



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

(11) PI 0107493-8 B1



(22) Data do Depósito: 08/01/2001

(45) Data de Concessão: 16/04/2019

(54) Título: SUBSTÂNCIAS PARA USO NO TRATAMENTO DE PSORÍASE

(51) Int.Cl.: A61K 31/00.

(30) Prioridade Unionista: 12/01/2000 CH 0053/00.

(73) Titular(es): LABORATOIRE MEDIDOM S.A..

(72) Inventor(es): GUIDO DI NAPOLI.

(86) Pedido PCT: PCT IB2001000005 de 08/01/2001

(87) Publicação PCT: WO 2001/051044 de 19/07/2001

(85) Data do Início da Fase Nacional: 09/07/2002

(57) Resumo: "SUBSTÂNCIAS PARA USO NO TRATAMENTO DE PSORÍASE". É revelado o uso de diacereína ou um derivado farmacêuticamente aceitável da mesma para fabricação de uma composição farmacêutica para o tratamento de psoríase ou doenças associadas à mesma, tais como, artrite psoriática.

RELATÓRIO DESCRITIVO

Patente de Invenção para "SUBSTÂNCIAS PARA USO NO

TRATAMENTO DE PSORÍASE"

5 A invenção se refere às substâncias para uso no tratamento de psoríase e doenças associadas à mesma.

Psoríase é uma doença inflamatória crônica, heterogênea da pele de etiologia desconhecida.

10 A predominância da psoríase na população mundial é estimada ao redor de 2 a 3% e varia de lesões mínimas dos cotovelos e joelhos a um grande número de lesões espalhadas sobre a pele, com homens e mulheres sendo igualmente afetados.

A psoríase pode ocorrer em qualquer porção do revestimento, tais como, os cotovelos, joelhos, couro cabeludo e unhas.

15 Na maioria dos pacientes, a psoríase comum é de intensidade branda a moderada e afeta menos que 20% da pele.

A psoríase clássica aparece como pápulas e placas com camadas de crostas, a lesão individual sendo eritematosa, coberta com camada de crosta branca prateada profundamente demarcada da pele adjacente.

20 A psoríase, contudo, ocorre em uma variedade de padrão e pode ser associada a várias formas de artrite inflamatória, incluindo oligoartrite assimétrica, artrite simétrica, espondiloartrite e artrite mutilas.

Por exemplo, estima-se que a artrite psoriática ocorra em 2,7 a 7% da população psoriática em geral e na maioria dos casos, a artrite psoriática aparece vários anos após a psoríase.

25 Histologicamente, a psoríase é caracterizada por hiperproliferação/hiperplasia epidérmica resultando da infiltração de ceratinócitos inflamatórios na derme, por vascularidade aumentada e liberação de citocinas pró-inflamatórias associadas, tais como, IL-1, IL-6, IL-8 e TNF- α .

30 A etiopatogenese da psoríase e sua artrite correlata (PsA) ainda não foi compreensivamente explicada, porém é amplamente aceito que fatores genéticos, imunológicos e ambientais desempenham papéis importantes no desenvolvimento e expressão destas doenças.



O papel genético na etiologia e patogênese de psoríase e sua artrite psoriática relacionada é fortemente sustentado por dois estudos de Espinoza L.R. em "Proceedings of the IX ILAR Congress of Rheumatology 1997, Singapura, páginas 262-263".

5 A pesquisa no campo também sugere o envolvimento direto do sistema imune na patogênese de psoríase e sua artrite psoriática correlata.

Primeiramente, a presença de linfócitos CD4+ e CD8+ na pele e membrana sinovial indica que estas células participam destas doenças.

Adicionalmente, a evidência do papel do sistema imune, especificamente células T é provida pelo efeito de agentes imunossupressivos no processo psoriático inflamatório em ambas pele e sinóvio e vários agentes imunossupressivos, incluindo metotrexato e ciclosporina A que são muito eficazes na atividade de controle da psoríase e sua artrite psoriática correlata.

Adicionalmente, Espinoza mostrou que fibroblastos psoriáticos podem contribuir de modo significativo para as alterações inflamatórias e proliferativas observadas na psoríase e sua artrite psoriática correlata.

Os fibroblastos psoriáticos na pele e sinóvio exibem alterações no ciclo de célula do DNA e respostas de fator de crescimento, causam um aumento na expressão das plaquetas derivadas do receptor (PDGF)- β do fator de crescimento e na produção de interleucina IL-1 β , interleucina-8 (IL-8) e PDGF, e adicionalmente expressam constitutivamente a interleucina-6 (IL-6).

Isto indica que, IL-1 β , IL-6 e IL-8 que são citocinas pró-inflamatórias são expressas na psoríase e sua artrite psoriática correlata.

Adicionalmente, no fluido sinovial dos pacientes que sofrem de psoríase e artrite correlata, foram encontrados altos níveis de fator de necrose de tumor (TNF- α), IL-1, IL-6 e IL-8.

As modalidades de tratamento atualmente disponíveis para psoríase podem ser divididas em três categorias principais: terapias tópica, foto e sistêmica (ciclosporina, metotrexato e retinóides orais).

Um grande número de composições farmacêuticas utilizadas no tratamento da psoríase é reportado com graus variados de sucesso e são freqüentemente acompanhados por efeitos colaterais indesejados.

Adicionalmente, os tratamentos atualmente disponíveis para psoríase não são capazes de curar as doenças e o objetivo destes tratamentos é apenas o de diminuir a gravidade e extensão das lesões cutâneas.

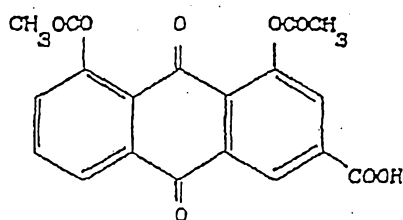
Até a presente invenção, não havia nenhuma tratamento terapêutico eficaz da psoríase ou psoríase e condições associadas, tais como, artrite psoriática.

Considerando-se a gravidade em potencial da psoríase e doenças correlatas e predomínio relativamente alto na população em geral, e adicionalmente considerando-se que a psoríase foi reportada e estuda desde o século dezenove, existe uma necessidade há muito sentida de um tratamento terapêutico eficaz da psoríase e doenças associadas a mesma.

O objetivo da presente invenção assim é prover uma substância para uso no tratamento da psoríase e doenças associadas à mesma.

De acordo com a presente invenção, este objetivo foi atingido como resultado da verificação inesperada de que diacereína pode ser útil no tratamento da psoríase e doenças associadas à mesma.

A diacereína, também denominada, diacereína, diacetileína ou ácido 4,5-bis(acetilóxi)-9,10-dihidro-9,10-dioxo-2-antraceno carboxílico (vide The Merck Index, 12ª Edição, 1996, Produto número 3003, páginas 501-502), é um derivado de antraquinona com a seguinte estrutura:



e é conhecida por seu uso no tratamento de artrite reumatóide e osteoartrite, por exemplo, conforme descrito no US-A-4.244.968 (Prof. C.A.

FRIEDMANN), EP-B-0.520.414 (MADAUS AG) e EP-B-0.636.602
(LABORATOIRE MEDIDOM S.A).

P.001074.93

Várias formulações para administração parenteral ou oral de derivados de diacereina foram propostas.

5 Uma preparação vantajosa para administração oral é, por exemplo, descrita na Ep-A-0.264.989.

Considerando-se que a diacereina e seus derivados foram considerados para o tratamento da artrite reumatóide e osteoartrite, ambos soropositivo para fator reumatóide, eles não foram considerados, antes da
10 invenção, para o tratamento de psoríase e condições associadas, tais como, artrite psoriática soronegativa para fator reumatóide.

O mecanismo da diacereina e seus derivados no tratamento da psoríase e sua artrite correlata (PsA) não está inteiramente claro, contudo, diacereina e seus metabólitos ativos mostraram inibir a síntese e atividade das
15 citocinas catabólicas pró-inflamatórias da família IL-1, especialmente IL-1 β e o antagonista de receptor IL-1 (IL-1ra) e também mostrou inibir IL-6 e outras citocinas, tais como, TNF- α e LIF.

Presume-se que os efeitos mencionados acima da diacereina nas citocinas é uma de uma razão possível para sua eficácia no tratamento da
20 psoríase, uma vez que existe uma expressão de alto nível de TNF- α , IL-1, IL-6 e IL-8 no fluido sinovial dos pacientes que sofrem de psoríase e artrite psoriática.

De acordo com um aspecto, a presente invenção se refere ao uso de diacereina ou um derivado farmacêuticamente aceitável do mesmo, para fabricação de uma composição farmacêutica para tratamento da psoríase e
25 doenças associadas a mesma.

De acordo com outro aspecto, a presente invenção se refere ao uso de diacereina ou um derivado farmacêuticamente aceitável da mesma para fabricação de uma composição farmacêutica para o tratamento da psoríase.

Ainda de acordo com outro aspecto, a presente invenção se refere
30 ao uso de diacereina ou um derivado farmacêuticamente aceitável da mesma, para fabricação de uma composição farmacêutica para o tratamento da psoríase e artrite psoriática.

Ainda de acordo com outro aspecto, a presente invenção se refere ao uso de diacereína para fabricação de uma composição farmacêutica para o tratamento da psoríase.

5 Ainda de acordo com outro aspecto, a presente invenção se refere ao uso de diacereína para fabricação de uma composição farmacêutica para o tratamento da psoríase e artrite psoriática.

Também de acordo com outro aspecto, a presente invenção se refere a um processo para tratamento da psoríase incluindo administração de uma composição farmacêutica compreendendo uma quantidade eficaz de diacereína ou um derivado farmaceuticamente ativo da mesma.

