácido úrico en sangre en pacientes femeninas tratadas con diacereína o con placebo.

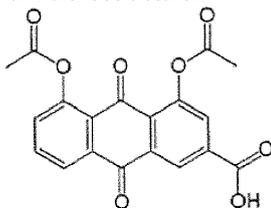
DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

De acuerdo con la presente invención, la diacereína, la rheína, la monoacetilrheína o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, son para su uso el tratamiento y/o la prevención de la hiperuricemia y trastornos metabólicos asociados con la hiperuricemia, seleccionados de gota aguda, gota crónica, brotes de gota, nefrolitiasis por ácido y nefropatía gotosa.

El tratamiento de la hiperuricemia tiene como objetivo reducir los niveles en sangre de ácido úrico hasta el intervalo normal. En los seres humanos, el extremo superior del intervalo normal de los niveles de ácido úrico en la sangre es de aproximadamente 6 mg/dl para las mujeres y de aproximadamente 7,0 mg/dl para los hombres. Estos intervalos están sujetos a cambios dependiendo de las directrices clínicas actualizadas. El tratamiento de la gota tiene como objetivo aliviar el dolor y la inflamación del ataque agudo y reducir la incidencia de ataques recurrentes.

El uso de diacereína, rheína, monoacetilrheína y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos para tratar y/o prevenir la hiperuricemia y trastornos metabólicos asociados con hiperuricemia, tales como la gota, ofrece ventajas inesperadas en comparación con el uso de tratamientos convencionales. Estas ventajas incluyen la capacidad de disminuir los niveles de ácido úrico en la sangre y para prevenir la recurrencia de los síntomas de la gota. Además, en algunas realizaciones de la invención, se permite la administración oral del fármaco, evitando así reacciones adversas en el sitio de inyección.

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



La diacereína inhibe directamente la síntesis de IL-1 β y modula las actividades inducidas por IL-1 β . Se ha demostrado que la diacereína tiene un efecto modificador de la enfermedad en modelos experimentales de osteoartritis y en sujetos humanos con osteoartritis en articulación de los dedos y la rodilla. IL-1 β desempeña un papel fundamental en la fisiopatología de la osteoartritis y la destrucción del cartílago. IL-1 β también promueve la expresión de óxido nítrico sintasa inducible, y aumenta la liberación de prostaglandina E2, IL-6, IL-8 y TNF- α en condrocitos de osteoartritis humana.

También se contemplan sales farmacéuticamente aceptables y metabolitos activos de diacereína para su uso en esta invención. Los metabolitos activos conocidos de la diacereína son la rheína (ácido 9,10-dihidro-4,5-dihidroxi-9,10-dioxo-2-antracenocarboxílico) y monoacetilrheína.

Como se usa en el presente documento, la expresión "sales farmacéuticamente aceptables" incluye sales de grupos ácidos o básicos. Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen las derivadas de ácidos inorgánicos, tales como ácidos clorhídrico, bromhídrico, nítrico, carbónico, monohidrogenocarbónico, fosfórico, monohidrogenofosfórico, dihidrogenofosfórico, sulfúrico, monohidrogenosulfúrico, yodhídrico, o de fósforo, y similares, así como las sales derivadas de ácidos orgánicos relativamente no tóxicos, tales como ácido acético; propiónico; isobutírico; maleico; malónico; benzoico; succínico; subérico; fumárico; mandélico; ftálico; bencenosulfónico; toluenosulfónico, incluyendo p-toluenosulfónico, m-toluenosulfónico y o-toluenosulfónico; cítrico; tartárico; metanosulfónico y similares. También se incluyen sales de aminoácidos tales como arginato y similares, y sales de ácidos orgánicos, tales como ácidos glucurónicos o galacturónicos, y similares.

Como se usa en el presente documento, el término "profármaco" se refiere a un derivado farmacológicamente inactivo de un fármaco activo diseñado para convertirse en el fármaco activo a través de una acción fisiológica *in vivo*, tal como hidrólisis, el metabolismo y similares.

