

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 382 026**

51 Int. Cl.:
A61K 9/107 (2006.01)
A61K 9/48 (2006.01)
A61K 47/44 (2006.01)
A61K 31/222 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **08807835 .7**
96 Fecha de presentación: **27.09.2008**
97 Número de publicación de la solicitud: **2207531**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **21.07.2010**

54 Título: **Composiciones farmacéuticas autoemulsionantes de reína o diacereína**

30 Prioridad:
27.09.2007 IN MU18952007
24.03.2008 IN MU05762008
26.05.2008 IN MU11152008

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
04.06.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
04.06.2012

73 Titular/es:
WOCKHARDT LIMITED
D-4 MIDC INDUSTRIAL AREA CHIKALTHANA
431210 AURANGABAD, IN

72 Inventor/es:
NAKHAT, PREMCHAND;
MANDAOGADE, PRASHANT;
JAIN, GIRISH KUMAR y
TALWAR, MUNISH

74 Agente/Representante:
Zuazo Araluze, Alexander

ES 2 382 026 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

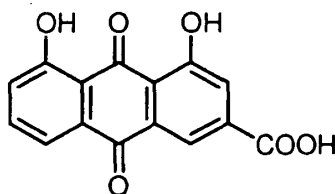
Composiciones farmacéuticas autoemulsionantes de reína o diacereína.

5 Campo de la invención

La invención se refiere a composiciones basadas en un sistema de administración de fármacos autoemulsionante de reína o diacereína, o sales o ésteres o profármacos de las mismas que son bioequivalentes a una formulación de 50 mg de diacereína comercializada con el nombre comercial Art 50[®]. Las composiciones no presentan variabilidad en condiciones de estado de alimentación y de ayuno. Las composiciones también dan como resultado una reducción significativa de efectos secundarios tales como, efectos de heces blandas en comparación con Art 50[®]. La invención también se refiere a métodos para preparar tales composiciones.

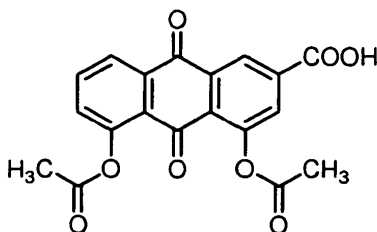
15 Antecedentes de la invención

Químicamente, la reína es ácido 9,10-dihidro-4,5-dihidroxi-9,10-dioxo-2-antraceno-carboxílico que tiene una estructura de fórmula I y la diacereína es ácido 4,5-bis(acetiloxi)-9,10-dihidro-4,5-dihidroxi-9,10-dioxo-2-antraceno-carboxílico que tiene una estructura de fórmula II. La diacereína se usa ampliamente en el tratamiento de osteoartritis y tiene un modo de acción único que la diferencia de los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y otras formas convencionales de terapia farmacológica.



Fórmula I

25



Fórmula II

30 La diacereína es prácticamente insoluble en disolventes tales como agua, alcoholes, acetona, diclorometano y cloroformo, que se usan generalmente en preparaciones farmacéuticas. Aunque la diacereína puede administrarse por vía oral, sin embargo no puede absorberse completamente por el tracto digestivo, y esta absorción incompleta puede dar como resultado efectos secundarios indeseables tales como, heces blandas.

35 Con el fin de superar estos problemas, se han propuesto en la bibliografía diversos derivados, composiciones farmacéuticas y formas galénicas específicas. Por ejemplo, la patente europea EP 243.968 da a conocer una sal de potasio de diacereína, que es soluble en agua y puede usarse en la preparación de composiciones para administración parenteral.

40 La patente europea n.º EP904060 da a conocer composiciones farmacéuticas de reína o diacereína, en las que se micronizan conjuntamente reína o diacereína con laurilsulfato de sodio.

Las patentes europeas n.ºs EP263083; 264989 y 446753 dan a conocer composiciones de liberación controlada o liberación retardada como una multiplicidad de microgránulos recubiertos con fármaco y membrana de recubrimiento o gránulos de fármaco recubiertos con polímeros o partículas poliméricas de carga de polímero reticulado hinchable en agua con fármaco.

Las patentes estadounidenses n.ºs 5.225.192 y 5.569.469 describen diferentes medicamentos escasamente solubles soportados sobre partículas poliméricas de polímero reticulado hinchable en agua con fármaco.

50

La patente estadounidense n.º 5.952.383 y patente europea n.º EP 862423B1 proporcionan composiciones farmacéuticas de diacereína, reina y sus sales junto con sistemas de soporte líquido como aceites, agentes de suspensión, agentes de homogeneización y otros excipientes.

Se sabe que cuando se administra por vía oral una formulación de 50 mg de diacereína comercializada actualmente con el nombre comercial Art 50[®] en condiciones de ayuno, debido al rápido vaciado gástrico, la mayor parte de la diacereína permanece sin absorber y la diacereína sin absorber se convierte en reina antes de llegar al colon. En el sitio del colon, la reina se degrada a reina-9-antrona que provoca un efecto significativo de heces blandas. Este efecto de heces blandas se observa en aproximadamente el 50% de los pacientes después de las primeras dosis de Art 50[®]. De hecho, se espera que aproximadamente el 30-40% del efecto de heces blandas debido a la propiedad farmacocinética inherente de la diacereína, es decir, la diacereína experimenta circulación enterohepática, en la que la reina se conjuga en el hígado para formar glucurónido de reina, el que al llegar al colon se convierte en reina-9-antrona y así provoca el efecto de heces blandas.