Ainda de acordo com outro aspecto, a presente invenção se refere a um processo para tratamento da psoríase e artrite psoriática incluindo administração de uma composição farmacêutica compreendendo uma quantidade eficaz de diacereína ou um derivado farmaceuticamente ativo da mesma.

15 A presente invenção satisfaz uma necessidade há muito sentida de ter-se um tratamento especificamente eficaz da psoríase e doenças associadas pelo uso de diacereína ou um derivado farmaceuticamente aceitável da mesma.

Uma vantagem do uso da diacereína é que, como a diacereína já vem sendo extensivamente usada para o tratamento da osteoartrite e da artrite reumatóide e já foi assunto de estudos toxicológicos extensivos, sabe-se que a mesma é bem tolerada e não mostra potencial carcinogênico.

Uma outra vantagem da diacereína é que foi demonstrado que a mesma não afeta a produção de prostaglandina PGE₂ e, portanto, não possui potencial gastrotóxico.

25 Outras vantagens da presente invenção aparecerão na descrição detalhada que se segue.

A diacereína que pode se usada na presente invenção, pode ser qualquer diacereína possuindo uma pureza suficiente para ser usada em uma composição farmacêutica.

30 De acordo com o Merck Index, 12ª Edição, diacereína pode ser sintetizada de acordo com A. Tschirch, K. Heuberger, *Arch. Pharm.* 240, 596 (1902); V.K. Murty e outros, *Tetrahedron* 23, 515 (1967).



As formulações conhecidas contendo diacereína são, por exemplo, Artrodar®, Art50®, Zondar50®, Fisiodar®, Artrofast®, Bernoril®, Matrix®, Cartivix® e Artrolyt® (comercializadas na França, Itália, Grécia, Portugal, Israel, Brasil, Argentina e Peru pelo Laboratoire Medidom S.A (Genebra) ou por
5 seus licenciados, estas formulações sendo comercializadas para tratar a osteoartrite.

Vários processos para preparação através da extração ou síntese de diacereína possuindo uma pureza farmacêutica alta são protegidos por pedidos de patentes ou patentes mantidas ou licenciadas pelo Laboratoire Medidom S.A.
10 (Genebra) (vide, por exemplo, EP-B-0.636.602 e EP-B-0.520.414).

Um derivado farmaceuticamente aceitável de diacereína que pode ser usado na presente invenção pode ser qualquer derivado de diacereína farmaceuticamente aceitável, onde o grupo ácido de diacereína está na forma de um sal ou de um éster.

Exemplos não limitantes de derivados de diacereína que podem ser usados na presente invenção são sais de metais alcalinos ou alcalino terrosos, tais como, sal de sódio, sal de potássio, sal de magnésio, sal de cálcio, etc., um éster derivado de álcoois C₁-C₆, tal como um éster derivado de metanol, etanol, etc.

Contudo é preferido o uso da diacereína.

20 Na presente invenção, a diacereína é usada preferivelmente para preparar composição farmacêutica em uma forma aceitável para administração oral.

As composições farmacêuticas que estão em uma forma aceitável para administração oral são, por exemplo, xaropes, comprimidos, cápsulas, etc.

25 Quando a composição farmacêutica está na forma aceitável para administração oral, a dosagem está preferivelmente na faixa de 30-200 mg diários e mais preferivelmente 100 mg diários.

A dosagem diária é preferivelmente administrada pelo menos duas vezes.

30 Uma dosagem especificamente eficaz da diacereína na administração oral para o tratamento da psoríase é de 100 mg duas vezes ao dia por pelo menos seis meses.

Uma composição farmacêutica compreendendo diacereína ou derivados farmaceuticamente aceitáveis da mesma pode também ser provida na forma de um creme ou ungüento para aplicação tópica nas porções de revestimento afetadas por psoríase, tais como, placas hiperceratóticas.

5 Quando a composição farmacêutica está na forma aceitável para administração tópica, a dosagem da composição e o número de aplicações diárias são convenientemente escolhidos como sendo eficazes.

As composições farmacêuticas compreendendo diacereína ou derivados farmaceuticamente aceitáveis das mesmas podem ser preparadas por
10 mistura simples da diacereína ou derivado farmaceuticamente aceitável da mesma com excipientes apropriados convencionais e conformando a composição na forma galênica apropriada ou por qualquer processo convencional apropriado.

Para ilustrar o efeito da presente invenção, a presente invenção será agora descrita em detalhes com referência aos exemplos incluindo testes *in vitro* e experiências clínicas além das figuras.
15

Descrição das Figuras

A **figura 1A** representa um diagrama mostrando a viabilidade dos ceratinócitos 24 horas após um tratamento *in vitro* com diacereína, medido pelo processo de exclusão de corante azul de tripan.

20 A **figura 1B** representa um diagrama mostrando a viabilidade dos ceratinócitos 96 horas após um tratamento *in vitro* com diacereína, medido pelo processo de exclusão de corante azul de tripan.

A **figura 2A** representa um diagrama mostrando a contagem de ceratinócitos 24 horas após um tratamento *in vitro* com diacereína.

25 A **figura 2B** representa um diagrama mostrando a contagem de ceratinócitos 96 horas após um tratamento *in vitro* com diacereína.

A **figura 3A** representa um diagrama mostrando a síntese de DNA (incorporação de 3H-timidina) 24 horas após um tratamento *in vitro* com diacereína.



A **figura 3B** representa um diagrama mostrando a síntese de DNA, 46 horas após um tratamento *in vitro* com diacereína (incorporação de 3H-timidina) .

A **figura 3C** representa um diagrama mostrando a síntese de DNA, 72 horas após um tratamento *in vitro* com diacereína (incorporação de 3H-timidina) .

A **figura 3D** representa um diagrama mostrando a síntese de DNA, 96 horas após um tratamento *in vitro* com diacereína (incorporação de 3H-timidina) .

A **figura 4A** representa um gráfico mostrando o teor de IL-1 pelo processo ELISA.

A **figura 4B** representa um gráfico mostrando o teor de IL-1 pelo processo ELISA, 24 horas após irradiação UVB.

A **figura 5A** representa um gráfico mostrando o teor de IL-6 pelo processo ELISA.

A **figura 5B** representa um gráfico mostrando o teor de IL-6 pelo processo ELISA, 24 horas após irradiação UVB.

A **figura 6B** representa um gráfico mostrando o teor de IL-8 pelo processo ELISA, 24 horas após irradiação UVB.

A **figura 6C** representa um gráfico mostrando o teor de IL-8 pelo processo ELISA, 24 horas após tratamento com TNF- α .

A **figura 7** representa um gráfico mostrando o teor de TNF- α pelo processo ELISA, 24 horas após irradiação UVB.

EXEMPLOS

Avaliação *in vitro* do efeito de diacereína na proliferação de ceratinócito e medições da liberação de ceratinócitos das citocinas principais mediante tratamento com diacereína

Materiais e Processos

Nos presentes testes, foi usada diacereína pura.

Culturas de Ceratinócitos

Os ceratinócitos epidérmicos humanos foram obtidos da camada externa da pele por separação de dispase II (5 mg/ml por 60 minutos a 37°C, Boehringer Mannheim, Alemanha) das folhas epidérmicas.

5 A epiderme foi incubada em tripsina a 0,25%/ EDTA a 0,02% por 20 minutos a 37°C e mecanicamente desagregada.

As suspensões de célula epidérmica foram colocadas em placas ($2,5 \times 10^4/\text{cm}^2$) em células 3T3-J2 tratadas com C ($2,4 \times 10^4/\text{cm}^2$), ATCC, Rockville, MD, USA) e cultivadas em atmosfera umectada de CO_2 a 5% no meio de crescimento de ceratinócito: meio de Eagle modificado da Dulbecco e meio F12
10 de Ham (mistura 3:1, Biochrom KG, Berlim, Alemanha) contendo soro de feto bovino (10%, Biomedicals, Aurora, Ohio), insulina (5 mg/ml, Sigma, St. Louis, MO, USA), transferrina (5 mg/ml, Sigma), adenina (0,18 mM, Sigma), hidrocortisona (0,4 mg/ml, Sigma), triiodotironina (20 pM, Sigma), toxina cólera (0,2 nM, Sigma) fator de crescimento epidérmico (10 ng/ml, Sigma), 4 mM
15 glutamina (Sigma) e penicilina/estreptomicina (50 IU/ml, Biochrom.).

Nas culturas primárias subconfluentes, 3T3-J2 residual foi destacado com 0,02% de EDTA e ceratinócitos foram tripsinizados com 0,05% de tripsina/0,02% EDTA e recolocadas em placas a uma densidade de 5×10^3 células/ cm^2 em células 3T3-J2 ($2,4 \times 10^4/\text{cm}^2$) tratadas com mitomicina C.

20 Culturas secundárias subconfluentes foram tripsinizadas como acima e recolocadas em placas para os experimentos no meio isento de soro definido (KGM, Clonetics Corp., San Diego, CA, USA).

A viabilidade da célula foi avaliada por exclusão de azul de tripan.

Radiação UV-B

25 A radiação UV-B foi liberada com uma bateria de lâmpadas (TL 10W/12 RS UV-B Philips Medical) antes e após tratamento com diacereína.

Em outros experimentos, a radiação UVB foi liberada apenas após adição de diacereína.

Antes da irradiação, as células foram lavadas uma vez com PBS e
30 irradiadas em presença de PBS.



Os controles foram falsamente irradiados por períodos idênticos, conforme medido pelo International Light Research Radiometer (Newburyport, MA).

Ensaio de Proliferação de Célula

5 Ceratinócitos humanos normais (9000 células/fonte) foram desenvolvidos em 96 placas fonte, em KGM, e pré-tratados com diacereína ou diluente sozinho.

As células foram contadas em 24, 48 e 96 horas. Além disto, a incorporação de 3H-timidina (1 μ Ci/fonte, Amersham-Pharmacia Biotech,
10 Rainham, Reino Unido) foi realizada 12 horas antes da colheita das células e as células foram coletadas em 24, 48, 72 e 96 horas.