Como se utiliza en el presente documento, la expresión "agente reductor de urato" se refiere a un fármaco usado para tratar la gota y la hiperuricemia reduciendo los niveles de ácido úrico en la sangre. Los ejemplos de agentes reductores de urato disponibles actualmente incluyen, pero sin limitación, 1) inhibidores de xantina oxidasa, tales como alopurinol y febuxostat; 2) agentes uricosúricos, tales como sulfipirazona, benzbromarona y probenecid; 3)

inhibidores de urato oxidasas, tales como pegloticasa, puricasa, rasburicasa y uricasa pegilada; y 4) fenofibrato. Estos fármacos pueden administrarse en solitario o en combinación.

5 Como se usa en el presente documento, la expresión "agente antiinflamatorio" se refiere a un fármaco usado para tratar síntomas inflamatorios de la gota y la hiperuricemia. Los ejemplos de los agentes antiinflamatorios disponibles actualmente incluyen, pero sin limitación, 1) fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), tales como indometacina e ibuprofeno, 2) corticosteroides y 3) colchicina.

10 Como se usa en el presente documento, los términos "tratamiento" y "tratar" incluyen la inhibición de la enfermedad o afección, provocando una reducción en la gravedad y/o frecuencia de los síntomas, la eliminación de los síntomas y/o la causa subyacente, la prevención de la aparición de síntomas y/o su causa subyacente, aliviando y/o mejorando la afección de un paciente. Por lo tanto, "tratar" a un paciente con dichas composiciones de la invención incluye la prevención de un trastorno particular en un individuo susceptible, así como la gestión de un individuo clínicamente sintomático para inhibir o causar la regresión de un trastorno o enfermedad, y el mantenimiento del
15 estado actual y/o la prevención de un avance de un trastorno o enfermedad. El tratamiento puede incluir profilaxis, terapia o curación.

20 Como se utiliza en el presente documento, la expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" de los compuestos y/o composiciones farmacéuticas de la invención se refiere a una cantidad suficiente del compuesto y/o composición para tratar, inhibir, mejorar o prevenir la hiperuricemia o trastornos metabólicos asociados con la hiperuricemia, con una relación beneficio/riesgo razonable aplicable a cualquier tratamiento médico. Se entenderá, sin embargo, que el uso diario total de los compuestos y/o composiciones de la presente invención será decidido por el médico tratante dentro del alcance de un criterio médico acertado. El nivel específico de dosis eficaz para cualquier paciente en particular dependerá de diversos factores que incluyen el trastorno que está siendo tratado y la gravedad del
25 trastorno; la actividad del compuesto específico empleado; la composición específica empleada; la edad, el peso corporal, la salud general, el sexo y la dieta del paciente; el tiempo de administración, la vía de administración y la tasa de excreción del compuesto específico empleado; la duración del tratamiento; los fármacos usados en combinación o simultáneamente con el compuesto específico empleado y factores similares bien conocidos en la técnica médica. Por ejemplo, está dentro de la técnica de iniciar dosis de la composición a niveles inferiores a los
30 requeridos para conseguir el efecto terapéutico deseado y aumentar gradualmente la dosificación hasta que se consiga el efecto deseado.

35 Como se usa en el presente documento, el término "coadministrado" incluye la administración de diacereína y al menos un agente reductor de urato y/o agente antiinflamatorio, ya sea como una composición única o como composiciones separadas. La diacereína y al menos un agente reductor del urato y/o un agente antiinflamatorio se pueden administrar por la misma o diferentes vías de administración y/o en el mismo o diferente tiempo o regímenes de dosificación.