Por otro lado, cuando se administra Art 50[®] en condiciones de alimentación, se retarda el vaciado gástrico en presencia de alimentos. El tiempo de residencia más largo en la parte superior del tracto gastrointestinal acompañado de fluidos gástricos provoca un aumento de la absorción de diacereína. Este aumento en la absorción es de hasta el 25%, lo que conduce a que llegue una cantidad de diacereína sin absorber comparativamente menor al colon y así una reducción en las heces blandas. Sin embargo, esta reducción en las heces blandas no es significativa. Se observó también que cuando se administra la formulación de diacereína descrita en el documento EP 904060 que comprende diacereína micronizada conjuntamente con laurilsulfato de sodio, da como resultado una reducción de sólo aproximadamente el 18% en las heces blandas, lo que no es significativo. Esta reducción en las heces blandas no se debe a la reducción de la dosis sino que está relacionado con el aumento de absorción de la diacereína que conduce a que llegue una cantidad de diacereína sin absorber mucho menor al colon. La formulación de diacereína descrita en el documento EP 904060 también presenta una variación drástica tanto en condiciones de alimentación como de ayuno. Así, las formulaciones de la técnica anterior son discriminatorias con respecto tanto a las condiciones de ayuno como de alimentación. Adicionalmente, las formulaciones de la técnica anterior también se ven eclipsadas por un efecto indeseable de heces blandas.

Debido al efecto de heces blandas, las formulaciones de la técnica anterior (Art 50[®] y Art 40) se administran inicialmente una vez al día durante aproximadamente dos meses, de modo que el tracto gastrointestinal del paciente se aclimate al efecto secundario de la diacereína. Después de eso, el régimen de dosificación se programa para dos veces al día tanto para Art 50[®] como para Art 40. Aunque, este ajuste del régimen de dosificación mejora el cumplimiento del paciente en cierta medida, sin embargo no hay ninguna reducción de los efectos secundarios. Todavía existe la necesidad para desarrollar nuevas formulaciones o composiciones que sea probable que logren una elevada tasa y extensión de absorción de diacereína que conduce a una biodisponibilidad mejorada y al mismo tiempo muestra una reducción significativa de los efectos secundarios tales como, heces blandas.

A pesar de los intentos en la técnica anterior, descritos anteriormente, los inventores no son conscientes de intentos satisfactorios para mejorar la absorción de diacereína y una reducción significativa de las heces blandas. Tal como se describió anteriormente, los inventores han descubierto sorprendentemente que las composiciones de la invención dan como resultado una mayor tasa y extensión de absorción desde el tracto gastrointestinal y una reducción significativa (al menos del 25%) de las heces blandas. Los inventores también han descubierto sorprendentemente que las composiciones pueden administrarse con o sin alimentos sin afectar la tasa y extensión de absorción. Los inventores han observado adicionalmente que no hay necesidad de micronizar conjuntamente la diacereína con algún tensioactivo para obtener una formulación, que es bioequivalente a la forma de dosificación oral sólida de 50 mg de diacereína disponible comercialmente (Art 50[®]).

Por tanto, las composiciones de la invención, superan todos los problemas encontrados comúnmente ejemplificados en la técnica anterior. Cuando las composiciones de la invención se administran por vía oral, la diacereína se absorbe completamente en la parte superior del intestino y sigue habiendo diacereína sin absorber que llega al colon, dando como resultado una reducción significativa del efecto de heces blandas de desde aproximadamente el 60-70%. Además, las composiciones de la invención son bioequivalentes a la formulación de 50 mg de diacereína comercializada con actualmente el nombre comercial Art 50[®] mostrando que no hay variabilidad ya se administre en condiciones de alimentación o de ayuno.

Sumario de la invención

La invención se refiere a una composición farmacéutica que puede formar una emulsión en contacto con un entorno acuoso, que comprende un sistema de administración de fármacos autoemulsionante de reina o diacereína, o sales o ésteres o profármacos de las mismas en uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables, que comprende uno o más emulsionantes seleccionados del grupo que consiste en ésteres de polioxietilenglicerol de ácidos grasos, aceite de ricino polioxilado, ésteres de etilenglicol, ésteres de propilenglicol, ésteres de glicerilo de ácidos grasos, ésteres de poliglicerilo, etoxilatos de alcoholes grasos, copolímeros de bloque propoxilados etoxilados, ésteres de polietilenglicol de ácidos grasos, aceite de ricino polietoxilado, monocaprilato o caprato de glicerol, y uno o más polímeros farmacéuticamente aceptables, en la que el polímero farmacéuticamente aceptable se selecciona del grupo que consiste en polímeros celulósicos o sus derivados incluyendo hidroxipropilmetilcelulosa,

hidroximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, metilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, carboximetilcelulosa, copolímeros de poliacrilato/polialcohol, gomas, copolímeros de poliacrilato/poliacrilamida, polímeros de poli(alcohol vinílico), copolímeros acrílicos/metacrílicos, polímeros de carboxivinilo, galactomananos, polianhidridos, poliaminoácidos, polisacáridos.