A radioatividade incorporada foi determinada por contador β .

Ensaio ELISA

A quantificação dos níveis de citocina foi realizada por um
15 imunoenensaio de enzima de dois sítios quantitativo, de acordo com as instruções do fabricante, usando kits ELISA para IL-1, IL-6, IL-8 e TNF- α .

A concentração da amostra foi determinada por absorbância a 450 nm com correção de comprimento de onda ajustada em 540 nm.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

20 1 – Viabilidade de ceratinócitos por exclusão de azul de tripan

A fim de entender os efeitos da diacereína nos ceratinócitos humanos, uma alteração possível dos parâmetros vitais foi avaliada por exclusão de azul de tripan.

Conforme mostrado na figura 1A e figura 1B, doses crescentes de
25 diacereína não causam qualquer alteração significativa da viabilidade do ceratinócito, exceto para as doses de 100 e 200 μ M em 96 horas.

Assim, sabe-se que a diacereína não afeta os parâmetros vitais do ceratinócito.

2 – Ensaio de Proliferação de Ceratinócito

30 A fim de avaliar o efeito terapêutico da diacereína na psoríase, ceratinócitos cultivados foram providos e doses crescentes de medicamento e ceratinócitos foram contadas.

Conforme mostrado na figura 2A, o número de células foi significativamente diminuído 24 horas após tratamento, apenas quando doses entre 10 e 200 μM foram usadas ($p < 0,05$).

Por outro lado, conforme mostrado na figura 2B, 96 horas após tratamento, uma diminuição dependente de dose clara no número dos ceratinócitos foi observada partindo de 5 de diacereina até 100 μM ($p < 0,05$) (Figuras 2A e B).

Esta verificação foi confirmada por efeito de golpeamento da diacereina na síntese de DNA.

Especificamente, a incorporação de 3H timidina foi significativamente reduzida e dependente da dose por adição de diacereina em 24 (10 a 200 μM), 48 (1 a 200 μM), 72 e 96 (0,1 a 200 μM) horas após tratamento (figuras 3A, 3B, 3C e 3D).

3 – Liberação de IL-1 por Ensaio ELISA

IL-1 é constitutivamente expresso nos ceratinócitos humanos. A liberação de IL-1 foi medida após adição de doses crescentes de diacereina.

Conforme mostrado na figura 4A, sob condições normais, diacereina não afeta os níveis de constituição de IL-1 nos ceratinócitos.

Uma vez que sabe-se que a luz UV é o estímulo mais potente para liberação de citocina, os ceratinócitos foram irradiados com UVB, tanto antes quanto após tratamento com diacereina.

Conforme mostrado na figura 4B, enquanto UVB causou um tremendo aumento na liberação de IL-1, a diacereina impediu este efeito 24 horas após irradiação.

Especificamente, conforme mostrado na figura 4B, a diacereina tornou-se mais potente quando administrada antes da irradiação UVB.

Foi verificado que tão pouco quanto 0,1 μM do medicamento foi capaz de regular para baixo a liberação de IL-1 quase para os níveis de linha de base.

4 – Liberação de IL-6 por Ensaio ELISA

Nenhum nível constitutivo de IL-6 foi normalmente detectado nos ceratinócitos humanos.



Portanto, a liberação de IL-6 foi estimulada por irradiação UVB.

Embora a diacereína não tenha afetado os níveis de IL-6 sob condições básicas (Figura 5A), ela causou uma redução de liberação de IL-6 induzida por UVB, 24 horas após irradiação.

5 A diacereína foi significativamente mais eficaz quando adicionada antes e após a luz UVB.

Na realidade, neste caso, uma redução significativa na liberação de IL-6 foi observada com uma dose de 1 μ M, considerando que 5 μ M de diacereína foram necessários para uma regulação para baixo de IL-6 quando o medicamento
10 foi administrado apenas antes de UVB (figura 5B).

5 - Liberação de IL-8 por Ensaio ELISA

De modo semelhante ao IL-6, IL-8 não foi afetado por diacereína sob condições normais (figura 6A).

Contudo, quando a liberação de IL-8 foi regulada para cima por irradiação UVB, a diacereína (5-100 μ M) causou uma redução significativa dos
15 níveis de citocina em 24 horas.

Também neste exemplo, diacereína foi mais eficaz quando fornecida antes e após irradiação UVB (figura 6B).

Uma vez que TNF- α é um indutor potente de IL-8 nos ceratinócitos e desempenha um papel importante na patogênese da psoríase, o efeito de
20 diacereína no IL-8 foi também avaliado após estímulo dos ceratinócitos com TNF- α .

Apenas doses altas de diacereína (50-200 μ M) foram capazes de regular para baixo a liberação de IL-8 induzida por TNF- α em ceratinócitos
25 (figura 6C).

6 - Liberação de TNF- α por Ensaio ELISA

Conforme mencionado acima, TNF- α é de grande importância nos patomecanismos da psoríase. Portanto, nós queríamos avaliar o efeito da diacereína na liberação desta citocina dos ceratinócitos humanos.

30 A diacereína regulou para baixo a liberação de TNF- α induzida por UVB, apenas em dosagens altas (50-200 μ M) (Figura 7).



Os testes *in vitro* acima mostram claramente que a diacereína pode atuar nos dois fatores patogênicos mais importantes, conduzindo ao desenvolvimento das lesões psoriáticas, isto é a proliferação do ceratinócito e alteração da rede de citocina.

- 5 Estes testes mostraram que os níveis terapêuticos de diacereína inibiram potencialmente a proliferação do ceratinócito em uma maneira dependente da dose e, além disto, que também 0,1 μ M de diacereína regulou para baixo a liberação de IL-1 para níveis quase na linha de base.

- 10 Estes testes mostraram, adicionalmente, que a diacereína significativamente regulou para baixo a liberação induzida por UVB de IL-6, IL-8 e TNF- α , todas as quais estão envolvidas nos patomecanismos da psoríase.

Experiências Clínicas Mostram a Eficácia e Segurança da Composição Farmacêutica Contendo Diacereína no Tratamento da Psoríase e Artrite Psoriática

- 15 O objetivo deste estudo foi avaliar a eficácia e segurança da diarreia no tratamento da psoríase com artrite psoriática branda a moderada.

Composição Farmacêutica a Ser Testada:

O medicamento investigatório Artrodar® (Laboratoire Medidom S.A. (Genebra) é uma cápsula de gelatina dura tamanho 1.

- 20 A fórmula unitária contida em cada cápsula é como se segue:

Diacereína	50,0 mg
Monohidrato de lactose	214,5 mg
Croscarmelose de sódio	11,5 mg
Polividona K30	11,5 mg
Dióxido de silício coloidal	11,5 mg
Estearato de magnésio	1,2 mg

O revestimento da cápsula é como se segue:

Corpo: branco opaco (002)

Dióxido de titânio 2,3041 mg

Cápsula: verde escuro opaco (819)

- 25 Azul FD & C nº 2 0,4106 mg
Óxido de ferro amarelo 0,0272 mg



Dióxido de titânio

0,5434 mg

Pacientes Testados

P.10107493

Foram testados dez pacientes que enquadraram-se nos critérios de inclusão e exclusão indicados abaixo.

5 Critérios de Inclusão:

Pacientes homens e mulheres com mais de 18 anos de idade com:

- envolvimento cutâneo definido por área de psoríase e índice de gravidade (PASI) (< 15);

10 - teste látex negativo persistente ou ELISA para fatores reumatóides;

● - diagnóstico estabelecido de artrite psoriática de gravidade branda a moderada com pelo menos 3 meses de duração caracterizada por oligoartrite (< 4 juntas envolvidas) e/ou espondiloartrite;

15 - valores normais para hematologia e valores químicos clínicos (ESR 1 h < 30 mm, WBC com contagem diferencial de leucócitos, RBC, Hb (> 11 mg/dl), plaquetas, creatinina, transaminases, fosfatase alcalina, bilirubina);

- valores de pressão sanguínea controlados por medicamento ou normais;

20 - falha em responder a terapia tópica e fototerapia (incluindo emolientes e alcatrão de hulha);

● - evidência de processos contraceptivos medicalmente aprovados em mulheres em idade de concepção;

- consentimento por escrito de cada paciente.

Critérios de exclusão:

25 - paciente com idade inferior a 18 anos;

- fator reumatóide positivo (RF) ou anticorpos antinucleares (ANA) > 1: 80;

- histórico de doença inflamatória dos intestinos ou evidência de outro distúrbio reumatológico;

30 - sensibilidade individual determinada à diacereína ou quaisquer dos componentes na cápsula;



- doença crônica que, na opinião do investigador, limitaria a participação com sucesso na experiência;
- tratamento com medicamentos de atuação lenta e/ou corticosteróides durante o mês antes do início do estudo;
- 5 - paciente que, no julgamento do investigador, concordaria com o registro.

Tratamento

O tratamento foi feito com cápsulas de 2 x 50 mg de Artrodar® (cada cápsula contém 50 mg de diacereína) tomada oralmente por dia por 6
10 meses.

Uma cápsula seria tomada a tarde, após o almoço, enquanto a outra seria ingerida a noite, após o jantar.

Medicação Concomitante

Nenhum medicamento modificador de doença atuando lentamente
15 para artrite psoriática ou corticosteróides foram permitidos durante um mês antes do início do estudo e através de todo o estudo.

O tratamento com NSAIDs, analgésicos e outros medicamentos foi mantido constante durante o estudo e as doses usadas foram registradas a cada semana.

Crterios de Eficácia

O que se segue foi avaliado na linha de base e em intervalos regulares durante o estudo:

- O índice PASI (Fredriksson e Petterson, 1978) para avaliação de envolvimento cutâneo.
- 25 - Dor em atividade (junta alvo) avaliada usando VAS.
- Índice Articular Ritchie.

