

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 560 899**

51 Int. Cl.:

A61K 9/14 (2006.01)
A61K 47/48 (2006.01)
A61K 31/222 (2006.01)
B82Y 5/00 (2011.01)
C08B 37/16 (2006.01)
C08L 5/16 (2006.01)
A61K 9/16 (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01)
A61K 9/48 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.09.2008 E 08807649 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.01.2015 EP 2224914**

54 Título: **Composiciones de diacereína**

30 Prioridad:

14.09.2007 IN MU17662007
27.09.2007 IN MU18962007
27.09.2007 IN MU18972007

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
23.02.2016

73 Titular/es:

WOCKHARDT LIMITED (100.0%)
D-4, MIDC Industrial Area Chikalthana
Aurangabad 431210, IN

72 Inventor/es:

DABRE, RAHUL;
JAIN, GIRISH KUMAR;
ESTANOVE, CYRIL;
PRUVOST, FRANÇOIS;
SANDAL, ROSHANLAL;
MANDAOGADE, PRASHANT y
NAKHAT, PREMCHAND

74 Agente/Representante:

ZUAZO ARALUZE, Alexander

ES 2 560 899 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).

COMPOSICIONES DE DIACEREÍNA**DESCRIPCIÓN****5 Campo de la invención**

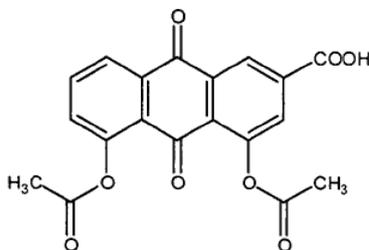
La invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden diacereína o sales o ésteres de la misma, opcionalmente con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. La invención también se refiere a métodos para preparar tales composiciones.

10

Antecedentes de la invención

Químicamente, la diacereína es ácido 4,5-bis (acetiloxi)-9,10-dihidro-4,5-dihidroxi-9,10-dioxo-2-antracenocarboxílico ácido que tiene una estructura de fórmula I. 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 de terapia farmacológica convencionales. Actualmente, están disponibles cápsulas de diacereína en una concentración de 50 mg y se comercializan por Negma en Francia según el nombre comercial Art 50(R).

15



20

Fórmula I

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 por completo por el tracto digestivo, y esta absorción incompleta da como resultado efectos secundarios no deseados tales como heces blandas.

25

Para superar estos problemas, se han propuesto diversos derivados, composiciones farmacéuticas y formas galénicas específicas en la bibliografía. Por ejemplo, la patente europea EP 243,968 describe una sal de potasio de diacereína, que es soluble en agua y puede usarse en la preparación de composiciones para la administración parenteral.

30

Varias patentes/solicitudes describen composiciones farmacéuticas de diacereína. Por ejemplo, el documento EP243968 describe preparaciones parenterales de sales de diacereína.

35

La patente estadounidense n.º 6.124.358 y la patente europea n.º EP904060 describen composiciones farmacéuticas de reína o diacereína, en las que la reína o diacereína se microniza conjuntamente con laurilsulfato de sodio. Aunque es posible mejorar la biodisponibilidad de la diacereína mediante micronización conjunta, todavía es deseable desarrollar nuevas formulaciones o nuevas composiciones que es probable que mejoren adicionalmente la biodisponibilidad.

40

Las patentes estadounidenses n.ºs 5.149.542 (documento EP263083B1); 4.861.599 (documento EP 264989B1) y 5.275.824 (documento EP 446753B1) describen composiciones de liberación controlada o liberación retardada.

45

Las patentes estadounidenses n.ºs 5.225.192 (documento EP 364944B1) y 5.569,469 describen diferentes medicamentos escasamente solubles soportados sobre sustancias poliméricas.

La patente estadounidense n.º 5.952.383 y la patente europea n.º EP 862423B1 proporcionan composiciones farmacéuticas de diacereína, reína y sus sales junto con excipientes.

50

Se conocen varias referencias en la bibliografía que dan a conocer el uso de alcoholes de azúcar como manitol, sorbitol etc. como cargas en las formulaciones o como agentes de señales sensoriales, es decir, que confieren la sensación refrescante en la boca en caso de comprimidos disgregables por vía oral (documentos WO2007080601, EP589981B1, EP906089B1, EP1109534B1, US6328994, WO2007001086, US20070196494, US20060240101, WO2006057912, US20060057199).

55

En general, se emplean alcoholes de azúcar como manitol en la mayor parte de formulaciones de disgregación por vía oral y no en formulaciones de liberación inmediata convencionales como agentes de señales sensoriales debido a que los comprimidos de disgregación por vía oral se disgregan en la boca en vez de en el tracto gastrointestinal como en el caso de comprimidos de liberación inmediata convencionales.

5 La presente invención aborda y supera estos problemas que se encuentran frecuentemente de baja solubilidad, absorción incompleta y heces blandas.

Sumario de la invención

10 En un aspecto general, se proporciona una composición farmacéutica que comprende diacereína, o sales o ésteres de la misma adsorbidos en un adsorbente farmacéuticamente aceptable.

15 Realizaciones de la composición farmacéutica pueden incluir una o más de las siguientes características. Por ejemplo, la composición puede incluir además uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables incluyendo cargas, aglutinantes, lubricantes, edulcorantes, agentes colorantes y aromatizantes, deslizantes, disgregantes, tensioactivos, y similares.