40 Un método para tratar y/o prevenir la hiperuricemia o un trastorno metabólico asociado con hiperuricemia comprende administrar a un paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto seleccionado del grupo que consiste en: 1) diacereína, 2) rheína, 3) monoacetilrheína y 4) una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

45 En una realización preferida, la cantidad terapéuticamente eficaz de diacereína es de 10 a 200 mg por día. En otra forma de realización, la cantidad terapéuticamente eficaz de una sal farmacéuticamente aceptable o metabolito activo de diacereína es equivalente a de 10 a 200 mg de base de diacereína por día.

El metabolito activo de diacereína es monoacetilrheína o rheína.

50 El trastorno metabólico asociado con hiperuricemia se selecciona del grupo que consiste en gota aguda, gota crónica, erupciones de gota, nefrolitiasis de ácido úrico y nefropatía gotosa.

55 El método para tratar y/o prevenir la hiperuricemia o un trastorno metabólico asociado con hiperuricemia puede comprender además administrar a dicho paciente al menos un agente terapéutico adicional seleccionado del grupo que consiste en agentes antiinflamatorios y agentes reductores de uratos.

Un método para mejorar el control del nivel de ácido úrico en la sangre en un paciente con gota, hiperuricemia o un trastorno metabólico asociado con hiperuricemia comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto seleccionado del grupo que consiste en: 1) diacereína, 2) rheína, 3)

monoacetilrheína y 4) una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Un método para tratar o prevenir la hiperuricemia o un trastorno metabólico asociado con hiperuricemia en un paciente que recibe un agente reductor de urato o un agente antiinflamatorio, comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto seleccionado del grupo que consiste en: 1) diacereína, 2) rheína, 3) monoacetilrheína y 4) una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

El método para tratar o prevenir la hiperuricemia o un trastorno metabólico asociado con hiperuricemia en un paciente que recibe un agente reductor del urato o un agente antiinflamatorio puede reducir los niveles sanguíneos de ácido úrico por debajo del extremo superior del intervalo normal en dicho paciente.

Sin embargo, en algunos casos, los métodos proporcionados para tratar y/o prevenir la hiperuricemia o un trastorno metabólico asociado con hiperuricemia, así como los métodos proporcionados para mejorar el control del nivel de ácido úrico en sangre en un paciente con gota, hiperuricemia o un trastorno metabólico asociado con hiperuricemia, no requieren y no comprenden una coadministración de agentes terapéuticos adicionales, incluyendo, pero sin limitación, agentes reductores de urato, agentes antiinflamatorios, inhibidores de proteasas activadas por el pH y otros.

Un método de tratamiento para hiperuricemia o un trastorno metabólico asociado con hiperuricemia en un paciente con poca tolerancia a agentes terapéuticos seleccionados del grupo que consiste en agentes antiinflamatorios y agentes reductores de urato, comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto seleccionado de: 1) diacereína, 2) rheína, 3) monoacetilrheína y 4) una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En una realización preferida, el agente antiinflamatorio se selecciona del grupo que consiste en fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), corticosteroides, colchicinas y una combinación de los mismos.

Los ejemplos de AINE incluyen, pero sin limitación, ácidos arilalcanoicos tales como acetaminofeno; ácidos 2-arilpropiónicos tales como ibuprofeno, cetorolaco y naproxeno; ácidos n-arilantranílicos tales como ácido mefenámico, ácido meclofenámico; oxicams tales como piroxicam, meloxicam; ácidos arilalcanoicos tales como diclofenaco, etodolaco, indometacina, sulindac; e inhibidores de COX-2 tales como celecoxib.

En una realización preferida, el agente reductor de urato se selecciona del grupo que consiste en inhibidores de xantina oxidasa, agentes uricosúricos, urato oxidasas, alcalinizadores urinarios y fenofibrato.