Um paciente foi considerado como respondendo ao tratamento se ela ou ele tinha uma melhora na gravidade da psoríase na classificação PASI.

Crterios de Segurança

30 Todos os eventos adversos observados pelo Investigador ou reportados pelo médico foram registrados.



Resultados de Acordo com os Dados do Resumo da Tabela 1 e
Dados Individuais da Tabela 2

P.10107493

Um total de 10 pacientes com artrite psoriática branda a moderada foram incluídos no estudo.

- 5 - Três pacientes completaram a visita de linha de base – nenhum dado de eficácia disponível na época em que este relatório foi confeccionado.
- Um paciente tomou o medicamento por 1 mês.
- Seis pacientes tomaram o medicamento por mais de 1 mês.

Conseqüentemente, os dados estão disponíveis para 7 pacientes que

10 tomaram o medicamento por pelo menos 1 mês são apresentados na Tabela 1 (DADOS DO SUMÁRIO). Os dados brutos para cada paciente são apresentados na Tabela 2 (DADOS INDIVIDUAIS).

Dos sete pacientes que tomaram diacereína por mais de 1 mês, todos responderam ao tratamento na medida em que o componente de psoríase

15 está relacionado (redução na classificação PASI).

- 4 pacientes responderam após 1 mês
- 2 pacientes responderam após 2 meses
- 1 paciente respondeu após 3 meses

Um destes pacientes abandonou o estudo após 1 mês de tratamento

20 devido a diarreia. Contudo, ambos psoríase e sintomas de artrite melhoraram muito durante o tratamento de 1 mês e, portanto, o paciente pode ser considerado como tendo respondido.

Dos três pacientes restantes, um não mostrou qualquer melhora no estado da psoríase quando o paciente completou 1 mês após o tratamento,

25 considerando-se que os dois pacientes restantes haviam completado apenas suas visitas de linha de base.

TABELA 1 – DADOS DO SUMÁRIO

Iniciais do paciente	Sexo	Data de nascimento	Idade (anos)	Diagnóstico	Duração da psoríase	Resultados	Resposta
MP	M	24/05/1952	47	Artrite psoriática	Desconhecida	Após três meses de tratamento com Diacereina, a psoríase diminuiu significativamente em extensão e gravidade. A psoríase também melhorou. Após 4 meses de tratamento, uma psoríase leve (eritema = leve) foi encontrada na parte anterior do couro cabeludo. Um eritema leve e descamação moderada observadas na parte posterior do couro cabeludo. Isto praticamente desapareceu do joelho e cotovelo esquerdo. Após 5 meses de tratamento, uma psoríase leve estava presente na parte anterior do couro cabeludo (eritema = leve). A parte posterior do couro cabeludo mostrou eritema leve e descamação. O cotovelo esquerdo mostrou apenas uma leve infiltração.	Positiva

						Nenhum efeito adverso foi observado.	
EM	M	26/02/59	41	Artrite psoriática	21 anos	Após dois meses de tratamento com Diacereina, a psoríase desapareceu. Cerca de 1 mês após, a psoríase reapareceu nos membros inferiores e couro cabeludo (uma gravidade menor do que na linha de base). Na próxima visita, um mês depois, o paciente tinha o mesmo estado de psoríase que o da visita anterior. Nenhum evento adverso foi observado	Positiva
FB	M	30/11/1930	69	Artrite psoriática	5 anos	Psoríase branda a moderada nos pulsos, cotovelos, couro cabeludo, glúteos e coxa direita. Após 1 mês de tratamento com Diacereina, a psoríase melhorou de moderada para branda. Após um mês a mais de tratamento, a gravidade da psoríase foi julgada como sendo branda. Nenhum efeito adverso foi reportado	Positiva
OB	M	19/11/1949	50	Artrite psoriática	5 anos	Na linha de base, a psoríase era moderada no	Positiva

						couro cabeludo. Após 1 mês de tratamento com Diacereina, a gravidade da psoríase melhorou de moderada para leve. O paciente interrompeu o tratamento com Diacereina devido a diarreia. Contudo, o paciente mostrou melhora na psoríase e artrite em um mês.	
AA	M	03/02/1925	75	Artrite psoriática	6 meses	Na linha de base, a psoríase atingiu 20% do couro cabeludo. Eritema moderado e infiltração, descamação branda. Área da virilha e região anal também afetadas com eritema moderado e infiltração, descamação. O paciente reportou que ele havia parado o tratamento com Diacereina após 4 semanas, porque seus sintomas haviam desaparecido. Contudo, sua psoríase retornou 3 semanas mais tarde de forma branda nas mesmas áreas mencionadas acima.	Positiva

						O médico recomendou novo tratamento com Diacereina	
IB	M	05/02/1935	65	Artrite psoriática	12 anos	Na linha de base, a gravidade da psoríase era branda a moderada no couro cabeludo, glúteo direito e região anterior de ambas as pernas. Após 1 mês de tratamento com Diacereina, a gravidade diminuiu. Após outro mês de tratamento, nenhuma outra descamação foi observada. Apenas uma infiltração branda foi observada nas áreas afetadas	Positiva
AL	M	07/01/1927	73	Artrite psoriática	52 anos	Na linha de base, a psoríase era de branda a moderada no couro cabeludo, cotovelos e joelhos. As mãos mostraram onicopatía. Couro cabeludo: 10% da área afetada. Eritema moderado e infiltração, descamação leve. Cotovelos: < 30% da área afetada. Eritema moderado e infiltração, descamação. Cotovelos: < 30% da área afetada. Eritema	Negativo, uma vez que o período de tratamento foi de apenas 1 mês



						moderado e infiltração, descamação. Após 1 mês de tratamento com Diacereina, o estado da psoríase não alterou. Nenhum efeito adverso observado.	
IM	F	20/06/1929	70	Psoriática	10 anos	Na linha de base, a gravidade da psoríase era branda a base moderada no couro cabeludo, coxa direita e área sacral. Couro cabeludo: 10% da área afetada. Eritema moderado e infiltração, descamação branda. Coxa direita: 10% da área afetada. Eritema moderado e infiltração, descamação branda. Área sacral: eritema moderado e infiltração, descamação	Apenas visita de linha de base
AB	F	06/08/1947	53	Artrite psoriática	2 anos	Na linha de base, o paciente apresentou oncopatia psoriática	
SI	M	26/10/1970	29	Artrite psoriática	6 anos	Na linha de base, o paciente apresentava psoríase branda no couro cabeludo	

nb
A

TABELA 2 – DADOS INDIVIDUAIS

Iniciais do paciente	Data de nascimento	Idade (anos)	Verificações
MP (homem)	24/05/1952	47	Diagnóstico: PsA Moderada: 1ª visita em março de 2000: O paciente apresentava psoríase no couro cabeludo, cotovelos e joelho direito desde junho de 2000 AH 20%; EH 2: IH: 2 DH: 2 AU 30%; EU 2: IU:2 DU:2 AL 20%; EL 2: IL: 2 DL:2 Classificação PASI = 9,6 Artrite: várias juntas (desde dezembro de 1999) com intumescimento. Dores no VAS = 60 mm
			2ª visita em 06/06/2000: A psoríase diminuiu significativamente em extensão e gravidade. <u>Couro cabeludo:</u> AH 10%; (Anterior) EH 1: IH:1 DH:1 (Posterior) EH 2: IH:2 DH:2 <u>Cotovelos:</u> (Esq. Sup.ext.) EU1: IU:1 DU:1 (Dir.+esq. Dobras ext.)EU 2: IU:2 DU:2 Joelho direito EL 1: IL:1 DL:1 Classificação PASI = 6,6 Dores e intumescimento nas juntas não mostraram nenhuma melhora. Dor no VAS = 50 mm.
			3ª visita – 03/07/2000: A psoríase melhorou um pouco. Eritema leve e descamação moderada foram observados na parte posterior do couro cabeludo. Ela melhorou nos joelhos e cotovelo esquerdo. <u>Couro cabeludo:</u> (Anterior) EH 0: IH:0 DH:0 (Posterior) EH 2: IH:2 DH:2 <u>Cotovelos:</u> (Esq. Sup.ext.) EU 0: IU:1 DU:0 (Dir.+esq. Dobras ext.) EU 2: IU:2 DU:2 <u>Joelho direito:</u> EL 0: IL:1 DL:0 Classificação PASI = 5,0 O intumescimento em todas as juntas diminuiu. Dor no VAS = 40 mm.
			4ª visita 18/08/2000: Parte posterior do couro cabeludo mostrou leve eritema e descamação. Cotovelo esquerdo mostrou apenas leve infiltração. <u>Couro cabeludo:</u> (Anterior) EH 0: IH:0 DH:0 (Posterior) EH 1: IH:1 DH:1 <u>Cotovelo:</u> (Esquerdo) EU 0: IU:1 DU:0 Classificação PASI = 0,9