20 En otro aspecto general, se proporciona un procedimiento para preparar una composición farmacéutica que comprende diacereína, o sales o ésteres o profármacos de la misma, comprendiendo el procedimiento: a) proporcionar una suspensión espesa o disolución de diacereína, opcionalmente con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables en uno o más disolventes adecuados; b) añadir adsorbente farmacéuticamente aceptable a la suspensión espesa o disolución de la etapa a) o viceversa; y c) recuperar la diacereína, o sales de la misma adsorbidas en un adsorbente farmacéuticamente aceptable a partir de la suspensión espesa o disolución de la etapa b) de la misma.

25 Se dan a conocer además composiciones farmacéuticas que comprenden diacereína o sales o ésteres o profármacos de la misma y uno o más alcoholes de azúcar.

30 Estas composiciones farmacéuticas pueden incluir una o más de las siguientes características. Por ejemplo, la diacereína puede estar presente en mezcla con un alcohol de azúcar. Alternativamente, puede estar presente en forma de un complejo con alcohol de azúcar o se adsorbe en un alcohol de azúcar.

35 La composición puede incluir además uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables incluyendo cargas, aglutinantes, lubricantes, edulcorantes, agentes colorantes y aromatizantes, deslizantes, disgregantes, tensioactivos y similares.

40 También se da a conocer una composición farmacéutica que comprende diacereína o sales o ésteres de la misma caracterizada por los datos cristalográficos mostrados en la figura 1.

45 La composición puede tener los picos de difracción de rayos X a un ángulo 2-theta de 9,6 y 13,52 grados.

Además se da a conocer un método de mejora de la solubilidad de diacereína o sales o ésteres de la misma, en el que la diacereína o sales o ésteres de la misma están asociados con uno o más alcoholes de azúcar.

50 Además, se da a conocer un procedimiento para la preparación de una composición farmacéutica, comprendiendo el procedimiento pulverizar una disolución de diacereína o sales o ésteres de la misma en uno o más disolventes orgánicos, opcionalmente con uno o más alcoholes de azúcar y/o uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables en un flujo de un fluido a presión supercrítica para formar partículas y recoger las partículas.

55 La composición farmacéutica puede incluir una o más de las siguientes características. Por ejemplo, la composición puede incluir además uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables incluyendo cargas, aglutinantes, lubricantes, edulcorantes, agentes colorantes y aromatizantes, deslizantes, disgregantes, tensioactivos y similares.

Además, se da a conocer una composición farmacéutica que comprende diacereína, o sales o ésteres de la misma y una o más ciclodextrinas solubles en agua o derivados de las mismas.

60 Dichas composiciones farmacéuticas pueden incluir una o más de las siguientes características. Por ejemplo, la diacereína o sales o ésteres de la misma pueden estar presentes en mezcla o una forma de complejo con ciclodextrinas solubles en agua o derivados de las mismas.

65 La composición puede incluir además uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables incluyendo cargas, aglutinantes, lubricantes, edulcorantes, agentes colorantes y aromatizantes, deslizantes, disgregantes, tensioactivos, y similares.

Además se da a conocer un procedimiento para preparar una composición farmacéutica que comprende diacereína,

o sales o ésteres de la misma, comprendiendo el procedimiento:

a) triturar reína o diacereína con una ciclodextrina soluble en agua adecuada o derivados de la misma opcionalmente con uno o más disolventes adecuados; y

b) mezclar el material triturado de la etapa a) opcionalmente con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

La "composición farmacéutica" de la presente invención tal como se usa en el presente documento, está destinada para la administración oral a mamíferos y se refiere a comprimidos, cápsulas, gránulos, perlas, comprimidos oblongos, disco, pastillas, sobre, suspensión, esferoides, minicomprimidos, gránulos en una cápsula, perlas en una cápsula, minicomprimidos en una cápsula y similares. A continuación en la descripción se exponen los detalles de una o más realizaciones de las invenciones. Otras características, objetos y ventajas de las invenciones resultarán evidentes a partir de la descripción y las reivindicaciones.

Descripción de los dibujos

La figura 1 muestra el patrón de difracción de rayos X de una composición de diacereína-alcohol de azúcar.

La figura 2 muestra el patrón de difracción de rayos X de diacereína pura.

La figura 3 muestra datos comparativos de disolución de Art 50(R) y la composición de la presente invención (Ejemplos 7, 8, 9 y 10).

Descripción detallada de la invención

Los inventores han descubierto que cuando se adsorbe diacereína en un adsorbente farmacéuticamente aceptable que proporciona un gran área superficial expuesta; da como resultado un aumento de la solubilidad de diacereína que, a su vez, conduce a un aumento significativo del porcentaje de liberación de fármaco de diacereína en comparación con Art 50(R) (la formulación comercializada de diacereína). Art 50(R) libera aproximadamente el 14% de diacereína en 60 minutos, mientras que la composición farmacéutica de la invención libera el 100% de diacereína en 45 minutos. El aumento de la biodisponibilidad conduce además a la reducción de los efectos secundarios, es decir, las heces blandas.