Los ejemplos de inhibidores de xantina oxidasa incluyen, pero sin limitación, alopurinol, oxipurinol y febuxostat. Los ejemplos de agentes uricosúricos incluyen, pero sin limitación, bucoloma, sulfipirazona, benzbromarona y probenecid. Los ejemplos de urato oxidasas incluyen, pero sin limitación, pegloticasa, puricasa, rasburicasa, uricasa y uricasa pegilada. Los ejemplos de alcalinizadores urinarios incluyen, pero sin limitación, hidrogenocarbonato de sodio, citrato de potasio y citrato de sodio.

El tratamiento reduce los niveles sanguíneos de ácido úrico. En una realización preferida, el tratamiento puede disminuir adicionalmente los efectos inflamatorios de la artritis gotosa y las erupciones de la gota inducidas por la hiperuricemia; y/o disolver los cálculos renales; y/o reducir la tasa de recurrencia de artritis inflamatoria aguda inducida por hiperuricemia; y/o prevenir la hiperuricemia recurrente; y/o retardar el avance de la nefropatía por urato en dicho paciente.

En otra realización preferida, el tratamiento reduce los niveles sanguíneos de ácido úrico por debajo del extremo superior del intervalo normal en dicho paciente.

La diacereína y un agente antiinflamatorio y/o un agente reductor de urato pueden estar contenidos en una única formulación o pueden coadministrarse como formulaciones separadas.

La invención también proporciona composiciones farmacéuticas para su uso en el tratamiento y/o prevención de la hiperuricemia o un trastorno metabólico asociado con hiperuricemia en un paciente que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto seleccionado del grupo que consiste en: 1) diacereína, 2) rheína, 3) monoacetilrheína y 4) una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En una realización preferida, la cantidad terapéuticamente eficaz de diacereína es de 10 a 200 mg por día. En otra

forma de realización, la cantidad terapéuticamente eficaz de una sal farmacéuticamente aceptable o metabolito activo de diacereína es equivalente a de 10 a 200 mg de base de diacereína por día.

La invención también proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden: 1) diacereína, rheína, 5 monoacetilrheína o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, y 2) al menos un agente terapéutico adicional.

En una realización, el agente terapéutico adicional se selecciona del grupo que consiste en agentes antiinflamatorios y agentes reductores de urato.

10

En una realización preferida, el agente terapéutico adicional se selecciona del grupo que consiste en: 1) inhibidores de xantina oxidasa; 2) agentes uricosúricos; 3) inhibidores de urato oxidasa; 4) fenofibrato; 5) AINE; 6) corticosteroides, y 7) colchicina.

15 El principio activo adicional puede estar presente en una forma de dosificación de liberación controlada o en una forma de dosificación de liberación inmediata.

Cuando se administra a un paciente que lo necesita, la diacereína, sus sales farmacéuticamente aceptables, o metabolitos activos pueden prepararse como composiciones farmacéuticas.

20

La composición farmacéutica puede incluir además un vehículo farmacéuticamente aceptable, y puede estar en forma sólida o líquida, incluyendo, pero sin limitación, comprimidos, polvos, cápsulas, gránulos, soluciones, suspensiones, elixires, emulsiones, geles, cremas, parches, o supositorios, incluyendo supositorios rectales y uretrales.