98

			Para artropatia, apenas dor ocasional na junta MTF
EM (homem)	26/02/1959	42	Diagnóstico: PsA Branda a Moderada Primeira Visita: 17/04/2000 Psoríase (Desde 1979). Membros Inferiores, Glúteo Direito, Cotovelos E Couro Cabeludo Afetados. AH < 10%; EH 1: IH:1 DH:1 AU 30%; EU 2: IU:2 DU:1 AL 30%; EL 1: IL:2 DL:1 Artrite: joelho direito com intumescimento (Ritchie 3) e dor no VAS = 50 mm.
			2ª visita: 20/06/2000: Após dois meses de tratamento, a psoríase desapareceu em junho.
			3ª visita: 19/07/2000: A psoríase reapareceu nos membros inferiores e no couro cabeludo (com uma gravide menor do que na linha de base) AH 10%; EH 1: IH:1 DH:1 AL 30%; EL 1: IL:1 DL:1 Classificação PASI = 3,9 Artrite: joelho direito com intumescimento (Ritchie 3) e dor no VAS = 50 mm
			4ª visita 29/08/2000: Estado da psoríase como em 19/07/2000. Joelho direito não estava intumescido (Ritchie 0) e não havia dor (VAS = 1 cm)
FB (homem)	30/11/1930	69	Diagnóstico = artrite psoriática Primeira visita = 22/06/2000. Psoríase: Desde 1995. Branda a moderada nos pulsos, cotovelos, couro cabeludo, glúteos e coxa direita. AH < 10%; EH 2: IH:2 DH:1 AL < 30%; EU 2: IU:2 DU:2 AL < 30%; EL 2: IL:2 DL:1 Classificação PASI = 6,9 Artrite: desde dezembro de 1999. Pulsos direito e esquerdo, (Ritchie 2). Extensão dos dedos do pé direito (inchado). Dor no VAS = 80 mm
			2ª visita: 20/07/2000 Psoríase melhorou de moderada para leve. EH 1: IH:2 DH:1 EU 1: IU:1 DU:1 EL 1: IL:1 DL:1 Classificação PASI = 6,9 Artrite: a inchação dos dedos do pé direito desapareceu. Pulso dx: melhorou de Ritchie 2 para 1. Pulso sx: melhorou de Ritchie 2 para 0 Dor leve na junta IFP
			3ª visita: 24/08/2000 Psoríase melhorou para branda EH 1: IH:1 DH:1 EU 1: IU:1 DU:1 EL 1: IL:1 DL:1 Classificação PASI = 3,9

			Artrite: Pulso dx: melhorou de Ritchie 1 para 0. Pulso sx: Ritchie 0 Dor na junta IFP desapareceu Enrijecimento de manhã = 30 minutos
OB (homem)	19/11/1949	50	Diagnóstico = artrite psoriática Primeira visita: 16/06/2000. Psoríase: Desde 1995. Moderada no couro cabeludo. AH 10%; EH 2: IH:2 DH:2 Classificação PASI = 0,6 Artrite: Segundo MCF, dx, Ritchie 2. Dor no VAS = 20 mm
			2ª visita: 20/07/2000 A gravidade da psoríase melhorou de moderada para leve. AH 10%; EH 1: IH:1 DH:1 Artrite: Segundo MCF, dx, melhorou de Ritchie 1 para Ritchie 0. O paciente interrompeu o tratamento com Diacereina devido à diarreia. Contudo o paciente mostrou melhora da psoríase e artrite em um mês.
AA (homem)	03/02/1925	75	Diagnóstico = artrite psoriática Primeira visita: 08/06/2000. Psoríase: desde janeiro de 2000. O couro cabeludo, área sob o queixo, área da virilha e região anal afetados. <u>Couro cabeludo:</u> AH 20%; EH 2: IH:2 DH:2 <u>Área sob o queixo:</u> EH 2: IU:2 DU:2 <u>Área da virilha e região anal:</u> EL 2: IL:2 DL:2 Classificação PASI = 4,8 Artrite: TMX sx (Ritchie 1) Junta Tibiotarsal sx (Ritchie 2) inchada Ombro sx (Ritchie 1) Dor no VAS = 40 mm
			2ª visita: 18/08/2000 O paciente reportou que havia parado com o tratamento com Diacereina em meados de julho, uma vez que os sintomas haviam desaparecido. Mais tarde sua psoríase retornou em uma forma branda nas mesmas áreas mencionadas acima. <u>Psoríase:</u> E1 I1 D1 Classificação PASI = 2,4 Artrite: TMX sx melhorou de Ritchie 1 para 0. Junta Tibiotarsal sx: melhorou de Ritchie 2 para 0. Ombro sx: melhorou de Ritchie 1 para 0 O médico propôs novamente o tratamento com Diacereina.

IB (homem)	05/02/1935	65	Diagnóstico = artrite psoriática Primeira visita: 08/06/2000. Psoríase: desde 1988 <u>Couro cabeludo:</u> AH 10%; EH 2: IH:2 DH:2 <u>Glúteo direito:</u> A 30%; E 2: I:2 DU:2 <u>Região anterior bilateral das pernas:</u> AL 30% EL 2: IL:2 DL:2 Classificação PASI = 13,6 Artrite: desde 1982 Ombro sx: Ritchie 1 Quadril sx: Ritchie 2 TMC dx: Ritchie 1 Dor no VAS = 50 mm
			Segunda visita: 13/07/2000. Psoríase: A gravidade da psoríase melhorou após um mês de tratamento. <u>Couro cabeludo:</u> AH 10%; EH 1: IH:2 DH:1 <u>Glúteo direito:</u> A 30%; E 1: I:1 D:1 <u>Região anterior bilateral das pernas:</u> AL 30% EL 1: IL:1 DL:1 Classificação PASI = 6,7 Artrite: desde 1982 Ombro sx: inalterado Quadril sx: inalterado TMC dx: melhorou de Ritchie 1 para 0 Dor no VAS = 50 mm
			Terceira visita: 30/08/2000. Psoríase: O estado psoriático melhorou significativamente após 2 meses de tratamento. Nenhum eritema ou descamação foi observado nas regiões afetadas. Apenas uma branda infiltração presente. <u>Couro cabeludo:</u> EH 0: IH:1 DH:0 <u>Glúteo direito:</u> E 0: I:1 D:0 <u>Região anterior bilateral das pernas:</u> EL 0: IL:1 DL:0 Classificação PASI = 2,2 Artrite: Ombro sx: inalterado Quadril sx: inalterado TMC dx: melhorou de Ritchie 1 para 0 Dor no VAS = 50 mm
AL (homem)	17/01/1927	73	Diagnóstico = artrite psoriática Primeira visita: 12/06/2000 Psoríase: desde 1948 <u>Mãos:</u> Onicopatía <u>Couro cabeludo:</u>

			AH 10%; EH 2: IH:2 DH:1 <u>Cotovelos:</u> EU 2: IU 2: DU:2 AU <30%; <u>Joelhos:</u> AL 30%; EL 2: IL:2 DL:2 Classificação PASI = 10,1 Artrite: Desde fevereiro de 2000 Dor bilateral no joelho (Ritchie 1) Junta tibiotarsal dx (Ritchie 2) Dor no VAS = 60 mm
			Segunda visita: 14/07/2000 Psoríase: estado inalterado Artrite: nenhuma dor até 2 dias antes da segunda visita. Então teve dor no joelho (bilateral) (Ritchie 1). Dor no VAS = 50 mm
IM (mulher)	20/06/1929	70	Diagnóstico = artrite psoriática Primeira visita = 07/06/2000 – Psoríase: desde 1990 <u>Couro cabeludo:</u> AH 10%; EH 2: IH:2 DH:2 <u>Coxa direita:</u> A 10%; EU 2: IU :2 DU:2 <u>Área sacral:</u> E 2: I :2 D :2 Classificação PASI = 4,8 Artrite: desde 1990 Coluna cervical: Ritchie 2 IFP 3º dedo dx mão (Ritchie 2) levemente inchado I e II MCF sx mão (Ritchie 1) sub-bursal Dor no VAS = 50 mm
AB (mulher)	06/08/47	53	Diagnóstico = artrite psoriática Primeira visita: 31/08/2000 – Oncopatia psoriática: mãos desde 1998 Artrite: desde 1995. Pulso direito, mão esquerda e mão direita, junta tibia-tarsal direita todos fragilizados e com muita dor (Ritchie 2-3) Dor no VAS = 70 mm
SI (homem)	26/10/70	29	Diagnóstico = artrite psoriática Primeira visita = 28/08/2000 – Psoríase desde 1994 <u>Couro cabeludo:</u> AH 20%; EH 2: IH:2 DH:2 Classificação PASI = 1,2 Artropatia: (desde 1996) IFP das mãos (Ritchie 1) Ombro direito (Ritchie 1) Tendinite no pé direito (média) Dor = 50 mm no VAS Rigidez de manhã = 90 minutos

Conclusões:

Dos sete pacientes (incluindo o paciente que saiu) que tomaram Diacereina, por um mês ou mais, todos (100%) responderam ao tratamento.



O único efeito adverso reportado foi a diarreia em um paciente, que fez com que o mesmo deixasse o estudo.

P.10.107493

Considerando-se os resultados acima, a diacereina mostrou ser surpreendentemente eficaz no tratamento da psoríase e doenças associadas.

REIVINDICAÇÕES

1 - Uso da diacereína ou um derivado farmaceuticamente aceitável da mesma, **caracterizado pelo** grupo ácido de diacereína estar na forma de um sal ou um éster, para fabricar uma composição farmacêutica em uma forma
5 aceitável para administração oral para o tratamento de psoríase e doenças associadas à mesma.

2 - Uso de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado por** ser para a fabricação de uma composição farmacêutica para o tratamento de psoríase.

3 - Uso de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado por** ser
10 para a fabricação de uma composição farmacêutica para o tratamento de psoríase e artrite psoriática.

4 – Uso de acordo com uma das reivindicações 1 a 3, **caracterizado por** ser para a fabricação de uma composição farmacêutica para o tratamento de psoríase.

15 5 – Uso de acordo com uma das reivindicações 1 a 3, **caracterizado por** ser para a fabricação de uma composição farmacêutica para o tratamento de psoríase e artrite psoriática.

6 - Uso de acordo com uma das reivindicações 1 a 5, **caracterizado pela** composição farmacêutica compreender uma dosagem correspondendo a
20 uma administração diária oral de 30-200 mg de diacereína.

7 - Uso de acordo com a reivindicação 6, **caracterizado pela** dosagem ser de 100 mg diariamente, em ao menos duas administrações.

