

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 585 904**

51 Int. Cl.:

A61P 19/02	(2006.01)
A61P 3/10	(2006.01)
A61K 9/14	(2006.01)
A61K 9/16	(2006.01)
A61K 9/20	(2006.01)
A61K 9/28	(2006.01)
A61K 9/50	(2006.01)
A61K 31/235	(2006.01)
A61K 47/48	(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.10.2009** **E 09824084 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.07.2016** **EP 2349289**

54 Título: **Composiciones farmacéuticas que contienen diacereína**

30 Prioridad:

28.10.2008 US 108931 P

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

10.10.2016

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**GAO, DANCHEN;
WU, JEN-SEN;
LU, WEI-SHU;
CHEN, SHOUCIUNG;
KUO, PEI-CHUN y
CHEN, CHIH-MING**

74 Agente/Representante:

CAMPELLO ESTEBARANZ, Reyes

ES 2 585 904 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 que contienen diacereína.

5 ANTECEDENTES DE LA INVENCION

La diacereína (ácido 4,5-bis(acetiloxi)-9,10-dioxo-2-antraceno carboxílico) es un derivado de antraquinona altamente purificado. Se sabe que inhibe la actividad de la interleucina 1, y se ha aprobado como un fármaco sintomático de acción lenta para el tratamiento de la osteoartritis (SYSADOA) en varios países.

10

La diacereína tiene un valor log P de 2,42 y es prácticamente insoluble en agua. La diacereína se convierte en su totalidad en rheína antes de alcanzar la circulación sistémica. La propia rheína se elimina por vía renal (20 %) o se conjuga en el hígado con glucurónido de rheína (60 %) y sulfato de rheína (20 %). Estos metabolitos se eliminan principalmente por el riñón.

15

Existen dos efectos secundarios adversos principales de la diacereína: diarrea o heces blandas y coloración amarilla-marrón de la orina. La gravedad de la diarrea es de suave a moderada y se produce en las primeras dos semanas de tratamiento. La coloración de la orina se debe a los metabolitos de la diacereína presentes en la orina. Los estudios *in vitro* e *in vivo* han mostrado que la diacereína no absorbida se metaboliza a rheína en el colon. La rheína en el colon induce un efecto laxante a través de la activación de la secreción de cloruro mediante la excitación de las neuronas submucosas y la liberación de acetilcolina y prostaglandinas endógenas, pero no mediante la liberación de histamina o serotonina.

20

La biodisponibilidad oral de la diacereína es de aproximadamente el 35-56 %. Un estudio clínico de 3 años indicó que hasta el 30 % de la diarrea o las heces blandas se produjo en los pacientes que tomaron diacereína dos veces al día con las comidas (M. Dougados y col., *Arthritis & Rheumatism*, 44(11), 2539-2547, 2001). Aunque la alimentación aumenta la biodisponibilidad de la diacereína al 43~70 %, la absorción incompleta aún da como resultado un efecto local en el colon. La tasa de incidencia de la diarrea fue proporcional a la dosis, a diferencia de una naturaleza desproporcionada de la dosis de los otros efectos secundarios (J. P. Pelletier y col., *Arthritis & Rheumatism*, 43(10), 2339-2348, 2000). Este hallazgo implica que la minimización de la exposición de la diacereína en el colon podría mejorar los síntomas de la diarrea mejorando la absorción en el intestino.

25

30

Además del tratamiento de la osteoartritis, la diacereína puede considerarse para su uso en el tratamiento de otras enfermedades inflamatorias y autoinmunes, por ejemplo, diabetes de tipo I/II y sus complicaciones, tales como nefropatía, retinopatía, neuropatía o úlceras del pie, etc. Hay estudios no clínicos que señalan que la diacereína y la rheína retardan el avance de la enfermedad de la diabetes y suprimen el hipermetabolismo del riñón en animales diabéticos. El mecanismo potencial de la diacereína y su metabolito, la rheína, para disminuir el avance de la diabetes de tipo I/II y sus complicaciones implica disminuir la expresión y la actividad de las citocinas proinflamatorias, IL-1; regular en descenso la expresión de IL-6, TNF- α y TGF- β ; e inhibir la expresión de iNOS; disminuyendo de esta manera la expresión y la función de GLUT-1 y disminuyendo la captación de glucosa.

35

40

El documento US 2006/074079 se refiere a formulaciones en formas farmacéuticas sólidas que contienen diacereína y meloxicam. El documento WO 2009/040702 se refiere a composiciones farmacéuticas de rheína o diacereína, o sales o ésteres o profármacos de las mismas. El documento WO 2009/048940 se refiere a formulaciones farmacéuticas que comprenden diacereína o sus derivados que tienen mejores propiedades de solubilidad de la diacereína o sus derivados, y son útiles para su administración. El documento EP 1 913 940 se refiere a conjugados formados por la combinación de rheína o sus análogos con las bases orgánicas o aminoácidos.

45

RESUMEN DE LA INVENCION

50

Un objeto de la presente invención es proporcionar una formulación de diacereína de liberación controlada diaria para el tratamiento de enfermedades inflamatorias, autoinmunes o sus complicaciones, tales como osteoartritis, diabetes de tipo I/II o nefropatía diabética, con efectos secundarios adversos reducidos. Más específicamente, las formulaciones de diacereína de liberación controlada diarias de la presente invención es una formulación controlada por membrana. En una realización preferida, las formulaciones de liberación controlada de diacereína de la presente invención podrían proporcionar además un aumento de la biodisponibilidad en comparación con las formulaciones de liberación inmediata (LI) comerciales. Más específicamente, dicho método reduce el efecto secundario adverso de la diarrea causada por la diacereína.

55

Otro objeto más de la invención es proporcionar una formulación diaria de liberación controlada que comprende diacereína y un segundo principio activo para tratar enfermedades inflamatorias, autoinmunes o sus complicaciones. Más específicamente, el segundo principio activo podría ser un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina o un bloqueador del receptor de angiotensina II para tratar la nefropatía diabética, un fármaco antihiperglucémico para tratar la diabetes de tipo I/II, o un fármaco antiinflamatorio no esteroideo (AINE) para tratar la osteoartritis.

60

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Los principales efectos secundarios adversos de la diacereína son la diarrea y las heces blandas. Los estudios *in vitro* e *in vivo* han demostrado que la diacereína no absorbida se metaboliza a rheína en el colon. La rheína en el colon induce un efecto laxante a través de la activación de la secreción de cloruro mediante la excitación de neuronas submucosas y la liberación de acetilcolina y las prostaglandinas endógenas, pero no mediante la liberación de histamina o serotonina.