25

Como se utiliza en el presente documento, la expresión "vehículo farmacéuticamente aceptable" se refiere a un material, composición o vehículo farmacéuticamente aceptable, tal como una carga líquida o sólida, un diluyente, excipiente, disolvente o material de encapsulación. Un vehículo farmacéuticamente aceptable es compatible con los otros ingredientes de la composición, con el modo de administración, y no es perjudicial para el paciente. Un 30 vehículo farmacéuticamente aceptable puede ser acuoso o no acuoso. Los vehículos farmacéuticamente aceptables incluyen gomas, almidones, azúcares, materiales celulósicos y mezclas de los mismos. Algunos ejemplos representativos de materiales que pueden servir como vehículos farmacéuticamente aceptables incluyen, pero sin limitación: (a) azúcares, tales como lactosa, glucosa y sacarosa; (b) almidones, tales como almidón de maíz y almidón de patata; (c) celulosa, y sus derivados, tales como carboximetilcelulosa sódica, etilcelulosa y acetato de celulosa; (d) tragacanto en polvo; (e) malta; (f) gelatina; (g) talco; (h) excipientes, tales como manteca de cacao y 35 ceras para supositorios; (i) aceites, tales como aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón, aceite de cártamo, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de soja; (j) glicoles, tales como propilenglicol; (k) polioles, tales como glicerina, sorbitol, manitol y polietilenglicol; (l) ésteres, tales como oleato de etilo y laurato de etilo; (m) agar; (n) agentes tamponantes, tales como hidróxido de magnesio, hidróxido de aluminio, ácido bórico y borato 40 sódico, y tampones fosfato; (o) ácido algínico; (p) agua exenta de pirógenos; (q) solución salina isotónica; (r) Solución de Ringer; (s) alcohol etílico; (t) soluciones de tampón fosfato; y (u) otras sustancias compatibles no tóxicas adecuadas para su uso en composiciones farmacéuticas.

Las composiciones de la invención pueden administrarse utilizando cualquier medio conocido en la técnica, 45 incluyendo, pero sin limitación, vías de administración oral, nasal, parenteral, tópica, transdérmica o rectal. Preferiblemente, las composiciones se adaptan para administración oral o tópica. Por ejemplo, el principio activo de la composición puede formularse con excipientes adecuados para la preparación de comprimidos, cápsulas, perlas, trociscos, pastillas, soluciones, polvos o gránulos, suspensiones, cápsulas duras o blandas, parches y cualquier otra forma adecuada. Los métodos para preparar las composiciones farmacéuticas y la selección de excipientes 50 adecuados se conocen por un experto en la técnica.

Los siguientes Ejemplos demuestran algunos aspectos de la invención.

Ejemplo 1

55

Un estudio aleatorizado, de doble ciego, controlado con placebo para el tratamiento con diacereína de albuminuria en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (ensayo DIA-DM01)

Objetivos: Evaluar la eficacia y seguridad de la diacereína en el tratamiento de la albuminuria en pacientes con

diabetes mellitus tipo 2.

Criterios de valoración primarios: Comparar el cambio desde el valor inicial en la relación de albúmina urinaria con respecto a la creatinina (UACR) después de 24 semanas de administración de diacereína o placebo.

5

Sujetos: Pacientes con diabetes mellitus tipo 2 varones o mujeres ($IMC \leq 35 \text{ kg/m}^2$) con microalbuminuria.

Procedimiento: Se trató de un estudio de comparación de fase II, prospectivo, aleatorizado, de doble ciego y paralelo que comparaba la diacereína 50 mg dos veces al día frente a placebo con respecto a albuminuria en

10

En la visita de selección, los pacientes que cumplieron los criterios de inclusión y dieron su consentimiento informado por escrito ingresaron un período de selección de tres a diez días. Durante el periodo de selección, se evaluó la UACR inicial. Si la UACR inicial fue superior a 50 mg/g, los pacientes se asignaron al azar al periodo de tratamiento de 48 semanas en la relación 1:1 (diacereína frente a placebo). Se requería que todos los participantes tomaran dosis estables de inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA), bloqueadores de los receptores de la angiotensina (ARA), o ambos, durante los tres meses previos al estudio. Estos agentes se continuaron durante todo el ensayo. Los medicamentos hipoglucémicos se mantuvieron durante el período de estudio. La clase y/o la dosis se cambiaron si se indicaba clínicamente. Se permitió la introducción de un nuevo tratamiento o cualquier cambio de régimen a la co-medicación preexistente que tuviera potencial hipoglucémico o hiperglucémico durante el estudio con el consentimiento del investigador clínico.