104

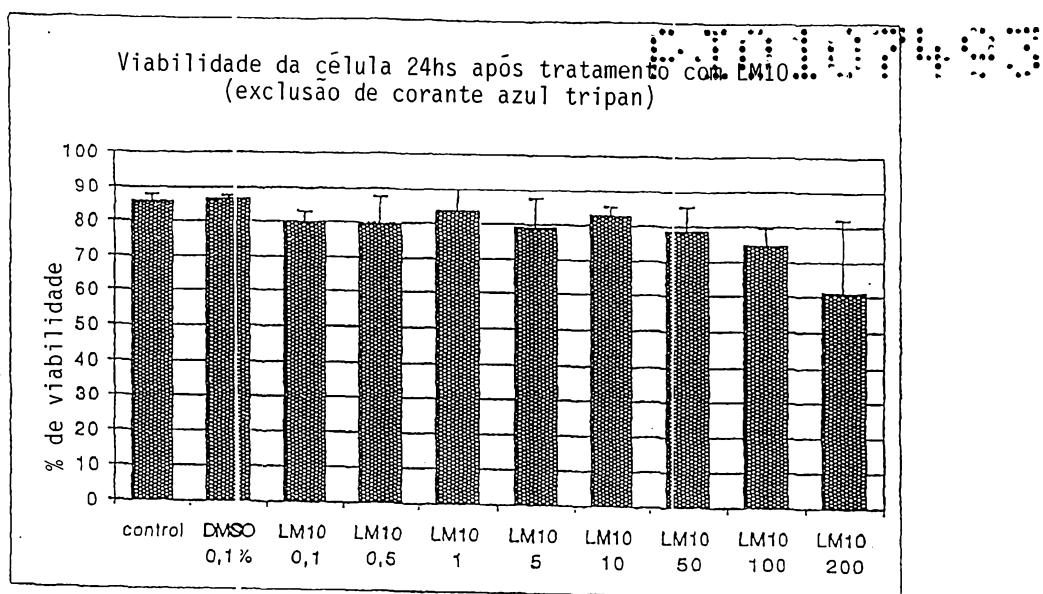


Fig 1 A

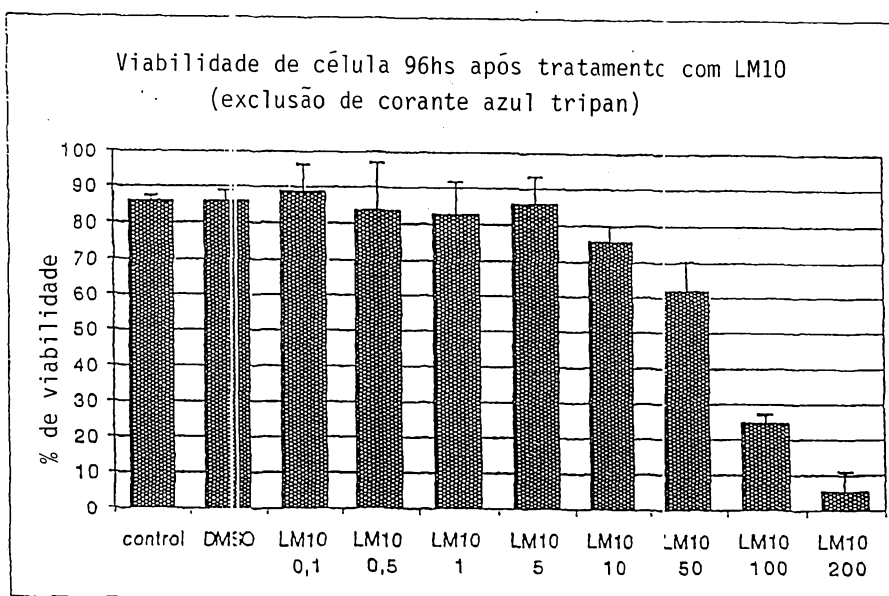


Fig 1 B

10/10

P10107493

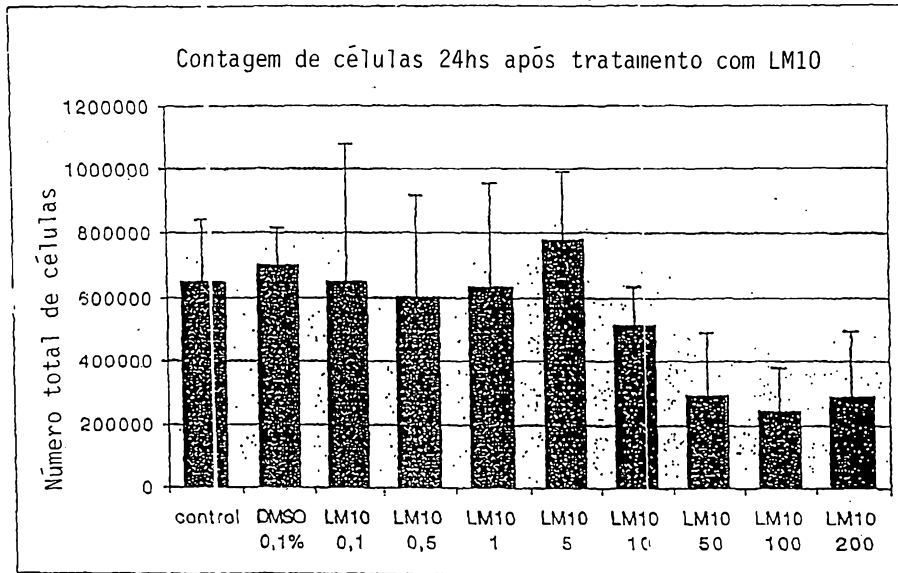


Fig 2 A

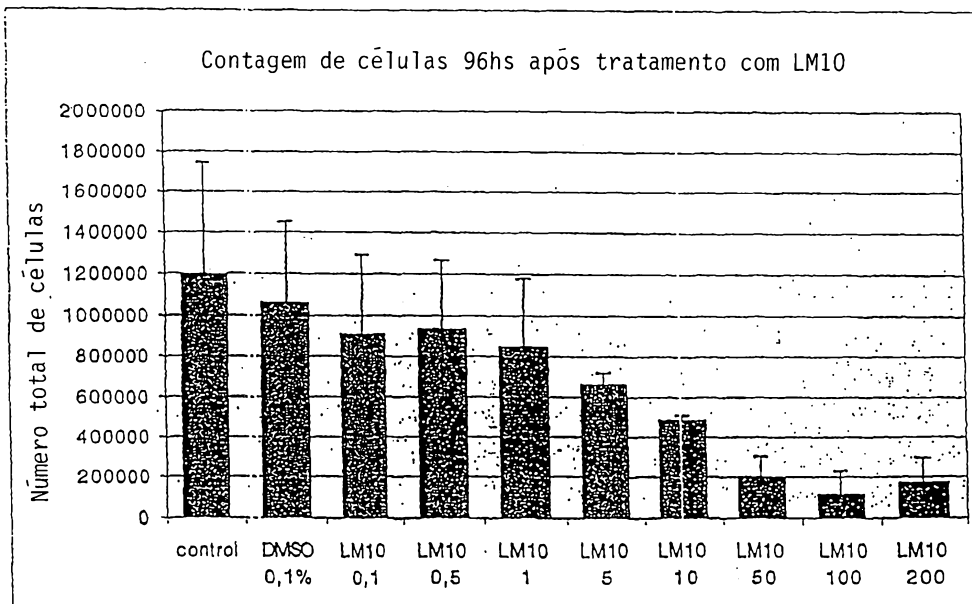


Fig 2 B

P.10107493

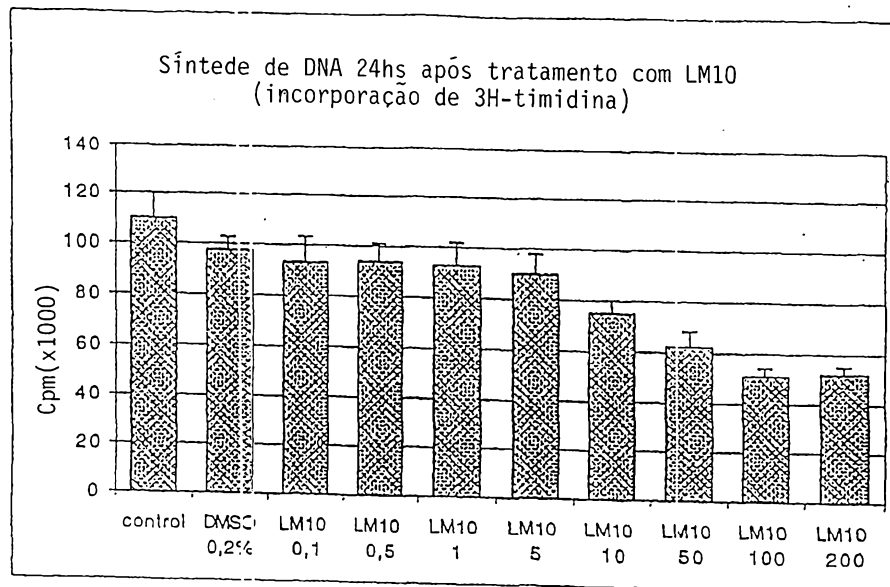


Fig 3 A

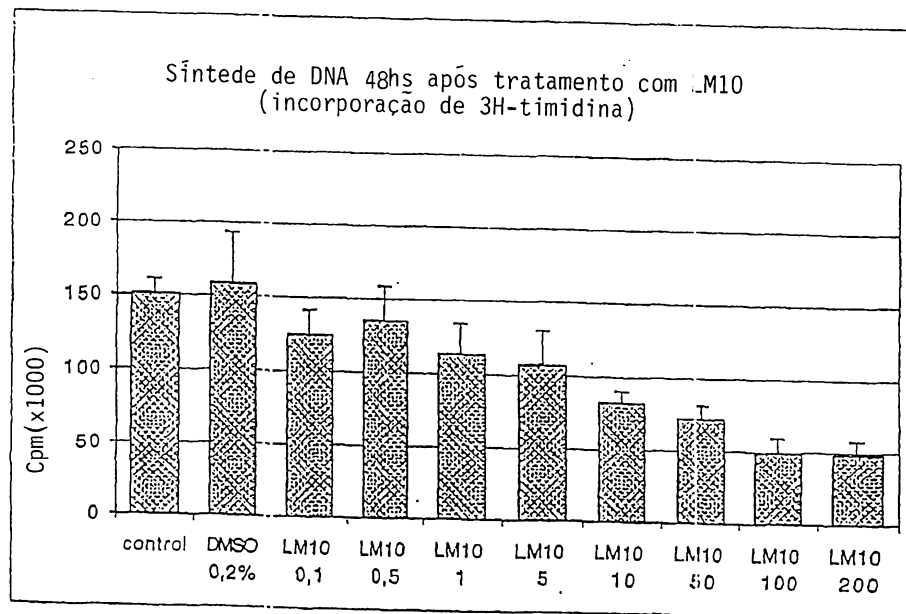


Fig 3 B

10/8/93

P.101074.93

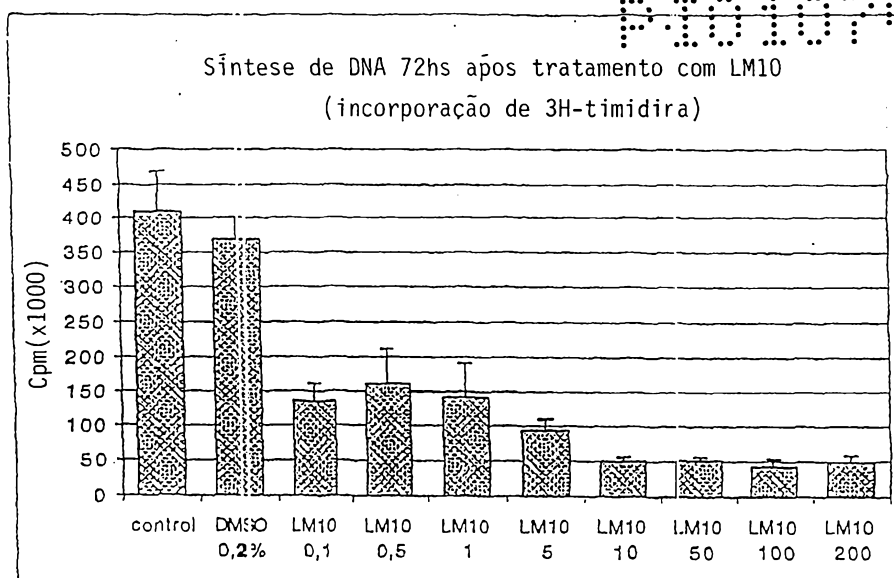


Fig 3 C

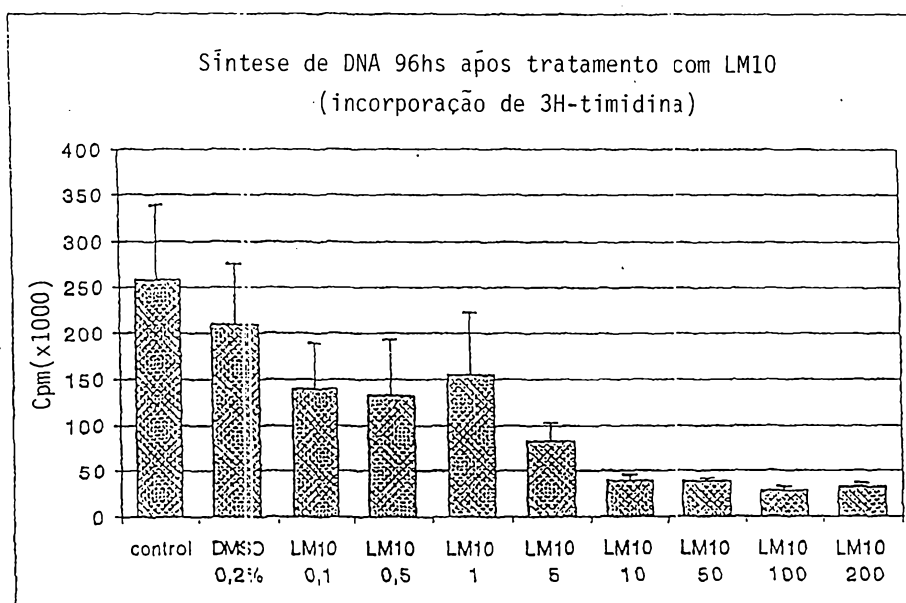