Cuando está presente diacereína junto con ciclodextrinas solubles en agua, o bien como una mezcla física o bien en forma de cualquier clase de un complejo o cualquier otra asociación física o química, da como resultado un aumento significativo de la solubilidad de diacereína y del porcentaje de liberación de fármaco de diacereína en comparación con Art 50(R) (la formulación comercializada de diacereína). Art 50(R) libera aproximadamente el 14% de diacereína en 60 minutos, mientras que la composición farmacéutica de la presente invención libera el 90-100% de diacereína en 60 minutos. El aumento de la biodisponibilidad conduce además a una reducción de los efectos secundarios, es decir, las heces blandas.

Además, se encontró que alcoholes de azúcar como manitol o sorbitol cuando se usan junto con otros fármacos insolubles en agua conocidos como fenofibrato, irbesartán, aripiprazol, entacapona, o bien como una mezcla física o bien en forma de un complejo no da como resultado ningún aumento significativo de la solubilidad de estos fármacos escasamente solubles. También se observó que no representan ninguna diferencia significativa ni en la solubilidad ni en el porcentaje de liberación de estos fármacos escasamente solubles, ya estén presentes estos fármacos solos en la formulación o junto con alcoholes de azúcar.

Sin embargo, cuando está presente diacereína junto con alcoholes de azúcar, o bien como una mezcla física o bien en forma de cualquier clase de un complejo o cualquier otra asociación física o química, da como resultado un aumento significativo de la solubilidad de diacereína y el porcentaje de liberación de fármaco de diacereína en comparación con Art 50(R) (formulación comercializada de diacereína). Art 50(R) libera aproximadamente el 14% de diacereína en 60 minutos, mientras que la composición farmacéutica de la presente invención libera aproximadamente el 80-100% de diacereína en 60 minutos.

Este aumento significativo del porcentaje de liberación de diacereína se debe a la dispersión de diacereína en la matriz de alcohol de azúcar, lo que conduce a una mejora de la humectabilidad, solubilidad, y así a un aumento del porcentaje de liberación. Esto conduce un aumento de la biodisponibilidad y una reducción de los efectos secundarios, es decir, las heces blandas.

La composición de diacereína-alcohol de azúcar tiene un patrón de difracción de rayos X diferente tal como se muestra en la figura 1. En la figura 2, se muestra el patrón de difracción de rayos X de diacereína pura. El análisis espectroscópico de rayos X de las muestras obtenido demostró la presencia de una nueva entidad diferente de manera cristalográfica, tal como se muestra en la figura 1.

La diacereína puede estar presente en una cantidad con relación al alcohol de azúcar, tal que la razón molar entre la diacereína y el alcohol de azúcar es de desde aproximadamente 1:1 hasta aproximadamente 1:10.

5 La composición de diacereína-alcohol de azúcar puede prepararse mediante diversos procedimientos incluyendo la técnica con antidisolvente, evaporación de disolvente, amasado, secado por pulverización, molienda coloidal, mezclado a alta velocidad y trituración.

10 También se encontró que la composición de diacereína-alcohol de azúcar preparada mediante el método con antidisolvente usando fluido supercrítico da como resultado un aumento significativo de la solubilidad y el porcentaje de liberación de diacereína en comparación con una composición que contiene una simple mezcla de diacereína-alcohol de azúcar.

15 Puede prepararse una composición farmacéutica mediante pulverización de una disolución de diacereína o sales de la misma en uno o más disolventes orgánicos en un flujo de fluido a presión supercrítica para formar micropartículas, que se recogen sobre un lecho de alcohol de azúcar adecuado, se mezclan con otros excipientes farmacéuticamente aceptables y se convierten en una forma de dosificación adecuada.

20 Alternativamente, puede prepararse una composición farmacéutica mediante pulverización de una disolución de diacereína o sales de la misma en un disolvente orgánico y un alcohol de azúcar adecuado en un flujo de fluido a presión supercrítica para formar micropartículas, que se recogen, se mezclan con otros excipientes farmacéuticamente aceptables y se convierten en una forma de dosificación adecuada.

25 Alternativamente, puede prepararse una composición farmacéutica mediante la trituración de diacereína con un alcohol de azúcar; secado del material triturado; mezclado del material triturado secado con otros excipientes farmacéuticamente aceptables y conversión de la mezcla en una forma de dosificación adecuada.

30 Alternativamente, puede prepararse una composición farmacéutica mediante la trituración de diacereína con un alcohol de azúcar junto con uno o más tensioactivos; secado del material triturado; mezclado del material triturado secado con otros excipientes farmacéuticamente aceptables y conversión de la mezcla en una forma de dosificación adecuada. Los fluidos adecuados que pueden usarse a presión supercrítica pueden incluir dióxido de carbono, agua, etano, xenón, y similares.

35 Disolventes orgánicos adecuados usados para preparar una disolución orgánica de diacereína o sales de la misma son aquéllos conocidos por un experto habitual en la técnica y pueden incluir uno o más de N-metil-pirrolidona, dimetilsulfóxido, dimetilacetamida, tetrahidrofurano, cetonas, y similares.

Los alcoholes de azúcar adecuados pueden incluir uno o más de manitol, maltitol, maltol, sorbitol, lactitol, xilitol, y similares.