15

20

El subgrupo de hiperuricemia se ensambló entre los sujetos con un nivel inicial de ácido úrico en la sangre superior a 7,0 mg/dl. Los resultados del nivel de ácido úrico en la sangre en los dos grupos de tratamiento se analizaron mediante la prueba t pareada de cambios dentro del grupo.

25

Los resultados se muestran en las Tablas 1 y 2 a continuación.

Tabla 1
Evaluaciones del subgrupo de hiperuricemia en el grupo de diacereína

Grupo de diacereína			
Parámetro del laboratorio: Ácido úrico (mg/dl)			
	Valor inicial	semana 12	semana 24
N	9	9	7
Media	8,0667	6,6667	6,5571
Cambio desde el inicio		-1,40	-1,34
valor de p (semana 12 o 24 frente a valor inicial)		0,0037	0,0060

30

Tabla 2
Evaluaciones del subgrupo de hiperuricemia en el grupo de placebo

Grupo de placebo			
Parámetro del laboratorio: Ácido úrico (mg/dl)			
	Valor inicial	semana 12	semana 24
N	12	11	11
Media	8,38	7,81	7,70
Cambio desde el inicio		-0,59	-0,80
valor de p (semana 12 o 24 frente a valor inicial)		0,3887	0,2567

Los sujetos ($n = 76$) con microalbuminuria diabética fueron asignados al azar en una relación 1:1 para recibir diacereína dos veces al día 50 mg ($n = 38$) o placebo ($n = 38$) durante 24 semanas. Los niveles iniciales en sangre de ácido úrico en nueve sujetos del grupo de diacereína (2 mujeres y 7 hombres) y doce sujetos del grupo placebo (2 mujeres y 10 hombres) en el subgrupo de hiperuricemia fueron superiores a 7,0 mg/dl, y los niveles medios fueron de 8,06 mg/dl y 8,38 mg/dl, respectivamente.

35

Después de 12 semanas y 24 semanas de tratamiento, la diacereína puede disminuir significativamente los niveles de ácido úrico en la sangre (Tabla 1, valor de $p = 0,0037$ y $0,0060$ en semana 12 y 24, respectivamente) en comparación con el valor inicial. Además, la diacereína puede mantener los niveles de ácido úrico en sangre por debajo del extremo superior del intervalo normal (es decir, por debajo de 7,0 mg/dl) durante el período de

40

tratamiento. A diferencia del grupo tratado con diacereína, el nivel de ácido úrico en sangre no mejoró en el grupo tratado con placebo (Tabla 2, valor de $p = 0,3887$ y $0,2567$ en la semana 12 y 24).

Como muestran las Tablas 1 y 2, al comienzo del tratamiento había nueve personas en el grupo de diacereína y doce en el grupo de placebo. Después de 12 semanas de tratamiento con diacereína, los niveles de ácido úrico en la sangre en seis de los nueve pacientes alcanzaron un rango normal (el nivel de ácido úrico en la sangre en una mujer fue inferior a 6,0 mg/dl y los niveles de ácido úrico en la sangre en cinco hombres estaban por debajo de 7,0 mg/dl). Por el contrario, sólo uno de los once pacientes restantes en el grupo placebo alcanzó el rango normal (el nivel de ácido úrico en la sangre en un hombre fue inferior a 7,0 mg/dl). La misma tendencia se observó también en el tratamiento de 24 semanas con diacereína y placebo. Los niveles de ácido úrico en la sangre en cuatro de los siete pacientes restantes del grupo diacereína alcanzaron el rango normal (el nivel de ácido úrico en la sangre en una mujer fue inferior a 6,0 mg/dl y los niveles de ácido úrico en la sangre en tres hombres fueron inferiores a 7,0 mg/dl), mientras que sólo tres de los once pacientes restantes en el grupo placebo alcanzaron el rango normal (el nivel de ácido úrico en sangre en tres hombres fue inferior a 7,0 mg/dl). Las figuras 1 y 2 ilustran además los resultados de los estudios: La figura 1 es un gráfico que demuestra los niveles de ácido úrico en sangre en pacientes varones tratados con diacereína o con placebo; y la figura 2 es un gráfico que demuestra los niveles de ácido úrico en la sangre en pacientes mujeres tratadas con diacereína o con placebo.