5 En un aspecto general, se proporciona un sistema de administración de fármacos autoemulsionante que comprende reina o diacereína, o sales o ésteres o profármacos de las mismas en uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables.

10 En otro aspecto general, se proporciona una composición farmacéutica que comprende desde aproximadamente 20 mg hasta aproximadamente 45 mg de reina o diacereína, o sales o ésteres o profármacos de las mismas, no presentando la composición ninguna diferencia significativa en uno o ambos de la tasa y la extensión de absorción de la reina o diacereína en comparación con una formulación de 50 mg de diacereína comercializada con el nombre comercial Art 50[®], y siendo la composición un sistema de administración de fármacos autoemulsionante que
15 comprende uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables.

Las composiciones pueden tomarse con o sin alimentos.

20 Las realizaciones de las composiciones farmacéuticas pueden incluir una o más de las siguientes características. La composición farmacéutica puede incluir además uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. Por ejemplo, los excipientes farmacéuticamente aceptables pueden incluir uno o más de cargas, aglutinantes, lubricantes, edulcorantes, deslizantes, disgregantes, y similares.

25 En otro aspecto general, se proporciona un procedimiento para preparar una composición farmacéutica que comprende un sistema de administración de fármacos autoemulsionante de reina o diacereína, o sales o ésteres o profármacos de las mismas, comprendiendo el procedimiento mezclar reina o diacereína, o sales o ésteres o profármacos de las mismas con uno o más emulsionantes y/o aceites adecuados, opcionalmente con excipientes farmacéuticamente aceptables y convertir la mezcla en una forma de dosificación adecuada.

30 En otro aspecto general, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un sistema de administración de fármacos autoemulsionante sobresaturable de reina o diacereína, o sales o ésteres, o profármacos de las mismas en uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables, opcionalmente con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

35 La composición farmacéutica incluye uno o más polímeros farmacéuticamente aceptables.

En otro aspecto general, se proporciona un procedimiento para preparar una composición farmacéutica de reina o diacereína, o sales o ésteres o profármacos de las mismas, comprendiendo el procedimiento mezclar reina o diacereína, o sales o ésteres o profármacos de las mismas con uno o más emulsionantes y/o aceites adecuados,
40 con polímeros farmacéuticamente aceptables y convertir la mezcla en una forma de dosificación adecuada.

Las realizaciones de la composición farmacéutica pueden incluir una o más de las siguientes características. La composición farmacéutica puede incluir además uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. Por ejemplo, los excipientes farmacéuticamente aceptables pueden incluir uno o más de cargas, aglutinantes, lubricantes, edulcorantes, deslizantes, disgregantes, y similares.
45

Las composiciones farmacéuticas pueden administrarse a mamíferos por vía oral y pueden estar presentes en una forma líquida o semisólida y pueden llenarse además en cápsulas de gelatina dura, cápsulas de gelatina blanda o cápsulas de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC). La composición puede formar espontáneamente una emulsión en
50 contacto con un entorno acuoso, por ejemplo en el tracto gastrointestinal.

Los detalles de una o más realizaciones de las invenciones se exponen en la siguiente descripción. Otras características, objetos y ventajas de las invenciones resultarán evidentes a partir de la descripción y las reivindicaciones.
55

Descripción detallada de la invención

Los inventores han descubierto que cuando la diacereína se formula en un vehículo farmacéuticamente aceptable que incluye aceites y/o emulsionantes, forma una emulsión en contacto con un entorno acuoso, es decir, un sistema
60 de administración de fármacos autoemulsionante, da como resultado un aumento significativo en la solubilidad de diacereína y liberación de fármaco porcentual de diacereína en comparación con Art 50[®]. Art 50[®] libera aproximadamente el 14% de diacereína en 60 minutos, mientras que la composición farmacéutica de la invención libera más del 85% de diacereína en 30 minutos. Esto conduce a una mayor biodisponibilidad. El aumento de biodisponibilidad conduce además a una reducción significativa de los efectos secundarios, es decir, heces blandas.
65 La administración de la composición a un sujeto humano en un estado de ayuno es bioequivalente a la administración de la composición a un sujeto en estado de alimentación en particular, tal como se define mediante

las directrices de C_{max} , T_{max} y AUC proporcionadas por la Agencia de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (US FDA) y Agencia Europea de Medicamentos (EMA).

5 Aunque el sistema de administración de fármacos autoemulsionante es una técnica conocida, sin embargo es altamente difícil de predecir para qué fármacos funcionará. Existen otros factores diversos que varían de fármaco a fármaco e influyen en su biodisponibilidad como el pKa, perfil de solubilidad tanto en aceite como en agua, y aspectos de estabilidad en diferentes medios. La falta de disponibilidad de muchos productos en el mercado basados en esta técnica es indicativa de la imprevisibilidad y la selección de un fármaco con esta técnica.