10 La presente invención proporciona una formulación de diacereína de liberación controlada diaria que puede minimizar la liberación de diacereína en el colon para reducir estos efectos secundarios adversos. Un control ideal de la liberación de diacereína se produce cuando la tasa de liberación de la droga y la tasa de absorción son casi idénticas de manera que los efectos secundarios adversos causados por el contacto de la diacereína con la mucosa del colon puedan minimizarse. La tecnología usada para controlar la liberación de diacereína es tecnología controlada por membrana.

La diacereína, u otro principio activo que se utiliza en la presente invención, puede prepararse a través de micronización únicamente o con un auxiliar de molturación.

20 La diacereína utilizada en las formulaciones de la presente invención puede ser cristalina o estar en el estado amorfo.

La formulación de liberación sostenida puede incluir aditivos comunes además del principio activo y un polímero. Por ejemplo, el núcleo de liberación sostenida puede incluir un diluyente, tal como una celulosa microcristalina, dextrosa, almidón, sacarosa, lactosa, sorbitol, manitol o fosfato de calcio; un agente disgregante, tales como talco, carboximetilcelulosa sódica, L-hidroxipropilcelulosa, crospovidona, o almidón de maíz; un aglutinante, tales como polivinilpirrolidona, almidón, gelatina, tragacanto, metilcelulosa o hidroxipropilcelulosa; y un disolvente, tal como agua o un alcohol inferior, tal como etanol o isopropanol; y un lubricante, tales como ácido silícico anhidro ligero, talco, ácido esteárico y su sal de cinc, magnesio o calcio, o polietilenglicol. Además, la formulación de liberación sostenida puede incluir también un agente disgregante, tal como glicolato de almidón de sodio, almidón, ácido alginico o su sal sódica.

Una composición farmacéutica de la presente invención puede formularse como diversos tipos de formulaciones orales que tienen la composición que se ha descrito anteriormente. Preferiblemente, la composición farmacéutica de la presente invención puede formularse como comprimidos o perlas.

Tecnología controlada por membrana

La formulación de la invención puede estar rodeada por una película de liberación controlada que puede aislar el núcleo del fármaco del entorno GI para minimizar el contacto directo de la diacereína con la mucosa del colon.

La película de liberación controlada puede contener un polímero insoluble en agua que forma una membrana para evitar el contacto directo de la diacereína y la mucosa del colon. El polímero insoluble en agua puede incluir acetato de celulosa, triacetato de celulosa, acetato de agar, triacetato de amilosa, acetato de beta glucano, acetaldehído diacetato de metilo, metil carbamato de acetato de celulosa, ftalato de acetato de celulosa, succinato de acetato de celulosa, dimetilamino acetato de acetato de celulosa, etil carbonato de acetato de celulosa, cloroacetato de acetato de celulosa, etil oxalato de acetato de celulosa, propionato de acetato de celulosa, copolímeros de poli(vinilmetiléter), butil sulfonato de acetato de celulosa, octato de acetato de celulosa, laurato de acetato de celulosa, p-tolueno sulfonato de acetato de celulosa, triacetato de goma de semilla de algarroba, acetato de etileno-vinilo hidroxilado, butirato de acetato de celulosa, etil celulosa y similares.

La película de liberación controlada puede contener además un plastificante o un agente formador de poros para obtener propiedades de película adecuadas. Los ejemplos de plastificantes adecuados son sebacato de dibutilo, citrato de trietilo y polietilenglicol (PEG). Los ejemplos de agentes formadores de poros adecuados son hidroximetilpropilcelulosa (HPMC), polivinilpirrolidona (PVP) e hidroxipropilcelulosa (HPC).

La velocidad de liberación de la diacereína puede controlarse ajustando la ganancia de peso de la película de liberación controlada. Una ganancia de peso adecuada puede ser del 3-50 % del núcleo del comprimido o perla.

60 La formulación de liberación controlada comprende una capa activa, una capa de película de liberación sostenida y una capa de película de liberación retardada.

En una realización de la invención, la capa activa comprende entre aproximadamente el 40,0 % y aproximadamente el 50,0 % en peso de celulosa microcristalina, entre aproximadamente el 20,0 % y aproximadamente el 30,0 % en peso de diacereína, entre aproximadamente el 2,0 % y aproximadamente el 5,0 % en peso de povidona, y entre aproximadamente el 20,0 % y aproximadamente el 30,0 % en peso de manitol.

En otra realización de la invención, la capa activa comprende aproximadamente el 50,0 % en peso de celulosa microcristalina, aproximadamente el 25,0 % en peso de diacereína, aproximadamente el 2,0 % en peso de povidona y aproximadamente el 23,0 % en peso de manitol.

5 La capa de película de liberación sostenida puede comprender, pero sin limitación, polímeros de etil celulosa, povidona, citrato de trietilo y talco.

10 La capa de película de liberación retardada puede comprender, pero sin limitación, polímeros de Eudragit®, citrato de trietilo y talco.

Métodos para mejorar la biodisponibilidad

15 En otra realización, la formulación de liberación controlada de la invención podría además proporcionar una mayor biodisponibilidad de diacereína en comparación con formulaciones comerciales de liberación inmediata (por ejemplo, Arthodar®, TRB Pharma s.a.). Se cree que el aumento en la biodisponibilidad puede ser útil para disminuir los efectos secundarios adversos. Los métodos para aumentar la biodisponibilidad incluyen, pero sin limitación, (a) la adición de tensioactivos; (b) la formación de una dispersión sólida; (c) la utilización de diacereína micronizada o nanonizada; (d) la adición agentes acidificantes o tamponantes y (e) la formación de complejos con ciclodextrinas.

20 La adición de tensioactivos a composiciones farmacéuticas de diacereína puede mejorar la velocidad de disolución *in vitro* y la biodisponibilidad *in vivo*. Los tensioactivos adecuados incluyen, pero sin limitación, lauril sulfato sódico, polietilen-polipropilenglicol, oxiestearato de glicerol-polietilenglicol, aceite de ricino hidrogenado PEG-40 y macroglicéridos de estearoilo (polioxiglicéridos).

25 Las dispersiones sólidas se han empleado tradicionalmente para mejorar la velocidad de disolución de los fármacos con vistas a mejorar la biodisponibilidad. El fármaco puede quedar atrapado en un vehículo en forma amorfa sin experimentar la recristalización. El proceso para preparar una dispersión sólida se conoce bien por un experto.