Fig 3 D

108
27

P.10107493

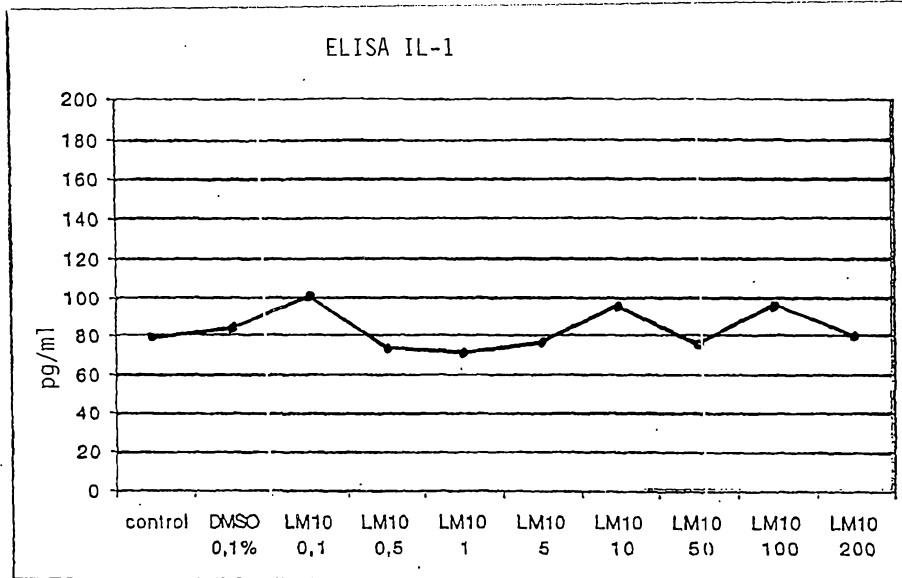


Fig 4 A

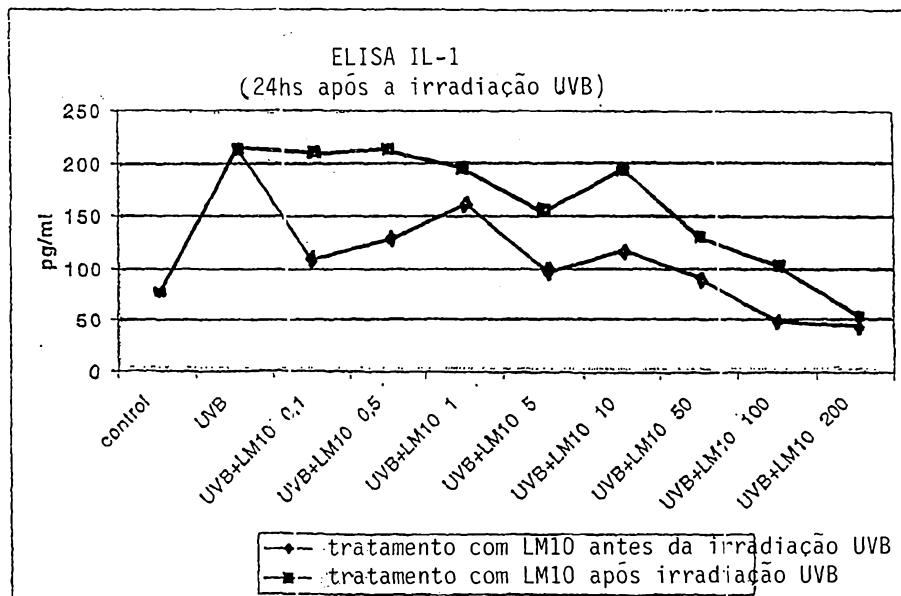


Fig 4 B

109
2

P.10107493

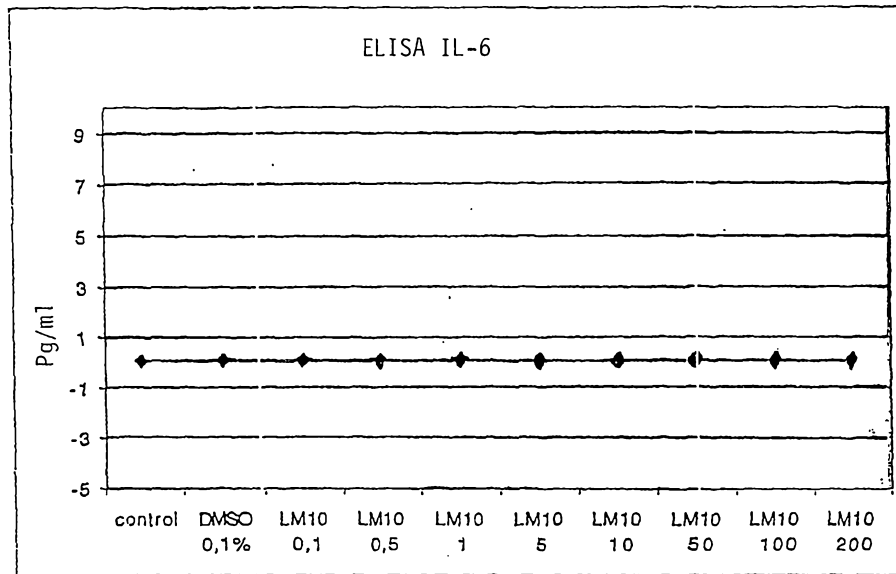


Fig 5 A

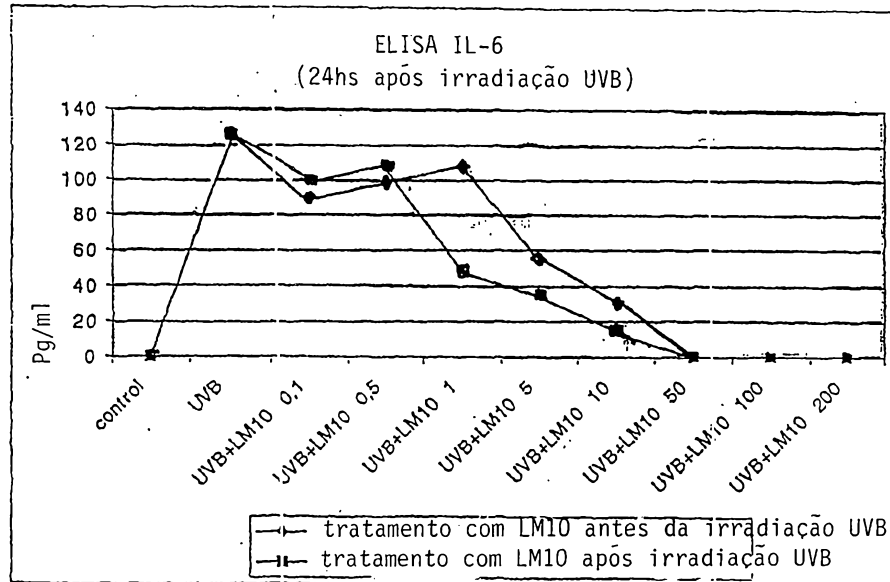


Fig 5 B

SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

MAD

P.10107493

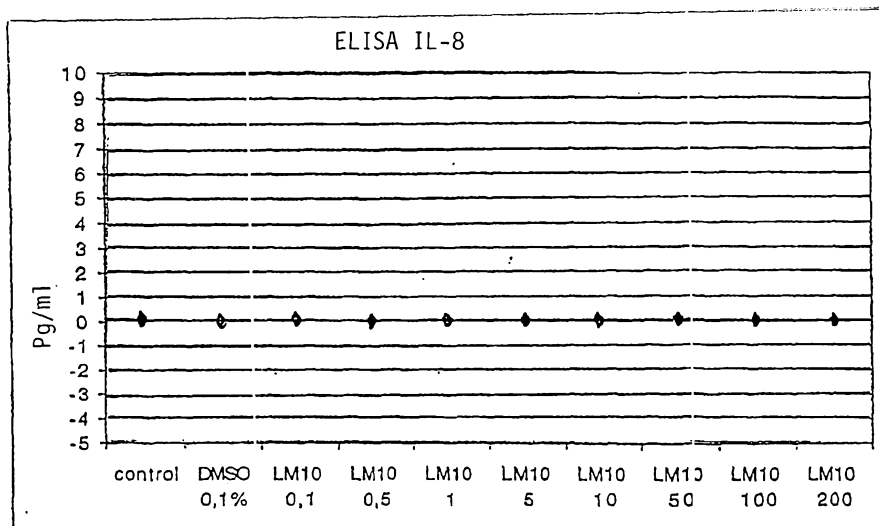


Fig 6 A

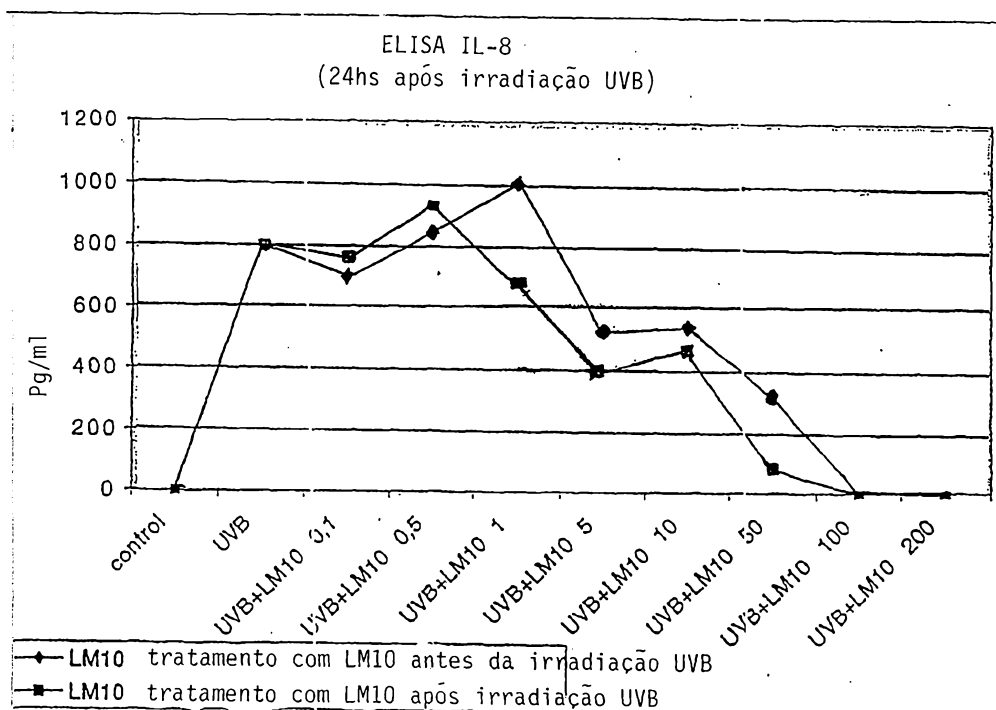


Fig 6 B

MA
R

P.10107493