10 Los presentes inventores han observado que el uso de la tecnología del sistema de administración de fármacos autoemulsionante (SEDDS, *self-emulsifying drug delivery system*) con otros fármacos insolubles en agua conocidos como irbesartán, aripiprazol, entacapona, no da como resultado ningún aumento significativo en la solubilidad o liberación porcentual de estos fármacos escasamente solubles.

15 Los ensayos llevados a cabo por los inventores han demostrado inesperadamente que la diacereína puede formularse eficazmente mediante el uso de la tecnología SEDDS, aunque la diacereína tiene una farmacocinética completamente diferente (absorción sólo desde la parte superior del intestino, circulación enterohepática, problema de heces blandas) y perfil fisicoquímico (pKa típico de 4,5, inestabilidad en condiciones ácidas y alcalinas).

20 Además, los inventores han descubierto que un nivel elevado de tensioactivo normalmente presente en el sistema de administración de fármacos autoemulsionante conduce a efectos secundarios gastrointestinales así como a una reducción en la concentración de fármaco libre y por tanto una tasa reducida de absorción intestinal. Los inventores han desarrollado ahora un sistema de administración de fármacos autoemulsionante sobresaturable (S-SEDDS) en un intento por reducir los efectos secundarios provocados por el tensioactivo y lograr una absorción rápida de fármacos escasamente solubles. Las composiciones S-SEDDS contienen un nivel de tensioactivo reducido en comparación con el sistema SEDDS convencional, lo que conduce así a efectos secundarios gastrointestinales reducidos. El sistema de administración de fármacos autoemulsionante sobresaturable incluye polímeros farmacéuticamente aceptables en un vehículo farmacéuticamente aceptable que comprende aceite y/o emulsionantes, que forma una emulsión en contacto con un entorno acuoso. Los polímeros impiden la precipitación del fármaco generando y manteniendo un estado sobresaturado *in vivo*. El sistema genera una disolución sobresaturada del fármaco cuando la composición se libera a partir de una forma de dosificación apropiada en un medio acuoso. Art 50[®] libera aproximadamente el 13% de diacereína en 120 minutos, mientras que la composición farmacéutica de la invención libera más del 60% de diacereína en 120 minutos. Esto conduce a un aumento de la biodisponibilidad. El aumento de biodisponibilidad conduce además a una reducción significativa de los efectos secundarios, es decir, heces blandas.

Los emulsionantes adecuados que pueden usarse incluyen uno o más de ésteres de polioxietilenglicerol de ácidos grasos, tales como Tagat; aceite de ricino polioxilado, ésteres de etilenglicol, tales como estearato y diestearato de glicol; ésteres de propilenglicol, tales como miristato de propilenglicol; ésteres de glicerilo de ácidos grasos, tales como estearatos y monoestearatos de glicerilo; ésteres de poliglicerilo, tales como 4-oleato de poliglicerilo; etoxilatos de alcoholes grasos, tales como emulsionantes tipo Brij; copolímeros de bloque propoxilados etoxilados, tales como poloxámeros; ésteres de polietilenglicol de ácidos grasos, tales como Labrafil, Labrafac y Labrasol; Cremophor; monocaprilato/caprato de glicerol, tal como Campmul CM 10; Gelucire, Capryol, Captex, Acconon, transcutol, triacetina, y similares.

45 En particular, puede usarse una mezcla de tensioactivo de alto HLB como Tween y un tensioactivo de bajo HLB como ésteres de polietilenglicol de ácidos grasos, tales como Labrafil, Labrafac y Labrasol. Los Tween pueden estar presentes en un intervalo de concentración de aproximadamente el 5% a aproximadamente el 50% p/p, por ejemplo desde aproximadamente el 10% hasta aproximadamente el 40% p/p. Los Labrafac, Labrafil o Labrasol pueden estar presentes en un intervalo de concentración de aproximadamente el 5% a aproximadamente el 70% p/p, por ejemplo desde aproximadamente el 7% hasta aproximadamente el 45% p/p.

Los aceites adecuados que pueden usarse incluyen uno o más de aceite Neobee; derivados de migliol (aceite de coco fraccionado), aceite de soja, aceite de almendras, aceite de oliva, aceite de cacahuete, otros ésteres de ácido graso de glicerol, triglicéridos de cadena media, y similares.

Los polímeros farmacéuticamente aceptables incluyen uno o más de polímeros celulósicos o sus derivados incluyendo hidroxipropilmetilcelulosa, hidroximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, metilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, carboximetilcelulosa, copolímeros de poli(acrilato/polialcohol), gomas, copolímeros de poli(acrilato/poliacrilamida), polímeros de poli(alcohol vinílico), copolímeros acrílicos/metacrílicos, polímeros de carboxivinilo, galactomananos, polianhídridos, poliaminoácidos, polisacáridos.