30 Además, se considera que es útil controlar el tamaño de partícula de la diacereína para mejorar su biodisponibilidad. El tamaño de partícula preferido de la diacereína es D50 menor de 20 µm y, más preferiblemente, D50 menor de 5 µm. Además, la combinación de diacereína comicronizada con auxiliares de molienda hidrófilos puede facilitar la disolución y la biodisponibilidad del fármaco. Los auxiliares de molienda hidrófilos adecuados incluyen, pero sin limitación, HPMC, sacarosa, lactosa, tensioactivos y superdisgregantes. El proceso puede ponerse en práctica
35 utilizando un molino o un micronizador, tal como un molino Aljet. La diacereína comicronizada puede entonces mezclarse o granularse con otros excipientes.

Las tablas que se muestran a continuación indican la solubilidad y la estabilidad de la diacereína en soluciones de tampón con diferentes valores de pH. A un pH por debajo de 4,17, la diacereína permanece estable y su solubilidad
40 es relativamente baja. Los productos de degradación que incluyen rheína, aumentan a un pH por encima de 5. La poca estabilidad de la diacereína en el entorno intestinal puede dar como resultado una absorción incompleta y causar una biodisponibilidad deficiente y variable. Además, se sospecha que uno de los degradantes aumentados en el entorno intestinal, la rheína, es un principal factor en la estimulación de la mucosa del colon, y da como resultado diarrea. Por consiguiente, los métodos para estabilizar la diacereína durante la absorción gastrointestinal
45 pueden mejorar su biodisponibilidad, así como el efecto secundario de la diarrea. Los métodos de estabilización para su uso con diacereína pueden incluir la adición de agentes acidificantes o tamponantes o la complejación con ciclodextrinas.

Tabla 1

Solubilidad y estabilidad del perfil de pH de diacereína a temperatura ambiente durante 48 horas						
Sistema de tampón	Valor de pH final	Solubilidad total (µg/ml)	Proporción de Diacereína y sus degradantes (%)			
			Diacereína	Rheína	Monoacetilrheína I	Monoacetilrheína II
HCl 0,1 N	1,17	0,17	100	0	0	0
HCl 0,01 N	1,98	0,15	100	0	0	0
NaH ₂ PO ₄ 50 mM	3,03	0,35	100	0	0	0
	4,17	0,43	100	0	0	0
	5,04	1,40	60	27	0	13
	5,97	152,7	77	10	8	5
	6,55	1105,2	45	28	14	13
	6,70	3746,2	34	36	16	14
Agua	5,79	44,0	90	2	5	3

50

Tabla 2

Solubilidad y estabilidad de diacereína a temperatura ambiente durante una hora					
Valor de pH final	Solubilidad total (µg/ml)	Proporción de Diacereína y sus degradantes (%)			
		Diacereína	Rheína	Monoacetilrheína I	Monoacetilrheína II
6,55*	901,9	90	4	4	2
6,70*	4444,1	83	4	7	6

Uso de las formulaciones de la invención

5

Las composiciones farmacéuticas de diacereína de la presente invención se usan para tratar las enfermedades inflamatorias o autoinmunes, como artritis reumatoide, osteoartritis, osteoporosis, enfermedad inflamatoria del intestino, incluyendo colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, esclerosis múltiple, periodontitis, gingivitis, reacciones de injerto contra huésped, psoriasis, escleroderma, dermatitis atópica, asma, lupus eritematoso

10

sistémico (LES), nefropatía y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). Las afecciones dérmicas que se tratan incluyen las que se han proporcionado anteriormente, y también artritis psoriática, epidermolísis bullosa, dermatitis atópica y vasculitis. La actividad antiangiogénica permite el tratamiento de afecciones, como degeneración macular relacionada con la edad y el cáncer. Las composiciones farmacéuticas de la invención también se usan para tratar la osteoartritis, la diabetes de tipo I/II o la nefropatía diabética, con menos efectos secundarios adversos.

15

Las dosis adecuadas de diacereína para tratar las enfermedades anteriores están en el intervalo de 5-200 mg/por día, preferiblemente, 20-150 mg/por día.

20 Cuando se administra a un paciente que ha alcanzado el estado estable de concentración plasmática, una formulación de diacereína IR comercial de 50 mg administrada dos veces al día únicamente mantiene la concentración plasmática de la rheína por encima de 2 mg/ml durante aproximadamente 12 horas. Sin embargo, en una realización preferida de la invención:

25 una formulación de diacereína de 50 mg de la presente invención mantiene la concentración plasmática de rheína por encima de la concentración de 1 mg/ml durante más de 12 horas en seres humanos al administrarse por vía oral a un paciente humano que ha alcanzado el estado estable de la afección;

una formulación de diacereína de 100 mg de la presente invención mantiene la concentración plasmática de rheína por encima de la concentración de 2 mg/ml durante más de 12 horas en seres humanos al administrarse por vía oral a un paciente humano que ha alcanzado el estado estable de la afección;

30 una formulación de diacereína de 150 mg de la presente invención mantiene la concentración plasmática de rheína por encima de la concentración de 3 mg/l durante más de 12 horas en seres humanos al administrarse por vía oral a un paciente humano que ha alcanzado el estado estable de la afección;

y

35 una formulación de diacereína de 200 mg de la presente invención mantiene la concentración plasmática de rheína por encima de la concentración de 4 mg/l durante más de 12 horas en seres humanos al administrarse por vía oral a un paciente humano que ha alcanzado el estado estable de la afección.

Formulaciones combinadas

40 La formulación de liberación controlada de la invención puede comprender además otro principio activo, tales como bloqueadores del receptor de angiotensina II (ARB), inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ACEI), antihiperglucémicos o AINE. Más específicamente, las formulaciones de diacereína de acuerdo con la presente invención pueden contener adicionalmente un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina o un bloqueador del receptor de angiotensina II para tratar la nefropatía diabética, un fármaco antihiperglucémico para tratar la

45

Los ejemplos de AINE incluyen captoprilo, benaceprilo, enalaprilo, lisinopril, fosinopril, ramiprilo, perindopril, quinapril, moexiprilo y trandolapril. Los ejemplos de RBA incluyen candesartán, eprosartán, irbesartán, telmisartán, valsartán y losartán. Los ejemplos de antihiperglucémicos incluyen sulfonilureas, tales como gliburida, glipicida y

50

glimpirida; meglitinidas, tales como repaglinida y nateglinida; biguanidas, tal como metformina; tiazolidindionas, tales como pioglitazona y rosiglitazona; inhibidor de la alfa glucosidasa, tal como acarbose. Los ejemplos de AINE incluyen salicilatos, tales como aspirina; ácidos arilalcanoicos, tal como acetaminofeno; ácidos 2-arilpropiónicos, tales como Ibuprofeno, Ketorolac y Naproxeno; ácidos n-arilntranílicos, tales como ácido mefenámico, ácido meclofenámico; oxicamos, tales como piroxicam, meloxicam; e inhibidores de COX-2, tal como Celecoxib.