40 Los tensioactivos adecuados que pueden usarse pueden incluir tensioactivos anfóteros, no iónicos, catiónicos o aniónico. Por ejemplo, uno o más de laurilsulfato de sodio, monooleato, monolaurato, monopalmitato, monoestearato u otro éster de polioxietileno-sorbitano, dioctilsulfosuccinato de sodio (DOSS), lecitina, alcohol estearílico, alcohol cetosteárico, colesterol, aceite de ricino polioxietileno, glicéridos de polioxietileno de ácidos grasos, poloxámero, Cremophore RH 40, y similares

45 La composición farmacéutica se prepara mediante la dispersión de diacereína junto con excipientes farmacéuticamente aceptables en agua y la adición de un adsorbente a una suspensión espesa de diacereína. La mezcla así obtenida puede secarse, combinarse con otros excipientes farmacéuticamente aceptables y convertirse en una forma de dosificación adecuada.

50 En otra realización, una composición farmacéutica se prepara mediante la dispersión de diacereína junto con otros excipientes farmacéuticamente aceptables en agua y la pulverización de la suspensión espesa así obtenida sobre un adsorbente farmacéuticamente aceptable. La mezcla así obtenida puede secarse, combinarse con otros excipientes farmacéuticamente aceptables y convertirse en una forma de dosificación adecuada.

55 Los adsorbentes farmacéuticamente aceptables adecuados pueden incluir uno o más de dióxido de silicio coloidal, silicato de calcio, silicato de aluminio y magnesio, cerámicas porosas, carbonato de calcio, fosfato de calcio, sulfato de calcio.

60 La suspensión espesa o disolución de diacereína, o sales de la misma puede someterse a microfluidización a través de un microfluidizador para reducir el tamaño de partícula de reína o diacereína.

65 Los disolventes adecuados que pueden usarse en el procedimiento de la presente invención incluyen uno o más de agua, metanol, etanol, butanol, alcohol isopropílico, acetona, cloroformo, dimetilacetamida (DMA), dimetilsulfóxido (DMSO), dimetilformamida (DMF), cloruro de metileno, y similares.

La adsorción puede llevarse a cabo mediante un procesador de lecho fluidizado, Glatt, y secador por pulverización o mediante cualquier otra técnica de recubrimiento adecuada conocida en la técnica.

5 En general, la diacereína, o sales de la misma adsorbidas en un adsorbente farmacéuticamente aceptable pueden recuperarse a partir de la suspensión mediante cualquier medio adecuado, tal como la eliminación del disolvente. La eliminación del disolvente puede llevarse a cabo por medio de secado de la mezcla con o sin vacío, secado por congelación o liofilización, y procesador de lecho fluidizado. El secado incluye además evaporación y/o destilación o cualquier otro medio conocido por un experto en la técnica para la eliminación del disolvente de una mezcla.

10 Puede prepararse una composición farmacéutica mediante la trituración de diacereína con una ciclodextrina adecuada con uno o más disolventes adecuados, el secado del material triturado de diacereína-ciclodextrina, el mezclado del material triturado secado opcionalmente con otros excipientes farmacéuticamente aceptables y la conversión de la mezcla en una forma de dosificación adecuada.

15 También puede prepararse una composición farmacéutica de diacereína mediante la trituración de diacereína con una ciclodextrina adecuada, el mezclado del material triturado opcionalmente con otros excipientes farmacéuticamente aceptables y la conversión de la mezcla en una forma de dosificación adecuada.

20 Los derivados de ciclodextrina solubles en agua adecuados pueden ser uno o más de, β -ciclodextrina, α -ciclodextrina, γ -ciclodextrinas, hidroxipropil- α -ciclodextrina, hidroxipropil- β -ciclodextrina, dimetil- β -cilcodextrina, 2-hidroxietil- β -ciclodextrina, trimetil- β -ciclodextrina, ciclodextrinas sulfonadas y similares.

25 El complejo de diacereína y ciclodextrina puede prepararse mediante diversos procedimientos incluyendo la técnica con antidisolvente, evaporación de disolvente, amasado, secado por pulverización, molienda coloidal, mezclado a alta velocidad, trituración o simple mezclado. La diacereína puede estar presente en una cantidad con relación a la ciclodextrina, tal que la razón molar entre la diacereína y la ciclodextrina es de desde aproximadamente 1:1 hasta 1:10.

30 Las composiciones farmacéuticas pueden incluir excipientes farmacéuticamente aceptables incluyendo cargas, aglutinantes, lubricantes, edulcorantes, agentes colorantes y aromatizantes, deslizantes, disgregantes, tensioactivos, y similares.

35 Las cargas adecuadas incluyen uno o más de celulosa microcristalina, celulosa microcristalina silicificada, manitol, fosfato de calcio, sulfato de calcio, caolín, almidón seco, azúcar en polvo, y similares.

Los aglutinantes adecuados incluyen uno o más de povidona, almidón, ácido esteárico, gomas, hidroxipropilmetilcelulosa, y similares.

40 Los tensioactivos adecuados incluyen uno o más de laurilsulfato de sodio, monooleato, monolaurato, monopalmitato, monoestearato u otro éster de polioxietileno-sorbitano, dioctilsulfosuccinato de sodio (DOSS), lecitina, alcohol estearílico, alcohol cetosteárico, colesterol, aceite de ricino polioxietilenado, glicéridos de polioxietileno de ácidos grasos, poloxámero, Cremophore RH 40, y similares.

45 Los lubricantes adecuados incluyen uno o más de estearato de magnesio, estearato de zinc, estearato de calcio, ácido esteárico, estearilfumarato de sodio, aceite vegetal hidrogenado, behenato de glicerilo, y similares.