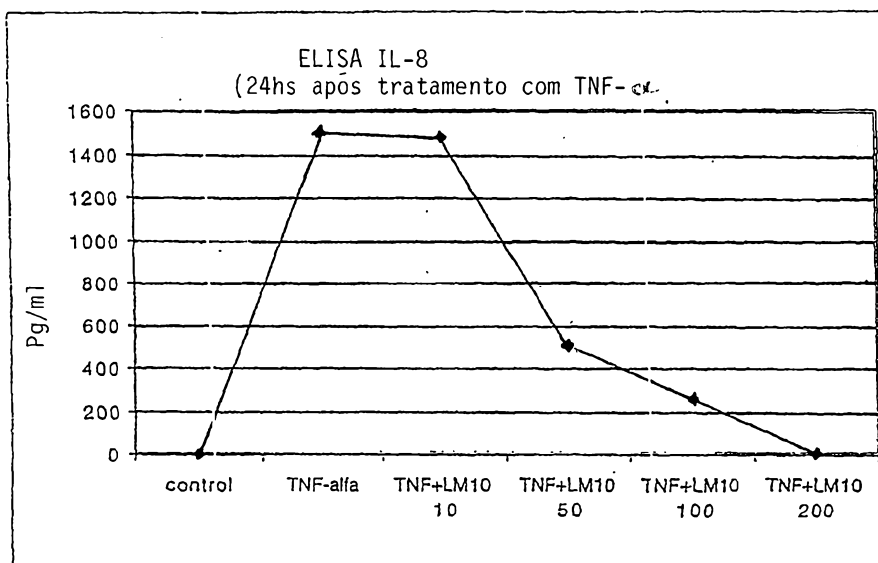


Fig 6 C

M2
87

P.10.1074.93

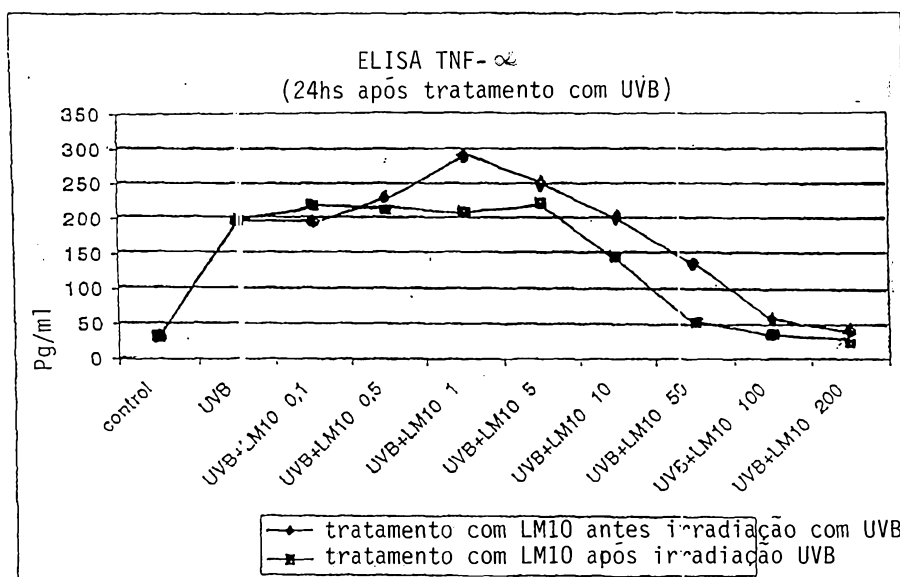


Fig 7

113
27

RESUMO

Patente de Invenção para "SUBSTÂNCIAS PARA USO NO

07107493

TRATAMENTO DE PSORÍASE"

- 5 É revelado o uso de diacereína ou um derivado farmacêuticamente aceitável da mesma para fabricação de uma composição farmacêutica para o tratamento de psoríase ou doenças associadas à mesma, tais como, artrite psoriática.