55

El segundo principio activo puede presentarse en forma de dosificación de liberación controlada o en forma de dosificación de liberación inmediata.

60 Ha de apreciarse que las presentes realizaciones han de considerarse como ilustrativas y la invención no se limitará a los detalles proporcionados en el presente documento.

Ejemplos**Ejemplo 1** (no según la invención)5 Preparación de dispersión sólida

Los intervalos aceptables para los componentes de dispersiones sólidas representativas se muestran en la Tabla 3.

Tabla 3

Ingredientes	Ejemplos	%
API	Diacereína	10-90
Vehículos	polímeros hidrófilos (HPMC, HPC, HEC, MC, CMC sod., etc.), polímeros hidrófobos (EC, PVA, metacrilato de metilo, etc.), Tensioactivos (SLS, Tween 80, Gelucire, Cremophor, poloxámero, PEG, etc.), excipientes solubles en agua (lactosa, sacarosa, manitol, glucosa, etc.), Cera (behenato de glicerilo, alcohol cetílico, etc.), o combinaciones de los mismos	10~90
Disolventes orgánicos	Acetona, Alcohol isopropílico o Etanol	c.s.

10

Proceso:

La diacereína puede disolverse con disolventes orgánicos adecuados para formar una solución de fármaco. Los vehículos, tales como polímeros hidrófilos, polímeros hidrófobos, tensioactivos, excipientes solubles en agua, o cera, o una combinación de los vehículos anteriores se disuelven o se dispersan entonces en la solución de fármaco. Puede usarse secado por pulverización de la solución anterior para obtener una dispersión sólida, o la solución puede revestirse con los excipientes adecuados (materiales solubles en agua que funcionan como un segundo vehículo) usando un lecho fluido.

15

20 **Ejemplo 2** (no según la invención)Complejación con ciclodextrinas

Los intervalos aceptables para los componentes de complejos con ciclodextrinas representativos se muestran en la

25 Tabla 4.

Tabla 4

Ingredientes	Ingredientes	%
API	Diacereína	10~90
Ciclodextrinas	α -ciclodextrina, β -ciclodextrina, γ -ciclodextrina y sus derivados, por ejemplo, 2-hidroxiopropil- β -ciclodextrina etc.	10~90

Proceso:

30

Las soluciones en agua de ciclodextrinas pueden prepararse con diversos porcentajes. Se añade diacereína a las soluciones anteriores para producir soluciones saturadas. Las soluciones se agitan durante al menos 72 horas y después se dejan en reposo hasta que todo el material no disuelto ha precipitado. La solución de sobrenadante se filtra y se seca en estufa, se seca por secado por pulverización o por liofilización o se reviste con los excipientes adecuados (que funcionan como diluyentes) usando un lecho fluido.

35

Ejemplo 3 (no según la invención)Sistema de matriz (comprimido)

40

Los intervalos aceptables para los componentes de sistemas de comprimidos de matriz representativos se muestran en la Tabla 5.

Tabla 5

Ingredientes	Ingredientes	%
API	Diacereína, Diacereína en dispersión sólida o en complejo con ciclodextrinas	10~90
Materiales de liberación controlada	polímeros hinchables en agua, polímeros hidrófilos (HPMC, HPC, HEC, MC, CMC sod., etc.), polímeros hidrófobos (EC, PVA, metacrilato de metilo, etc.), cera (behenato de glicerilo, alcohol cetílico, etc.).	10~90

45

Proceso:

La parte API se prepara como se ha descrito en los ejemplos anteriores. La parte API de la diacereína se mezcla o se granula físicamente con materiales de liberación controlada, y después la mezcla se comprime para obtener comprimidos de matriz. Opcionalmente, puede incluirse un agente acidificante o un agente tamponante en la formulación de comprimidos.

5

Ejemplo 4 (no según la invención)

Sistema de matriz (comprimido)

10 Se muestran dos formulaciones de comprimidos de matriz representativos en la Tabla 6.

	Ingredientes	Fórmula A		Fórmula B	
		mg	%	mg	%
Gránulo I	Diacereína	100	20,0	100	20,0
	HPC	100	20,0	--	--
	HPMC	--	--	179	35,8
	Manitol	204	40,8	--	--
	SLS	10	2,0	--	--
	Cremophor	--	--	10	2,0
Gránulo II	HPMC	80	16,0	--	--
	Manitol	--	--	180	36,0
	PVP	3	0,6	3	0,6
Lubricante	Ácido tartárico	--	--	25	5,0
	Estearato Mg	3	0,6	--	--
	SiO ₂	--	--	3	0,6
	Total	500	100,0	500	100,0

Proceso:

15

Una dispersión sólida del Gránulo I se preparó como se ha descrito en el Ejemplo 1. El Gránulo II se preparó por granulación húmeda. Los Gránulos I y II se mezclaron con lubricantes y después se comprimieron para obtener comprimidos de matriz.

20 **Ejemplo 5** (no según la invención)

Sistema de matriz (comprimido)

Una formulación de comprimido de matriz representativa adicional se muestra en la Tabla 7.

25

	Ingredientes	Fórmula C	
		mg	%
Gránulo	Diacereína	100	20,0
	HPMC	175	35,0
	Manitol	147	29,4
	Cremophor	50	10,0
	Ácido tartárico	25	5,0
Lubricante	Estearato Mg	3	0,6
	Total	500	100,0

Proceso:

30 Se granularon diacereína, HPMC, manitol, cremophor y ácido tartárico por granulación húmeda. Los gránulos se mezclaron con lubricantes y después se comprimieron.

Ejemplo 6 (no según la invención)

35 Sistema de matriz (perlas)

Los intervalos aceptables para los componentes de sistemas de matriz de perlas representativos se muestran en la Tabla 8.