Los deslizantes adecuados incluyen uno o más de dióxido de silicio coloidal, talco o almidón de maíz, y similares.

50 Los disgregantes adecuados incluyen uno o más de almidón, croscarmelosa sódica, crospovidona, glicolato sódico de almidón y similares.

Los agentes colorantes de la presente invención pueden seleccionarse de cualquier color aprobado por la FDA para uso oral.

55 Los siguientes ejemplos son ilustrativos y no han de interpretarse como limitativos de la invención.

Ejemplo 1 (ejemplo de referencia):

Tabla 1

N. S.	Componentes	% p/p
	<u>Parte I</u>	
1	Diacereína	10-60
2	Celulosa microcristalina	5-70
3	Docusato de sodio	1-20
4	Laurilsulfato de sodio	1-20

5	Povidona	5-40
6	Agua	c.s.
<u>Parte II</u>		
7	Celulosa microcristalina silicificada	5-70
8	Almidón	10-50
9	Croscarmelosa sódica	1-15
10	Estearato de magnesio	0,1-3

5 Procedimiento: Se dispersó la diacereína junto con el docusato de sodio, el laurilsulfato de sodio, la povidona en una cantidad suficiente de agua para obtener una suspensión espesa. Se sometió la suspensión espesa a microfluidización a través de un microfluidizador y se pulverizó la suspensión espesa microfluidizada resultante sobre celulosa microcristalina usando el aparato de Glatt. Se tamizó la masa secada así obtenida y se combinó con la celulosa microcristalina silicificada, el almidón, la croscarmelosa sódica, se lubricó con el estearato de magnesio y se llenó la combinación lubricada en cápsulas de gelatina dura de un tamaño adecuado.

Tabla 2: Datos de disolución

Tiempo (min)	% de fármaco liberado (Art 50(R))	% de fármaco liberado (ejemplo 1)
5	3	45
10	4	78
15	5	89
20	7	95
30	9	98
45	11	100
60	14	100

10 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 velocidad de liberación de fármaco, se usó el aparato de tipo 2 (75 rpm) de la USP en el que se usaron 1000 ml de tampón fosfato pH 5,7 a 37°C ± 0,5°C como medio.

15 Ejemplo 2 (ejemplo de referencia):

Tabla 3

N. S.	Componentes	% p/p
<u>Parte I</u>		
1	Diacereína	10-60
2	Celulosa microcristalina	5-70
3	Docusato de sodio	1-20
4	Laurilsulfato de sodio	1-20
5	Povidona	5-40
6	Agua	c.s.
<u>Parte II</u>		
7	Celulosa microcristalina silicificada	5-70
8	Almidón	10-50
9	Croscarmelosa sódica	1-15
10	Estearato de magnesio	0,1-3

20 Procedimiento: Se dispersó la diacereína junto con el docusato de sodio, el laurilsulfato de sodio, la povidona en una cantidad suficiente de agua para obtener una suspensión espesa. Se añadió la celulosa microcristalina a la suspensión espesa con agitación. Se secó la masa húmeda así obtenida en bandeja durante la noche en un horno a 35-40°C. Se tamizó la masa secada y se combinó con la celulosa microcristalina silicificada, el almidón, la croscarmelosa sódica, se lubricó con el estearato de magnesio y se llenó la combinación lubricada en cápsulas de gelatina dura de un tamaño adecuado.

25 Ejemplo 3 (ejemplo de referencia):

Tabla 4

N. S.	Componentes	Cant./ cápsulas (% p/p)
1	Diacereína	10-90
2	Hidroxipropil-beta-ciclodextrina	20-65
3	Agua purificada	c.s.
4	Sorbitol	0,5-20
5	Crospovidona	5-40
6	Celulosa microcristalina silicificada	15-50
7	Estearilfumarato de sodio	0,5-2

Procedimiento: Se mezclaron la diacereína y la hidroxipropil-beta-ciclodextrina y se trituraron con agua durante unos cuantos minutos. Se secó el complejo de diacereína-hidroxipropilciclodextrina así formado, se dimensionó hasta un tamaño adecuado y se mezcló con el sorbitol, la crospovidona, la celulosa microcristalina silicificada y el estearilfumarato de sodio. Se llenó la mezcla final en cápsulas de gelatina dura de un tamaño adecuado.

Tabla 5: Datos de disolución

Tiempo (min)	% de fármaco liberado (Art 50(R))	% de fármaco liberado (ejemplo 3)
5	3	39
10	4	69
15	5	81
20	7	87
30	9	91
45	11	93
60	14	96

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

Ejemplo 4 (ejemplo de referencia):

Tabla 6

N. S.	Componentes	Cant./ cápsulas (% p/p)
1	Diacereína	10-90
2	Hidroxipropil-beta-ciclodextrina	20-65
3	Agua purificada:alcohol isopropílico	c.s.
4	Sorbitol	0,5-20
5	Crospovidona	5-40
6	Celulosa microcristalina silicificada	15-50
7	Estearilfumarato de sodio	0,5-2

Procedimiento: Se mezclaron la diacereína y la hidroxipropil-beta-ciclodextrina y se trituraron con mezcla de agua/isopropilo durante unos cuantos minutos. Se secó el complejo de diacereína-hidroxipropilciclodextrina así formado, se dimensionó hasta un tamaño adecuado y se mezcló con el sorbitol, la crospovidona, la celulosa microcristalina silicificada y el estearilfumarato de sodio. Se llenó la mezcla final en cápsulas de gelatina dura de un tamaño adecuado.