En una realización, la composición farmacéutica según la reivindicación 1 de la invención puede prepararse mezclando reína o diacereína, o sales o ésteres o profármacos de las mismas con uno o más emulsionantes y/o aceites adecuados, opcionalmente con excipientes farmacéuticamente aceptables y convirtiendo la mezcla en una forma de dosificación adecuada.

En otra realización, la composición farmacéutica según la reivindicación 1 de la invención puede prepararse mezclando diacereína o sales de las mismas con uno o más emulsionantes y/o aceites adecuados, con otros polímeros farmacéuticamente aceptables y convirtiendo la mezcla en una forma de dosificación adecuada.

5 Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden incluir además uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables seleccionados del grupo de cargas, lubricantes, edulcorantes, colores, disgregantes, tensioactivos y deslizantes.

10 La "composición farmacéutica" de la invención tal como se usa en el presente documento, está destinada para la administración oral a mamíferos y puede estar presente en forma de una forma líquida o semisólida, que puede además, llenarse en cápsulas de gelatina dura, cápsulas de gelatina blanda o cápsulas de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC).

15 La reína o diacereína o sales o ésteres o profármacos de las mismas pueden estar presentes en forma de un polvo, gránulos, microgránulos, perlas, microcomprimidos, minicomprimidos y cristales.

20 Se establece "bioequivalencia" mediante un intervalo de confianza (IC) del 90% de entre 0,80 y 1,25 tanto para C_{max} como para AUC según las directrices normativas de la USFDA, o un IC del 90% para AUC de entre 0,80 y 1,25 y un IC del 90% para C_{max} de entre 0,70 y 1,43 según las directrices normativas europeas (EMEA).

El término "intervalo de confianza" tal como se usa en el presente documento se refiere al significado literal conocido por un experto habitual en la técnica. El intervalo de confianza se refiere a un intervalo estadístico con una probabilidad especificada de que un parámetro dado se encuentre dentro del intervalo.

25 El término "covarianza" tal como se usa en el presente documento se refiere al significado literal conocido por un experto habitual en la técnica. Es una medida estadística de la varianza de dos variables aleatorias que se observan o se miden en el mismo periodo de tiempo medio. Esta medida es igual al producto de las desviaciones de los valores correspondientes de las dos variables con respecto a sus respectivas medias.

30 Los estudios de bioequivalencia se llevaron a cabo entre Art 50[®] (referencia) y composiciones de la invención (prueba) tanto en estado de alimentación como en estado de ayuno. Se monitorizó el estudio en cuanto a C_{max} , AUC, T_{max} logrados con los productos de prueba y el producto de referencia (Art 50[®]).

35 Las composiciones de la invención muestran un perfil farmacocinético caracterizado por una C_{max} de aproximadamente 3,15 a 6,0 $\mu\text{g/ml}$, T_{max} de aproximadamente 2,4 a 5,0 h, AUC_{0-t} de aproximadamente 16,4 a 40 $\mu\text{g.h/ml}$, AUC_{ϕ} de aproximadamente 16,7 a 40 $\mu\text{g.h/ml}$.

40 A un intervalo de confianza del 90%; los valores de área bajo la curva de concentración-tiempo (AUC_{0-t} y/o AUC_{ϕ}) y concentración plasmática máxima (C_{max}) de la composición de la invención se encuentran entre 0,70 y 1,70 en comparación con lo obtenido por una formulación de 50 mg de diacereína comercializada con el nombre comercial Art 50[®].

45 Las ventajas de las composiciones de la invención, incluyen, pero no se limitan a: (1) menor tamaño de forma de dosificación sólida; (2) menores dosis de fármaco requeridas para obtener el mismo efecto farmacológico; (3) aumento de biodisponibilidad; (4) perfiles farmacocinéticos sustancialmente similares de las composiciones de reína o diacereína, cuando se administran en el estado de alimentación frente al de ayuno; (5) bioequivalencia de las composiciones de diacereína cuando se administran en el estado de alimentación frente al de ayuno.

50 La composición farmacéutica de la invención puede incluir uno o más de otros agentes auxiliares conocidos en la técnica, como antioxidantes, colorantes, agentes aromatizantes, conservantes, y similares.

55 La invención se ilustra adicionalmente mediante los siguientes ejemplos que se proporcionan simplemente para ser a modo de ejemplo de la invención y no limitan el alcance de la invención. Determinadas modificaciones y equivalentes resultarán evidentes para los expertos en la técnica y se pretende que estén incluidos dentro del alcance de la invención.

Ejemplo comparativo 1

Tabla 1

N.º S.	Componentes	% p/p
1	Diacereína	11,26
2	Labrafil	7,15
3	Labrasol	38,5
4	Tween 80	40

Procedimiento: se mezcló la diacereína con Labrafil, Labrasol y Tween 80 durante algunos minutos. Se sonicó la mezcla así obtenida durante algunos minutos y se llenó en cápsulas de gelatina dura. Se aplicó una banda de gelatina a las cápsulas de gelatina dura llenas.