Tabla 8

	Ingredientes	Porcentaje
Núcleo de perla		
API	Diacereína	10~90 % de núcleo
Vehículos	polímeros hidrófilos (HPMC, HPC, HEC, MC, CMC sod., etc.), polímeros hidrófobos (EC, PVA, metacrilato de metilo, etc.), Tensioactivos (SLS, Tween 80, Gelucire, Cremophor, poloxámero, PEG, etc.), excipientes solubles en agua (lactosa, sacarosa, manitol, glucosa, etc.), Cera (behenato de glicerilo, alcohol cetílico, etc.), o combinaciones de los mismos	10~90 % de núcleo
Semillas	Esfera de celulosa microcristalina, grano de azúcar, etc.	10~90 % de núcleo

Proceso:

- 5 La diacereína se disuelve con disolventes orgánicos adecuados para formar una solución de fármaco. Los vehículos, tales como polímeros hidrófilos, polímeros hidrófobos, tensioactivos, excipientes solubles en agua, cera, o la combinación de los vehículos anteriores, se disuelven o se dispersan entonces en la solución de fármaco. La solución se pulveriza sobre semillas mediante un lecho fluido para obtener perlas de matriz. Después, las perlas se
10 encapsulan en una cápsula con un tamaño adecuado.

Ejemplo 7 (no según la invención)

Sistema de matriz (perlas)

- 15 Una formulación de matriz de perlas representativa se muestra en la Tabla 9.

Tabla 9

Ingredientes	Fórmula D	
	mg	%
Núcleo de perla	API	100 20,0
	HPC	100 20,0
	EC	50 10,0
	Esfera MCC	240 48,0
	Cremophor	10 2,0
	Total	500,0 100,0

- 20 La fórmula D se preparó mediante el proceso descrito en el Ejemplo 6.

Ejemplo 8

- 25 Sistema controlado por membrana (comprimido)

Los intervalos aceptables para los componentes de formulaciones de comprimido controladas por membrana se muestran en la Tabla 10.

- 30 **Tabla 10**

	Ingredientes	Porcentaje
Núcleo de perla		
API	Diacereína en dispersión sólida o en complejo con ciclodextrinas	10~90 % de núcleo
Diluyentes	Lactosa, MCC, manitol, etc.	10~90 % de núcleo
Lubricantes	Estearato Mg	0,1~5 % de núcleo
Revestimiento de película		
Composición de membrana de liberación controlada	polímeros hidrófobos (EC, PVA, metacrilato de metilo, etc.), agente formador de poros (HPMC, PVP, HPC, etc.) Plastificante (sebacato de dibutilo, citrato de trietilo, PEG, etc.)	3~50 % de ganancia de peso de núcleos de comprimidos

- La parte API se prepara como se ha descrito en los ejemplos anteriores. La parte API de la diacereína se mezcla o se granula físicamente con diluyentes y lubricantes adecuados y después se comprime para obtener el núcleo de los comprimidos. Opcionalmente, el agente acidificante o agente tamponante puede incluirse en la formulación del
35 núcleo de comprimido. Los materiales de liberación controlada se disuelven junto con agentes formadores de poros y plastificante en disolventes orgánicos para obtener la solución de revestimiento para el núcleo de comprimido anterior. Después, los comprimidos se revisten en un revestidor de comprimidos.

Ejemplo 9

Sistema controlado por membrana (comprimido)

5 Se muestran tres formulaciones de comprimido controladas por membrana representativas se muestran en la Tabla 11.

Tabla 11

	Ingredientes	Fórmula E		Fórmula F		Fórmula G	
		mg	%	mg	%	mg	%
Núcleo de comprimido	Diacereína	100	22,7	100	23,0	100	23,0
	Manitol	304	69,1	274,5	63,0	289,5	66,5
	SLS	20	4,5	--	--	30	6,9
	Cremophor	--	--	20	4,6	--	--
	PVP	14	3,2	14	3,2	14	3,2
	Ácido tartárico	--	--	25	5,7	--	--
	Estearato Mg	2	0,5	2	0,5	2	0,5
	<i>Subtotal</i>	440	100	435,5	100	435,5	100
Revestimiento sellante	Núcleo de comprimido	440	97,3	435,5	97,3	435,5	97,3
	HPMC	8	1,8	8	1,8	8	1,8
	Talco	4	0,9	4	0,9	4	0,9
	<i>Subtotal</i>	452,0	100,0	447,5	100,0	447,5	100,0
Revestimiento LS	Comprimido revestido con sellante	452,0	90,4	447,5	89,5	447,5	89,5
	EC	30	6,0	25	5,0	25	5,0
	PVP	15	3,0	25	5,0	25	5,0
	TEC	3	0,6	2,5	0,5	2,5	0,5
	Total	500,0	100,0	500,0	100,0	500,0	100,0

10 Proceso:

El núcleo del comprimido se fabricó mediante un método de dispersión sólida como se ha descrito en los ejemplos anteriores o mediante un método de granulación húmeda. Después, el núcleo del comprimido se revistió con un
15 revestimiento sellante y un revestimiento de liberación sostenida.

Ejemplo 10

Sistema controlado por membrana (perlas)

20 Los intervalos aceptables para los componentes de sistemas controlados por membrana de perlas representativos se muestran en la Tabla 12.

Tabla 12

	Ingredientes	Porcentaje
Núcleo de perla		
API	Diacereína	10~90 % de núcleo
Vehículos	polímeros hidrófilos (HPMC, HPC, HEC, MC, CMC sod., etc.), polímeros hidrófobos (EC, PVA, metacrilato de metilo, etc.), Tensioactivos (SLS, Tween 80, Gelucire, Cremophor, poloxámero, PEG, etc.), excipientes solubles en agua (lactosa, sacarosa, manitol, glucosa, etc.), Cera (behenato de glicerilo, alcohol cetílico, etc.), o combinaciones de los mismos	10~90 % de núcleo
Semillas	Esfera de celulosa microcristalina, grano de azúcar, etc.	10~90 % de núcleo
Revestimiento de película		
Composición de membrana de liberación controlada	polímeros hidrófobos (EC, PVA, metacrilato de metilo, etc.), agente formador de poros (HPMC, PVP, HPC, etc.) Plastificante (sebacato de dibutilo, citrato de trietilo, PEG, etc.)	3~50 % de ganancia de peso del núcleo de la perla

25 Proceso:

La diacereína se disuelve con disolventes orgánicos adecuados para formar una solución de fármaco. Los vehículos, tales como polímeros hidrófilos, polímeros hidrófobos, tensioactivos, excipientes solubles en agua, cera, o la
30 combinación de los vehículos anteriores, se disuelven o se dispersan entonces en la solución de fármaco. La

solución se pulveriza sobre semillas mediante un lecho fluido para obtener núcleos de perlas. Los materiales de liberación controlada se disuelven junto con agentes formadores de poros y plastificante en disolventes orgánicos para obtener la solución de revestimiento para los núcleos de perlas. Después, las perlas se revisten con una membrana de liberación controlada. Después, las perlas de liberación extendida se encapsulan en una cápsula con un tamaño adecuado.