Estos resultados sugieren fuertemente que la diacereína puede reducir significativamente los niveles de ácido úrico en la sangre en pacientes con hiperuricemia y mantener los niveles de ácido úrico en el intervalo normal durante el transcurso del período de tratamiento.

Ejemplo 2

25 Estudio de caso de terapia de combinación de diacereína y alopurinol en sujetos con gota crónica e hiperuricemia

En el ensayo DIA-DM01 descrito en el Ejemplo 1, dos sujetos incluidos en el grupo de diacereína tenían antecedentes de gota crónica y estaban actualmente en tratamiento con alopurinol.

30

Caso 1: Una mujer de 70 años de edad con antecedentes de gota crónica e hiperuricemia crónica fue tratada con alopurinol desde el 2 de enero de 2009. Antes de su inclusión en el estudio con diacereína, su tratamiento médico era insatisfactorio y su nivel de ácido úrico en sangre fue de 8,3 mg/dl en la visita 1 (8 de julio de 2009).

35

Después de 24 semanas de tratamiento "complementario" con diacereína, el nivel de ácido úrico en la sangre del paciente se redujo a 7,5 mg/dl. No se observaron brotes agudos durante el período de tratamiento.

40

Caso 2: Un hombre de 66 años de edad con antecedentes de gota crónica e hiperuricemia crónica fue tratado con alopurinol desde el jueves, 27 de agosto de 2009. Antes de su inclusión en el estudio con diacereína, su tratamiento médico era también insatisfactorio y su nivel de ácido úrico en sangre fue de 9,5 mg/dl en la visita 1 (18 de diciembre de 2009).

Después de 12 semanas de tratamiento "complementario" de diacereína, el nivel de ácido úrico en sangre del paciente se redujo a 6,4 mg/dl y se mantuvo por debajo del extremo superior del intervalo normal.

45

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto seleccionado del grupo que consiste en: 1) diacereína, 2) rheína, 3) monoacetilrheína, y 4) una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y opcionalmente un agente terapéutico reductor del urato, para su uso en el tratamiento y/o prevención de hiperuricemia o un trastorno metabólico asociado con hiperuricemia seleccionado del grupo que consiste en gota aguda, gota crónica, erupciones de gota, nefrolitiasis por ácido úrico y nefropatía gotosa, y en el que dicho uso disminuye los niveles sanguíneos de ácido úrico.
2. Un compuesto seleccionado del grupo que consiste en: 1) diacereína, 2) rheína, 3) monoacetilrheína, y 4) una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y opcionalmente un agente terapéutico reductor del urato, para su uso en la mejora del control del nivel de ácido úrico en sangre en un paciente con gota, hiperuricemia o un trastorno metabólico asociado con hiperuricemia seleccionado del grupo que consiste en gota aguda, gota crónica, erupciones de gota, nefrolitiasis por ácido úrico y nefropatía gotosa, y en el que dicho uso disminuye los niveles sanguíneos de ácido úrico.
3. Un compuesto para su uso según la reivindicación 1 en un paciente que recibe un agente reductor de urato o un agente antiinflamatorio.
4. Un compuesto para su uso según la reivindicación 1 en un paciente con poca tolerancia a agentes terapéuticos seleccionados del grupo que consiste en agentes antiinflamatorios y agentes reductores de urato.
5. Un compuesto para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en el que la cantidad de dicho compuesto es equivalente a de 10 a 200 mg de base de diacereína base por día.
6. Un compuesto para su uso según la reivindicación 1, en el que dicho uso comprende además la administración de al menos un agente terapéutico adicional seleccionado del grupo que consiste en agentes antiinflamatorios y agentes reductores de urato.
7. Un compuesto para su uso según la reivindicación 3, en el que dicho agente reductor de urato se selecciona del grupo que consiste en inhibidores de xantina oxidasa, agentes uricosúricos, urato oxidasas, alcalinizadores urinarios y fenofibrato.
8. Un compuesto para su uso según la reivindicación 3, en el que dicho agente antiinflamatorio se selecciona del grupo que consiste en fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), corticosteroides, colchicinas y una combinación de los mismos.