5

Tabla 2: Datos de disolución

Tiempo (min.)	% de fármaco liberado (Art 50 [®])	% de fármaco liberado (Ejemplo 1)
5	3	43
10	4	61
15	5	73
20	7	78
30	9	85
45	11	90
60	14	92

La tabla 2 proporciona los datos de disolución para cápsulas de diacereína preparadas según la fórmula facilitada en la tabla 1. Para la determinación de la tasa de liberación del fármaco, se usó el aparato tipo 2 de la USP (75 rpm) en el que se usó como medio 1000 ml de tampón fosfato pH 5,7 a 37°C ± 0,5°C.

10

Ejemplo comparativo 2**Tabla 3**

N.º S.	Componentes	% p/p
1	Diacereína	9,50
2	Labrafac	19,2
3	Labrasol	37,8
4	Tween 80	38

15 Procedimiento: se mezcló la diacereína con Labrafac, Labrasol y Tween 80 durante algunos minutos. Se sonicó la mezcla así obtenida durante algunos minutos y se llenó en cápsulas de gelatina dura. Se aplicó una banda de gelatina a las cápsulas de gelatina dura llenas.

Tabla 4: Datos de disolución

Tiempo (min.)	% de fármaco liberado (Art 50 [®])	% de fármaco liberado (Ejemplo 2)
5	3	39
10	4	64
15	5	75
20	7	80
30	9	87
45	11	92
60	14	97

20

La tabla 4 proporciona los datos de disolución para cápsulas de diacereína preparadas según la fórmula facilitada en la tabla 3. Para la determinación de la tasa de liberación del fármaco, se usó el aparato tipo 2 de la USP (75 rpm) en el que se usó como medio 1000 ml de tampón fosfato pH 5,7 a 37°C ± 0,5°C.

25 Ejemplo comparativo 3**Tabla 5**

N.º S.	Componentes	% p/p
1	Diacereína	11,90
2	Triacetina	20,0
3	Labrasol	38,3
4	Tween 80	38,0

30 Procedimiento: se mezcló la diacereína con triacetina, Labrasol y Tween 80 durante algunos minutos. Se sonicó la mezcla así obtenida durante algunos minutos y se llenó en cápsulas de gelatina dura. Se aplicó una banda de gelatina a las cápsulas de gelatina dura llenas.

Tabla 6: Datos de disolución

Tiempo (min.)	% de fármaco liberado (Art 50 [®])	% de fármaco liberado (Ejemplo 3)
5	3	48
10	4	63
15	5	74
30	7	83
45	9	87
60	11	90

5 La tabla 6 proporciona los datos de disolución para cápsulas de diacereína preparadas según la fórmula facilitada en la tabla 5. Para la determinación de la tasa de liberación del fármaco, se usó el aparato tipo 2 de la USP (75 rpm) en el que se usó como medio 1000 ml de tampón fosfato pH 5,7 a 37°C ± 0,5°C.

Ejemplo comparativo 4

Tabla 7

N.º S.	Componentes	% p/p
1	Diacereína	12,56
2	Capmul	10,0
3	Acconon	49,7
4	Tween 80	30,0

10 Procedimiento: se mezcló la diacereína con Capmul, Acconon y Tween 80 durante algunos minutos. Se sonicó la mezcla así obtenida durante algunos minutos y se llenó en cápsulas de gelatina dura. Se aplicó una banda de gelatina a las cápsulas de gelatina dura llenas.

15 **Tabla 8:** Datos de disolución

Tiempo (min.)	% de fármaco liberado (Art 50 [®])	% de fármaco liberado (Ejemplo 4)
5	3	36
10	4	55
15	5	68
30	7	79
45	9	85
60	11	89

20 La tabla 8 proporciona los datos de disolución para cápsulas de diacereína preparadas según la fórmula facilitada en la tabla 7. Para la determinación de la tasa de liberación del fármaco, se usó el aparato tipo 2 de la USP (75 rpm) en el que se usó como medio 1000 ml de tampón fosfato pH 5,7 a 37°C ± 0,5°C.

Ejemplo comparativo 5

Tabla 9

N.º S.	Componentes	% p/p
1	Diacereína	15,54
2	Labrafac	11,7
3	Labrasol	45,0
4	Acconon	23,5
5	Tween 80	12

25 Procedimiento: se mezcló la diacereína con Labrafac, Labrasol, Acconon y Tween 80 durante algunos minutos. Se sonicó la mezcla así obtenida durante algunos minutos y se llenó en cápsulas de gelatina dura. Se aplicó una banda de gelatina a las cápsulas de gelatina dura llenas.

Tabla 10: Datos de disolución

Tiempo (min.)	% de fármaco liberado (Art 50 [®])	% de fármaco liberado (Ejemplo 5)
5	3	33
10	4	56

15	5	67
30	7	81
45	9	86
60	11	88

La tabla 10 proporciona los datos de disolución para cápsulas de diacereína preparadas según la fórmula facilitada en la tabla 9. Para la determinación de la tasa de liberación del fármaco, se usó el aparato tipo 2 de la USP (75 rpm) en el que se usó como medio 1000 ml de tampón fosfato pH 5,7 a 37°C ± 0,5°C.