Ejemplo 11

Sistema controlado por membrana (perlas)

10

Las formulaciones del sistema controlado por membrana de perlas representativas se muestran en la Tabla 13.

Tabla 13

	Ingredientes	Fórmula H	
		mg	%
Núcleo de perla	API	100	22,8
	HPC	100	22,8
	Esfera MCC	228,5	52,1
	SLS	10	2,3
	<i>Subtotal</i>	438,5	100
Revestimiento sellante	Núcleo de perla	438,5	98,0
	HPMC	6	1,3
	Talco	3	0,7
	<i>Subtotal</i>	447,5	100,0
Revestimiento LC	Perla revestida con sellante	447,5	89,5
	EC	25	5,0
	PVP	25	5,0
	TEC	2,5	0,5
	Total	500,0	100,0

15 La fórmula H se preparó mediante el proceso descrito en el Ejemplo 10.

Ejemplo 12 (no según la invención)

Sistema de bomba osmótica (Push pull)

20

Los intervalos aceptables para los componentes de formulaciones de bomba osmótica representativa (*push pull*) se muestran en la Tabla 14.

Tabla 14

	Ingredientes	Ejemplo	Porcentaje
Capa de fármaco	API	Diacereína, Diacereína en dispersión sólida o en complejo con ciclodextrinas	10~90 % de capa de fármaco
	Agente osmótico	NaCl, manitol, fructosa, etc.	10~90 % de capa de fármaco
	Polímero osmótico	Óxido de polietileno (PEO)	10~90 % de capa de fármaco
	Antioxidante	BHT	0,01~0,5 % de PEO
	Aglutinante	HPMC, PVP, HPC, etc.	0,5~30 % de capa de fármaco
Capa Push	Lubricante	Estearato Mg, SiO ₂	
	Agente osmótico	NaCl, manitol, fructosa, etc.	10~90 % de capa push
	Polímero osmótico	Óxido de polietileno (PEO)	10~90 % de capa push
	Antioxidante	BHT	10~90 % de capa push
	Aglutinante	HPMC, PVP, HPC, etc.	0,01~0,5 % de PEO
	Lubricante	Estearato Mg, SiO ₂	0,5~30 % de capa push
			0,1~5 % de capa push
Composición de membrana semipermeable	Agente formador de poros anterior a la película Plastificante	Acetato de celulosa (HPMC, PVP, HPC, etc.) sebacato de dibutilo, citrato de trietilo, PEG, etc.	3~50 % de ganancia de peso de comprimidos bicapa

25

La parte API como se ha descrito en los ejemplos anteriores se prepara mezclando o granulando físicamente la parte API de la diacereína con PEO, un agente osmótico, un aglutinante, y un antioxidante, y después mezclando

con un lubricante para obtener la capa de fármaco. Opcionalmente, el agente acidificante o agente tamponante puede incluirse en la formulación de la capa de fármaco. La capa push también se prepara mezclando y granulando físicamente. La membrana semipermeable se introduce disolviendo acetato de celulosa junto con un agente formador de poros y un plastificante en disolventes orgánicos y después realizando el proceso de revestimiento en un revestidor de comprimidos. Se forma un paso por láser o perforación mecánica en la superficie de la película CA próxima a la capa de fármaco.

Ejemplo 13 (no según la invención)

10 Sistema de bomba osmótica (Push pull)

Se muestra una formulación de bomba osmótica *push pull* representativa en la Tabla 15.

Tabla 15

	Ingredientes	Fórmula I	
		mg	%
Capa de fármaco	Diacereína	100,00	20,00
	PEO (PM 200.000)	282,25	56,45
	NaCl	100,00	20,00
	HPMC E5	15,00	3,00
	BHT (hidroxitolueno butilado)	0,25	0,05
	Monoestearato de glicerilo	2,50	0,50
	<i>subtotal</i>	500,00	100,00
Capa Push	PEO (PM 7.000.000)	194,00	77,48
	NaCl	50,00	19,97
	HPMC E5	5,00	2,00
	BHT	0,125	0,05
	Monoestearato de glicerilo	1,25	0,50
	<i>subtotal</i>	250,38	100
Membrana semipermeable	Comprimido bicapa	750,38	83,34
	Acetato de celulosa (CA-398)	112,5	12,49
	PEG 4000	7,5	0,83
	HPC (Klucel EF)	30	3,33
	Acetona/agua*	c.s.	c.s.
	Total	900,38	100,00

*Que se evaporaron durante el procesamiento.

15

La fórmula I se preparó mediante el proceso descrito en el Ejemplo 12.

Ejemplo 14 (no según la invención)

20 Sistema de bomba osmótica (orificio *in situ*)

Los intervalos aceptables para los componentes de formulaciones de bomba osmótica (orificio *in situ*) representativas se muestran en la Tabla 16.

25

Tabla 16

	Ingredientes	Ejemplo	Porcentaje
Núcleo de comprimido	API	Diacereína, Diacereína en dispersión sólida o en complejo con ciclodextrinas	10~90 % de núcleo de comprimido
	Agente osmótico Polímero osmótico Antioxidante Aglutinante Lubricante	NaCl, manitol, fructosa, etc. Óxido de polietileno (PEO) BHT HPMC, PVP, HPC, etc. Estearato Mg, monoestearato de glicerilo, SiO ₂ , etc.	10~90 % de núcleo de comprimido 10~90 % de núcleo de comprimido 0,01~0,5 % de PEO 0,5~30 % de núcleo de comprimido 0,1~5 % de núcleo de comprimido
Composición de revestimiento sellante	Polímero hidrófilo Agente osmótico Lubricante	HPMC, HPC, PVP, HEC etc. (NaCl, azúcares, etc. (Talco, SiO ₂ , etc.))	0,5~15 % de ganancia de peso de núcleos de comprimidos

	Ingredientes	Ejemplo	Porcentaje
Composición de membrana semipermeable	Agente formador de poros anterior a la película Plastificante	Acetato de celulosa (HPMC, PVP, HPC, azúcares, etc. sebacato de dibutilo, citrato de trietilo, PEG, etc.	1~20 % de ganancia de peso de comprimidos revestidos con sellante

Proceso:

La parte API se prepara como se ha descrito en los ejemplos anteriores. La parte API de la diacereína se mezcla o se granula físicamente con PEO, un aglutinante, un agente osmótico y un antioxidante. La mezcla se mezcla con lubricantes y después se comprime para obtener el núcleo del comprimido. Opcionalmente, el agente acidificante o el agente tamponante puede incluirse en el núcleo de la formulación del comprimido. Se prepara una solución de revestimiento sellante disolviendo o dispersando un polímero hidrófilo, un agente osmótico y lubricantes en el agua, después pulverizando la solución de revestimiento con los núcleos de comprimido en un revestidor. Se prepara un revestimiento semipermeable disolviendo acetato de celulosa junto con un agente formador de poros y un plastificante en un disolvente orgánico y después pulverizando la solución de revestimiento con el comprimido revestido con sellante en un revestidor. Se forma al menos un paso durante la disolución de la forma de dosificación.