Tabla 7: Datos de disolución

Tiempo (min)	% de fármaco liberado (Art 50(R))	% de fármaco liberado (ejemplo 4)
5	3	33
10	4	62
15	5	73
20	7	79
30	9	83
45	11	90
60	14	94

La tabla 7 proporciona los datos de disolución para cápsulas de diacereína (50mg) preparadas según la fórmula facilitada en la tabla 6. Para la determinación de la velocidad de liberación de fármaco, se usó el aparato de tipo 2 (75 rpm) de la USP en el que se usaron 1000 ml de tampón fosfato pH 5,7 a 37°C ± 0,5°C como medio.

Ejemplo 5 (ejemplo de referencia):

Tabla 8

N. S.	Componentes	Cant./ cápsulas (% p/p)
1	Diacereína	10-90
2	Hidroxipropil-beta-ciclodextrina	20-65
3	Sorbitol	0,5-20
4	Crospovidona	5-40
5	Celulosa microcristalina silicificada	15-50
6	Estearilfumarato de sodio	0,5-2

Procedimiento: Se mezclaron la diacereína y la hidroxipropil-beta-ciclodextrina y se trituraron durante unos cuantos

minutos. Se mezcló el complejo de diacereína-hidroxiopropilciclodextrina así formado con el sorbitol, la crospovidona, la celulosa microcristalina silicificada y el estearilfumarato de sodio. Se llenó la mezcla final en cápsulas de gelatina dura de un tamaño adecuado.

5 Ejemplo 6 (ejemplo de referencia):

Tabla 9

N. S.	Componentes	Cant./ cápsulas (% p/p)
1	Diacereína	10-90
2	Hidroxiopropil-beta-ciclodextrina	20-65
3	Agua purificada	c.s.
4	Sorbitol	0,5-20
5	Crospovidona	5-40
6	Celulosa microcristalina silicificada	15-50
7	Estearilfumarato de sodio	0,5-2

10 Procedimiento: Se mezclaron la diacereína y la hidroxiopropil-beta-ciclodextrina y se trituraron con agua durante unos cuantos minutos. Se secó el complejo de diacereína-hidroxiopropilciclodextrina así formado, se dimensionó hasta un tamaño adecuado y se mezcló con el sorbitol, la crospovidona, la celulosa microcristalina silicificada y el estearilfumarato de sodio. Se sometió a compresión la mezcla final para dar comprimidos usando herramientas adecuadas.

15

Tabla 10: Datos de disolución

Tiempo (min)	% de fármaco liberado (Art 50(R))	% de fármaco liberado (ejemplo 6)
5	3	62
10	4	78
15	5	85
20	7	88
30	9	91
45	11	94
60	14	98

La tabla 10 proporciona los datos de disolución para cápsulas de diacereína (50 mg) preparadas según la fórmula facilitada en la tabla 9. Para la determinación de la velocidad de liberación de fármaco, se usó el aparato de tipo 2 (75 rpm) de la USP en el que se usaron 1000 ml de tampón fosfato pH 5,7 a 37°C ± 0,5°C como medio.

20

Ejemplo 7 (ejemplo de referencia):

Tabla 11

N. S.	Componentes	% p/p
<u>Parte I</u>		
1	Diacereína	10-90
2	Celulosa microcristalina	0,5-20
<u>Parte II</u>		
3	Celulosa microcristalina	5-70
4	Croscarmelosa sódica	10-50
5	Estearato de magnesio	1-15

25 Procedimiento: Se mezcló la diacereína con sorbitol y se trituraron con la cantidad mínima de agua para formar una masa pastosa. Se secó la masa pastosa, se tamizó para formar gránulos y se mezcló con la celulosa microcristalina, la croscarmelosa sódica y el estearato de magnesio. Se llenó la mezcla final en cápsulas de gelatina dura.

Tabla 12: Datos de disolución

Tiempo (min)	% de fármaco liberado (Art 50(R))	% de fármaco liberado (ejemplo 7)
5	3	29
10	4	53
15	5	68
20	7	76
30	9	82
45	11	89
60	14	90

30

La tabla 12 proporciona los datos de disolución para cápsulas de diacereína (50 mg) preparadas según la fórmula facilitada en la tabla 11. Para la determinación de la velocidad de liberación de fármaco, se usó el aparato de tipo 2

(75 rpm) de la USP en el que se usaron 1000 ml de tampón fosfato pH 5,7 a $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ como medio.

Ejemplo 8 (ejemplo de referencia):

5

Tabla 13

N. S.	Componentes	% p/p
<u>Parte I</u>		
1	Diacereína	10-60
2	Sorbitol	0,5-20
3	Docusato de sodio	1-20
4	Laurilsulfato de sodio	1-20
<u>Parte II</u>		
5	Glicina	1-20
6	Lactosa	5-40
7	Crospovidona	5-40

Procedimiento: Se mezcló la diacereína con el sorbitol, el docusato de sodio, el laurilsulfato de sodio y se trituraron con la cantidad mínima de agua para formar una masa pastosa. Se secó la masa pastosa, se tamizó para formar gránulos y se mezcló con la glicina, la lactosa y la crospovidona. Se llenó la mezcla final en cápsulas de gelatina dura.