5

Ejemplo 6

Tabla 11

N.º S.	Componentes	% p/p
1	Diacereína	10-90
2	Labrafil	1-70
3	Labrasol	10-90
4	Cremophor	5-70
5	Methocel	2-50

10 Procedimiento: se mezcló la diacereína con Labrafil, Labrasol, Cremophor y Methocel para formar una mezcla. Se sonicó la mezcla y se llenó en cápsulas de gelatina dura. Se aplicó una banda de gelatina a las cápsulas de gelatina dura llenas.

Tabla 12: Datos de disolución

Tiempo (min.)	% de fármaco liberado (Art 50 [®])	% de fármaco liberado (Ejemplo 6)
15	2	39
30	6	50
45	8	56
60	10	58
90	11	61
120	13	62

15 La tabla 12 proporciona los datos de disolución para cápsulas de diacereína preparadas según la fórmula facilitada en la tabla 11. Para la determinación de la tasa de liberación del fármaco, se usó el aparato tipo 2 de la USP (75 rpm) en el que se usó como medio con platina 1000 ml de tampón fosfato pH 5,7 a 37°C ± 0,5°C.

20 Ejemplo 7

Tabla 13

N.º S.	Componentes	% p/p
1	Diacereína	10-90
2	Labrafil	1-70
3	Labrasol	10-90
4	Cremophor	5-70
5	Gelucire	5-60
6	HPC	2-50

25 Procedimiento: se mezcló la diacereína con Labrafil, Labrasol, Cremophor, Gelucire y HPC para formar una mezcla. Se sonicó la mezcla y se llenó en cápsulas de gelatina dura. Se aplicó una banda de gelatina a las cápsulas de gelatina dura llenas.

Tabla 14: Datos de disolución

Tiempo (min.)	% de fármaco liberado (Art 50 [®])	% de fármaco liberado (Ejemplo 7)
15	2	24
30	6	44
45	8	55
60	10	63

90	11	71
120	13	76

La tabla 14 proporciona los datos de disolución para cápsulas de diacereína preparadas según la fórmula facilitada en la tabla 13. Para la determinación de la tasa de liberación del fármaco, se usó el aparato tipo 2 de la USP (75 rpm) en el que se usó como medio con platina 1000 ml de tampón fosfato pH 5,7 a 37°C ± 0,5°C.

5

Ejemplo 8**Tabla 15**

N.º S.	Componentes	% p/p
1	Diacereína	10-90
2	Labrafil	1-70
3	Labrasol	10-90
4	Cremophor	5-70
5	Gelucire	5-60
6	HPC	2-50

10 Procedimiento: se mezcló la diacereína con Labrafil, Labrasol, Cremophor, Gelucire y HPC para formar una mezcla. Se sonicó la mezcla y se llenó en cápsulas de gelatina dura. Se aplicó una banda de gelatina a las cápsulas de gelatina dura llenas.

Tabla 16: Datos de disolución

Tiempo (min.)	% de fármaco liberado (Art 50 [®])	% de fármaco liberado (Ejemplo 8)
15	2	28
30	6	51
45	8	65
60	10	73
90	11	81
120	13	84

15 La tabla 16 proporciona los datos de disolución para cápsulas de diacereína preparadas según la fórmula facilitada en la tabla 15. Para la determinación de la tasa de liberación del fármaco, se usó el aparato tipo 2 de la USP (75 rpm) en el que se usó como medio con platina 1000 ml de tampón fosfato pH 5,7 a 37°C ± 0,5°C.

20 Ejemplo 9**Tabla 17**

N.º S.	Componentes	% p/p
1	Diacereína	10-90
2	Labrafil	1-70
3	Labrasol	10-90
4	Cremophor	5-70
5	Gelucire	5-60
6	HPC	2-50

25 Procedimiento: se mezcló la diacereína con Labrafil, Labrasol, Cremophor, Gelucire y HPC para formar una mezcla. Se sonicó la mezcla y se llenó en cápsulas de gelatina dura. Se aplicó una banda de gelatina a las cápsulas de gelatina dura llenas.

Tabla 18: Datos de disolución

Tiempo (min.)	% de fármaco liberado (Art 50 [®])	% de fármaco liberado (Ejemplo 9)
15	2	14
30	6	34
45	8	50
60	10	62
90	11	78

120	13	85
-----	----	----

La tabla 18 proporciona los datos de disolución para cápsulas de diacereína preparadas según la fórmula facilitada en la tabla 17. Para la determinación de la tasa de liberación del fármaco, se usó el aparato tipo 2 de la USP (75 rpm) en el que se usó como medio con platina 1000 ml de tampón fosfato pH 5,7 a 37°C ± 0,5°C.

5

Ejemplo 10

Tabla 19

N.º S.	Componentes	% p/p
1	Diacereína	10-90
2	Labrafil	1-70
3	Labrasol	10-90
4	Cremophor	5-70
5	Gelucire	5-60
6	HPC	2-50

10 Procedimiento: se mezcló la diacereína con Labrafil, Labrasol, Cremophor, Gelucire y HPC para formar una mezcla. Se sonicó la mezcla durante algunos minutos y se llenó en cápsulas de gelatina dura. Se aplicó una banda de gelatina a las cápsulas de gelatina dura llenas.