Ejemplo 15 (no según la invención)

Sistema de bomba osmótica (orificio *in situ*)

Se muestra una formulación de bomba osmótica (orificio *in situ*) representativa en la Tabla 17.

Tabla 17

	Ingredientes	Fórmula J	
		mg	%
Capa de fármaco	Diacereína	100,00	19,93
	PEO (PM 5,000,000)	48,00	9,57
	PEO (PM 200,000)	192,00	38,27
	NaCl	139,00	27,70
	Lauril sulfato sódico	15,00	2,99
	BHT (hidroxitolueno butilado)	0,25	0,05
	SiO ₂	2,50	0,50
	Monoestearato de glicerilo	5,00	1,00
	<i>subtotal</i>	501,75	100,00
	Revestimiento sellante	Núcleo de comprimido	501,75
Opadry		10,50	2,04
NaCl		3,50	0,67
Agua*		c.s.	c.s.
<i>subtotal</i>		515,75	100,00
Membrana semipermeable	Comprimido revestido con sellante	515,75	97,06
	Acetato de celulosa (CA-398)	9,30	1,75
	PEG 400	0,80	0,15
	Triacetín	0,80	0,15
	Manitol	4,70	0,88
	Acetona/agua*	c.s.	c.s.
Total		531,35	100,00

*Evaporado durante el procesamiento.

La fórmula J se preparó mediante el proceso descrito en el Ejemplo 14.

Ejemplo 16 (no según la invención)

Formulación de liberación sostenida (sistema de matriz)

Los intervalos aceptables para los componentes de formulaciones de liberación sostenida de matriz representativas se muestran en la Tabla 18.

Tabla 18

	Ingredientes	Porcentaje
Núcleo de liberación sostenida		
API	Diacereína, Diacereína micronizada o Diacereína pulverizada,	10~90 % de núcleo
Polímero de	polímeros hinchables en agua, polímeros hidrófilos (HPMC, HPC, HEC, MC,	10-50 % de

liberación sostenida	CMC sod., etc.), polímeros hidrófobos (EC, PVA, metacrilato de metilo, etc.), cera (behenato de glicerilo, alcohol cetílico, etc.), o combinación de los polímeros	núcleo
Diluyentes	celulosa microcristalina, dextrosa, almidón, sacarosa, lactosa, sorbitol, manitol y fosfato cálcico	10~50 % de núcleo
Aglutinante	PVP, HMPC, HPC	1-20 % de núcleo
Disgregante	L-HPC, glicolato sódico, croscarmelosa sódica,	1-10 % de núcleo
Lubricantes	Estearato Mg	0,1~5 % de núcleo

Proceso:

La formulación de liberación sostenida de la presente invención puede prepararse por compresión directa, 5 granulación por compactación, granulación húmeda o extrusión y esferonización.

En el caso de usar compresión directa o granulación por compactación, la formulación de liberación sostenida puede prepararse de tal manera que la diacereína, un polímero hinchable, un diluyente, un agente disgregante, un aglutinante, y un lubricante se mezclan, seguido de granulación con un granulador por compactación (por ejemplo, 10 rodillo compactador), criba a través de un tamiz con malla 20 aproximadamente, y compresión.

En el caso de la granulación húmeda, la formulación de liberación sostenida puede prepararse de tal manera que la diacereína, un polímero hinchable, un diluyente, un agente disgregante y un aglutinante se mezclen en un granulador de alta cizalladura con la adición de agua o un disolvente (por ejemplo, etanol o alcohol isopropílico). 15 Adicionalmente, los gránulos se secan, se trituran y se mezclan con lubricante y compresión.

En caso de usar la extrusión y la esferonización, la formulación de liberación sostenida puede prepararse de tal manera que la diacereína, un polímero hinchable, un diluyente, un agente disgregante, un aglutinante, y un lubricante se mezclen en un granulador de baja cizalladura o un mezclador con la adición de agua o un disolvente 20 (por ejemplo, etanol o alcohol isopropílico). La masa húmeda se añade a una extrusora de uno o dos husillos, el extrudado se esferoniza en un Marumerizer para obtener las perlas de liberación sostenida.

Ejemplo 17 (no según la invención)

25 Se muestra una formulación de comprimido de liberación sostenida de matriz representativa en la Tabla 17.

Gránulo	Ingredientes	Fórmula K	
		mg	%
	Diacereína	100	20,0
	HPMC	175	35,0
	MCC	147	29,4
	SLS	50	10,0
	L-HPC	25	5,0
Lubricante	Estearato Mg	3	0,6
	Total	500	100,0

La Fórmula K se preparó mediante el proceso descrito en el Ejemplo 16.

30

Ejemplo 18

Sistema controlado por membrana

35 Los intervalos aceptables para los componentes de formulaciones de un sistema controlado por membrana de liberación sostenida representativas se muestran en la Tabla 20.

	Ingredientes	Porcentaje
Núcleo del comprimido o perla		
API	Diacereína, Diacereína micronizada o Diacereína pulverizada	10~90 % de núcleo
Diluyentes	Lactosa, MCC, manitol, sorbitol, etc.	10~90 % de núcleo
Aglutinante	PVP, HPC, HPMC, etc.	1-10 % de núcleo
Lubricantes	Estearato Mg	0,1~5 % de núcleo

Revestimiento de película		
Composición de membrana de liberación controlada	polímeros hidrófobos (EC, PVA, metacrilato de metilo, etc.), agente formador de poros (HPMC, PVP, HPC, etc.) Plastificante (sebacato de dibutilo, citrato de trietilo, PEG, etc.)	3-50 % de ganancia de peso de núcleos de comprimidos

Proceso:

El núcleo del comprimido se prepara mediante compresión directa, se utiliza la granulación por compactación, o la granulación húmeda. El núcleo de la perla se prepara mediante granulación de lecho fluido

Cuando se usa compresión directa o granulación por compactación, el núcleo del comprimido puede prepararse de tal manera que la diacereína, un diluyente, un aglutinante, y un lubricante se mezclen, seguido de granulación con un granulador por compactación (por ejemplo, un rodillo compactador), criba a través de un tamiz de malla 20 aproximadamente, y compresión.