Figura 1

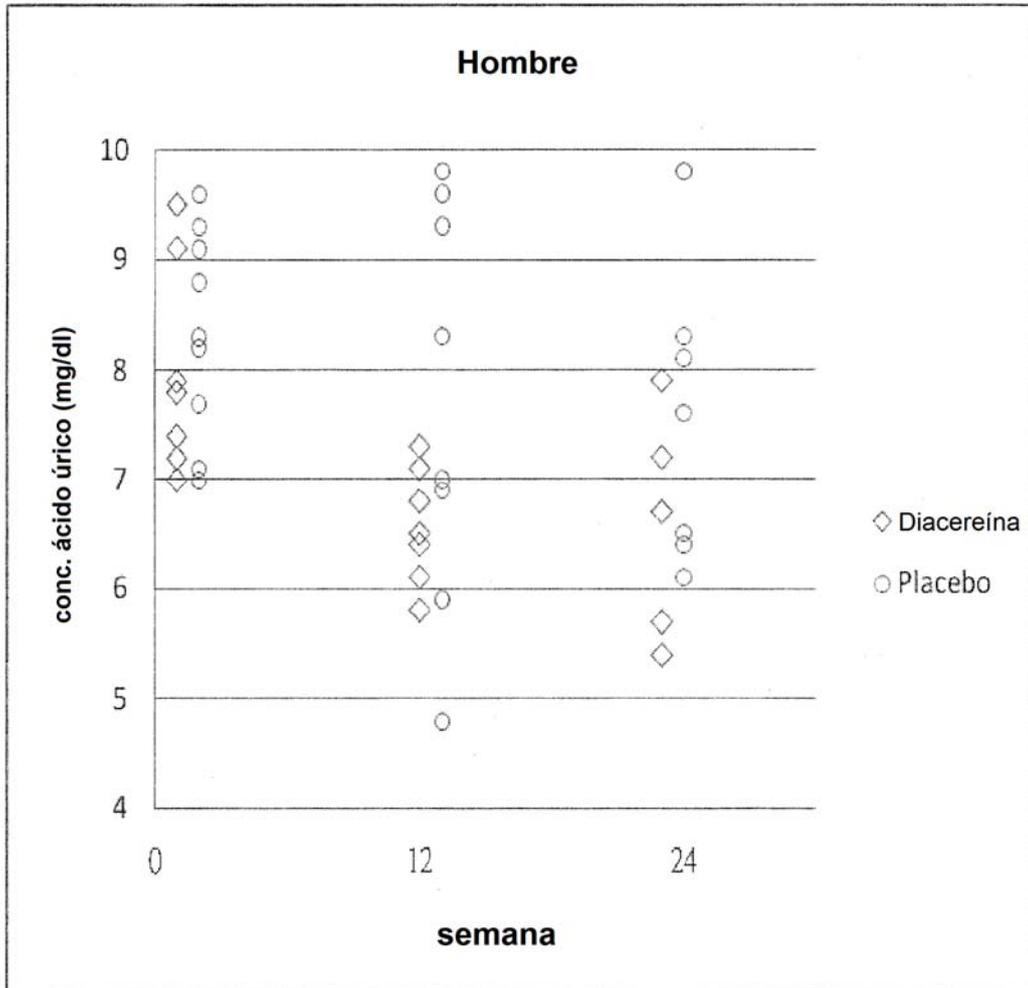


Figura 2