10

Tabla 14: Datos de disolución

Tiempo (min)	% de fármaco liberado (Art 50(R))	% de fármaco liberado (ejemplo 8)
5	3	16
10	4	35
15	5	50
20	7	60
30	9	72
45	11	78
60	14	82

La tabla 14 proporciona los datos de disolución para cápsulas de diacereína (50 mg) preparadas según la fórmula facilitada en la tabla 13. Para la determinación de la velocidad de liberación de fármaco, se usó el aparato de tipo 2 (75 rpm) de la USP en el que se usaron 1000 ml de tampón fosfato pH 5,7 a $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ como medio.

15

Ejemplo 9 (ejemplo de referencia):

20

Tabla 15

N. S.	Componentes	% p/p
<u>Parte I</u>		
1	Diacereína	10-90
2	N-metilpirrolidona	c.s.
3	Manitol	10-90
<u>Parte II</u>		
4	Celulosa microcristalina	5-60
5	Croscarmelosa sódica	1-25
6	Estearato de magnesio	1-15

Procedimiento: Se disolvió la diacereína en la N-metilpirrolidona y se pulverizaron (velocidad de pulverización: 3 ml/min) en un flujo de dióxido de carbono (15 kg/h) a presión supercrítica (100 bares, 40°C) sobre un lecho de manitol colocado en un reactor de pulverización. Se recuperaron las partículas así formadas sobre el lecho de manitol y se mezclaron con la celulosa microcristalina, la croscarmelosa sódica y el estearato de magnesio. Se llenó la mezcla final en cápsulas de gelatina dura.

25

Tabla 16: Datos de disolución

Tiempo (min)	% de fármaco liberado (Art 50(R))	% de fármaco liberado (ejemplo 9)
5	3	27
10	4	45
15	5	60
20	7	69
30	9	82
45	11	88
60	14	95

La tabla 16 proporciona los datos de disolución para cápsulas de diacereína (50 mg) preparadas según la fórmula facilitada en la tabla 15. Para la determinación de la velocidad de liberación de fármaco, se usó el aparato de tipo 2 (75 rpm) de la USP en el que se usaron 1000 ml de tampón fosfato pH 5,7 a $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ como medio.

5 Ejemplo 10 (ejemplo de referencia):

Tabla 17

N. S.	Componentes	% p/p
<u>Parte I</u>		
1	Diacereína	10-90
2	Manitol	10-90
3	N-metilpirrolidona	c.s.
<u>Parte II</u>		
4	Celulosa microcristalina	5-60
5	Croscarmelosa sódica	1-25
6	Estearato de magnesio	1-15

10 Procedimiento: Se disolvieron la diacereína y el manitol en la N-metilpirrolidona y se pulverizaron (velocidad de pulverización: 3 ml/min) en un flujo de dióxido de carbono (15 kg/h) a presión supercrítica (100 bares, 40°C) en un reactor de pulverización. Se recuperaron las partículas así formadas y se mezclaron con la celulosa microcristalina, la croscarmelosa sódica y el estearato de magnesio. Se llenó la mezcla final en cápsulas de gelatina dura.

15 Tabla 18: Datos de disolución

Tiempo (min)	% de fármaco liberado (Art 50(R))	% de fármaco liberado (ejemplo 10)
5	3	92
10	4	100
15	5	100
20	7	100
30	9	100
45	11	100
60	14	100

20 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 velocidad de liberación de fármaco, se usó el aparato de tipo 2 (75 rpm) de la USP en el que se usaron 1000 ml de tampón fosfato pH 5,7 a $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ como medio. En la figura 3, se muestra el perfil comparativo de disolución de Art 50(R), los ejemplos 7, 8, 9 y 10.