Tabla 20: Datos de disolución

Tiempo (min.)	% de fármaco liberado (Art 50 [®])	% de fármaco liberado (Ejemplo 10)
15	2	39
30	6	71
45	8	87
60	10	96
90	11	100
120	13	100

15

La tabla 20 proporciona los datos de disolución para cápsulas de diacereína preparadas según la fórmula facilitada en la tabla 19. Para la determinación de la tasa de liberación del fármaco, se usó el aparato tipo 2 de la USP (75 rpm) en el que se usó como medio con platina 1000 ml de tampón fosfato pH 5,7 a 37°C ± 0,5°C.

20 **Tabla-21:** Datos de bioequivalencia de la composición de la invención frente a Art 50[®] con respecto a parámetros farmacocinéticos

N.º S.	Parámetros farmacocinéticos	Art 50 [®]	Composición de la invención
1	C _{max} (µg/ml)	3,058	5,35
2	T _{max} (h)	5,39	1,25
3	AUC _{0-t} (µgh/ml)	22,688	27,149
4	AUC _∞ (µgh/ml)	22,816	27,332

Tabla-22: Datos de bioequivalencia con respecto razones de prueba (composición de la invención) con respecto a la referencia Art 50[®] (razones T/R) a un intervalo de confianza (I.C.) del 90%

N.º S.	Parámetros farmacocinéticos	Razón	I.C. del 90%		% de CV
			Inferior	Superior	
1	C _{max} (µg/ml)	121,94	91,33	162,82	28,15
2	AUC _{0-t} (µgh/ml)	105,69	79,73	140,10	27,42
3	AUC _∞ (µgh/ml)	105,79	79,75	140,33	27,49

25

Aunque se ha descrito la invención en cuanto a sus realizaciones específicas, determinadas modificaciones y equivalentes resultarán evidentes para los expertos en la técnica y se pretende que estén incluidos dentro del alcance de la invención.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Composición farmacéutica que puede formar una emulsión en contacto con un entorno acuoso, que comprende un sistema de administración de fármacos autoemulsionante de reína o diacereína, o sales o ésteres o profármacos de las mismas en uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables, que comprende uno o más emulsionantes seleccionados del grupo que consiste en ésteres de polioxietilenglicerol de ácidos grasos, aceite de ricino polioxilado, ésteres de etilenglicol, ésteres de propilenglicol, ésteres de glicerilo de ácidos grasos, ésteres de poliglicerilo, etoxilatos de alcoholes grasos, copolímeros de bloque propoxilados etoxilados, ésteres de polietilenglicol de ácidos grasos, aceite de ricino polietoxilado, monocaprilato o caprato de glicerol, y uno o más polímeros farmacéuticamente aceptables, en la que el polímero farmacéuticamente aceptable se selecciona del grupo que consiste en polímeros celulósicos o sus derivados incluyendo hidroxipropilmetilcelulosa, hidroximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, metilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, carboximetilcelulosa, copolímeros de poli(acrilato/polialcohol), gomas, copolímeros de poli(acrilato/poliacrilamida), polímeros de poli(alcohol vinílico), copolímeros acrílicos/metacrílicos, polímeros de carboxivinilo, galactomananos, polianhídridos, poliaminoácidos, polisacáridos.
- 20 2. Procedimiento para preparar una composición farmacéutica según la reivindicación 1, comprendiendo el procedimiento mezclar reína o diacereína o sales o ésteres o profármacos de las mismas con uno o más emulsionantes, polímeros y/o aceites adecuados, opcionalmente con otros excipientes farmacéuticamente aceptables y convertir la mezcla en una forma de dosificación adecuada.
- 25 3. Composición farmacéutica según la reivindicación 1, con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.
4. Composición farmacéutica según la reivindicación 1, que comprende desde 20 mg hasta 45 mg de reína o diacereína, o sales de las mismas.
- 30 5. Composición según las reivindicaciones 1 ó 4, en la que el vehículo farmacéuticamente aceptable comprende además uno o más aceites.
6. Composición según la reivindicación 1, en la que los emulsionantes son, ésteres de polietilenglicol de ácidos grasos o aceite de ricino polioxilado.
- 35 7. Composición según la reivindicación 5, en la que los aceites comprenden uno o más de aceite de soja, aceite de almendras, aceite de oliva, aceite de cacahuete, otros ésteres de ácido graso de glicerol y triglicéridos de cadena media.
- 40 8. Composición según las reivindicaciones 1 ó 4, comprendiendo además la composición uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables que comprenden cargas, aglutinantes, lubricantes, edulcorantes, deslizantes y disgregantes.
9. Composición según las reivindicaciones 1 ó 4, en las que la composición se llena además en cápsulas de gelatina dura, cápsulas de gelatina blanda o cápsulas de hidroxipropilmetilcelulosa.
- 45 10. Composición farmacéutica según la reivindicación 1, en la que el polímero farmacéuticamente aceptable es hidroxipropilmetilcelulosa o hidroxipropilcelulosa.