REIVINDICACIONES

1. Composición farmacéutica que comprende diacereína, o sales o ésteres de la misma adsorbidos en un adsorbente farmacéuticamente aceptable, en la que la composición se obtiene mediante el procedimiento, en la que el procedimiento comprende:
- 5
- a) proporcionar una suspensión espesa o disolución de diacereína, opcionalmente con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables en uno o más disolventes adecuados;
- 10
- b) añadir adsorbente farmacéuticamente aceptable a la suspensión espesa o disolución de la etapa a) o viceversa; y
- c) recuperar la diacereína, o sales de la misma adsorbidas en el adsorbente farmacéuticamente aceptable a partir de la suspensión espesa o disolución de la etapa b) de la misma,
- 15
- en la que el adsorbente farmacéuticamente aceptable comprende uno o más de dióxido de silicio coloidal, silicato de calcio, meta-silicato de aluminio y magnesio, cerámicas porosas, carbonato de calcio, fosfato de calcio y sulfato de calcio.
- 20
2. Composición farmacéutica según la reivindicación 1, en la que la composición comprende uno o más de un comprimido, una cápsula, un polvo, un disco, un comprimido oblongo, gránulos, microgránulos, gránulos en una cápsula, minicomprimidos, minicomprimidos en una cápsula, microgránulos en una cápsula, un sobre y otras formas de dosificación adecuadas para la administración oral.
- 25
3. Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, en la que la composición comprende además uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables que comprenden cargas, aglutinantes, lubricantes, deslizantes, disgregantes, tensioactivos, edulcorantes, agentes colorantes y aromatizantes.
- 30
4. Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que la composición presenta un perfil de disolución tal que más del 85% de diacereína se libera en el plazo de 20 minutos, en la que se mide la velocidad de liberación en el aparato 2 (USP, disolución, paletas, 75 rpm) usando 1000 ml de tampón fosfato pH 5,7 a 37°C ± 0,5°C.
- 35
5. Procedimiento para preparar una composición farmacéutica que comprende diacereína, o sales o ésteres de la misma, comprendiendo el procedimiento:
- a) proporcionar una suspensión espesa o disolución de diacereína, opcionalmente con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables en uno o más disolventes adecuados;
- 40
- b) añadir adsorbente farmacéuticamente aceptable a la suspensión espesa o disolución de la etapa a) o viceversa; y
- c) recuperar la diacereína, o sales de la misma adsorbidas en el adsorbente farmacéuticamente aceptable a partir de la suspensión espesa o disolución de la etapa b) de la misma,
- 45
- en el que el adsorbente farmacéuticamente aceptable comprende uno o más de dióxido de silicio coloidal, silicato de calcio, meta-silicato de aluminio y magnesio, cerámicas porosas, carbonato de calcio, fosfato de calcio y sulfato de calcio.
- 50
6. Procedimiento según la reivindicación 5, en el que el disolvente adecuado comprende uno o más de agua, metanol, etanol, butanol, alcohol isopropílico, acetona, cloroformo, dimetilacetamida, dimetilsulfóxido, dimetilformamida y cloruro de metileno.

FIGURA 1: Patrón de difracción de rayos X de composición de diacereína-alcohol de azúcar

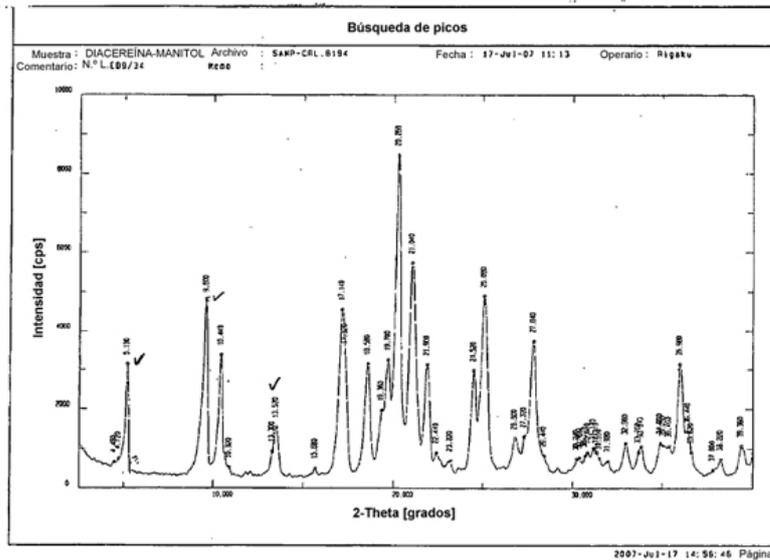


FIGURA 2: Patrón de difracción de rayos X de diacereína pura

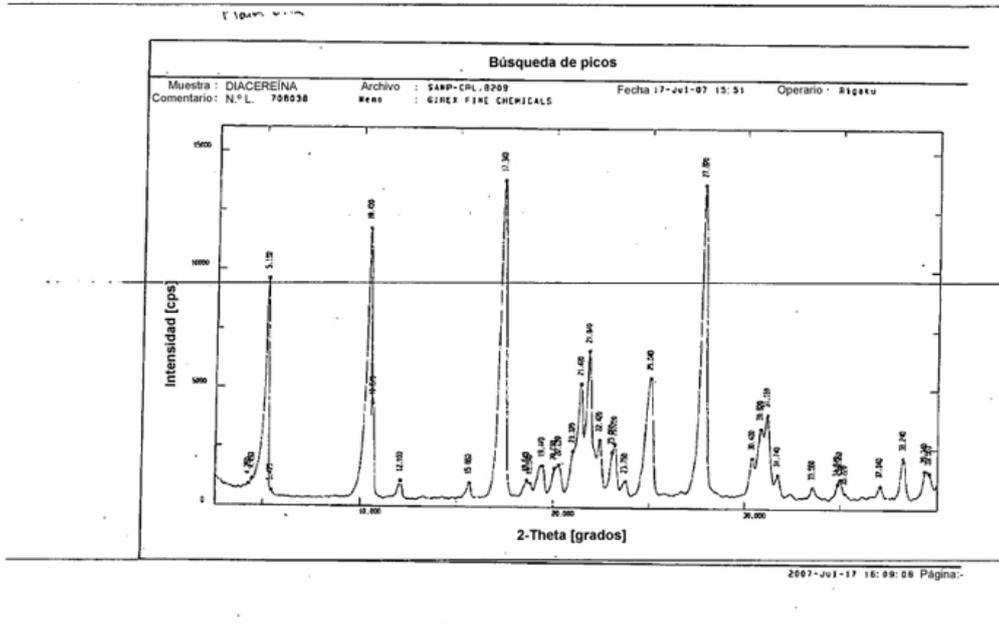


FIGURA 3: Datos comparativos de disolución de Art 50[®] y composiciones de (los ejemplos 7, 8, 9 y 10)