Cuando se usa granulación húmeda, el núcleo del comprimido puede prepararse de tal manera que la diacereína, un diluyente y un aglutinante se mezclen en un granulador de alta cizalladura con la adición de agua o disolvente (por ejemplo, etanol o alcohol isopropílico). Los gránulos se secan adicionalmente, se trituran y mezclan con un lubricante, y se comprimen.

Para la preparación del núcleo de perla, las perlas pueden prepararse de tal manera que la diacereína, un diluyente y un aglutinante se granulan en un granulador de lecho fluido con la adición de agua o un disolvente (por ejemplo, etanol o alcohol isopropílico). Los gránulos de perla se secan adicionalmente y se tamizan a través de una malla apropiada.

Los materiales de liberación controlada se disuelven junto con agentes formadores de poros y plastificante en disolventes orgánicos para obtener la solución de revestimiento para los núcleos de comprimidos o perlas anteriores. Después, los comprimidos o perlas se recubren en un revestidor de comprimidos o un revestidor de lecho fluido.

Ejemplo 19

Formulación de perla para un sistema controlado por membrana

Se muestra una formulación de perlas representativa para un sistema controlado por membrana en la Tabla 21.

	Ingredientes	Fórmula L	
		mg	%
Núcleo de perla	Diacereína	100	22,7
	Lactosa	302,6	68,8
	SLS	13,2	3
	PVP	22	5,0
	Estearato Mg	2,2	0,5
	<i>Subtotal</i>	440	100
Revestimiento sellante	Núcleo de perlas	440	97,3
	HPMC	8	1,8
	Talco	4	0,9
Revestimiento LS	<i>Subtotal</i>	452,0	100,0
	Perla revestida con sellantes	452,0	90,4
	EC	30	6,0
	PVP	15	3,0
	TEC	3	0,6
	Total	500,0	100,0

Ejemplo 20 (no según la invención)

Formulaciones de matriz de hidrogel

Se muestran formulaciones de matriz de hidrogel representativas en la Tabla 22.

Tabla 22

Ingredientes	DIAC-2001		DIAC-2002		DIAC-2006		DIAC-2006		DIAC-2017		DIAC-2018	
	Mg/comp.	% de sólido										
Diacereína (Highsun)												
Diacereína (TRB)	50,0	20,0	50,0	20,0					50,0	20,0	50,0	20,0
Diacereína (micronizada)					50,0	20,0	50,0	20,0				
HPMC K4MCR	50,0	20,0	100,0	40,0 %	25,0	10,0	50,0	20,0				
HPMC K100LVCR					25,0	10,0	50,0	20,0	75,0	30,0	100,0	40,0
Manitol	142,5	57,0	92,5	37,0	142,5	57,0	142,5	57,0	115,0	46,0	90,0	36,0
HPMC E5LV									7,5	3,0	7,5	3,0
Povidona K30	5,0	2,0	5,0	2,0	5,0	2,0	5,0	2,0				
Estearato Mg	2,5	1,0	2,5	1,0	2,5	1,0	2,5	1,0	2,5	1,0	2,5	1,0
Total	250,0	100,0										

Diacereína (Highsun) se refiere a la diacereína producida por Taizhou Highsun Pharmaceutical Co., Ltd.

Diacereína (TRB) se refiere a la diacereína producida por TRB Chemedica.

"HPMC K4MCR," "HPMC K100LVCR" y "HPMC E5LVCR" son diversos productos de hipromelosa METHOCEL™
5 producidos por Dow Chemical Company.

Ejemplo 21 (no según la invención)

Datos de disolución para formulaciones de matriz de hidrogel

10

Las pruebas de disolución se realizaron en las formulaciones de matriz de hidrogel de diacereína del Ejemplo 20. Las pruebas de disolución se realizaron de acuerdo con el método denominado "cesta" y/o el método "paleta y plomada".

15 Método "cesta"

El "método cesta" usa un aparato USP 1. Habitualmente funciona a 100 rpm (revoluciones por minuto) y se usa normalmente para la formulación de perlas. Las directrices de la FDA contienen descripciones del método "cesta".

20 Método "paleta y plomada"

El método "paleta y plomada" usa el aparato USP 2. Normalmente funciona a 50 rpm. Una "plomada" puede ser unos cables enrollados alrededor de las cápsulas antes de poner las cápsulas en los recipientes de disolución. Las directrices de la FDA contienen descripciones del método "paleta y plomada".

25

Ambos métodos se usan normalmente a 37 °C ± 0,5 °C. Las muestras habitualmente se disuelven en 900 ml de medio acuoso.

30 La Tabla 23 contiene los resultados de las pruebas de disolución realizadas en las formulaciones DIAC-2002, DIAC-2005, DIAC-2017 y DIAC-2018. Todas las pruebas se realizaron utilizando un tampón PBS a pH 6,0. Las pruebas en las formulaciones DIAC-2002 y DIAC-2005 se realizaron utilizando el método "cesta" a 100 rpm, y las pruebas en las formulaciones DIAC-2017 y DIAC-2018 se realizaron utilizando el método "paleta y plomada" a 100 rpm.

Tabla 23

Tiempo (h)	DIAC-2002		DIAC-2005		DIAC-2017		DIAC-2018	
	Media	Desv. Est.						
2	26	4,6	24	2,2	36	13,4	23	2,5
4	51	7,6	48	4,1	64	8,9	44	4,8
6	66	6,8	68	0,8	85	6,1	64	6,7
8	78	5,2	82	2,7	93	1,9	78	6,6
12	88	1,7	96	2,0	95	0,7	94	2,3
16	89	1,0	97	3,0	95	0,7	96	1,1

"Desv. Est.". significa "desviación estándar".

35

La Tabla 24 contiene los resultados de las pruebas de disolución realizadas en las formulaciones DIAC-2001, DIAC-2002, DIAC-2005 y DIAC-2006. Todas las pruebas se realizaron usando un tampón PBS a pH 6,8 y el método "cesta" a 100 rpm. Las pruebas se realizaron por triplicado, y la tabla muestra los datos para la media de estos triplicados.

40

Tabla 24

Tiempo (h)	DIAC-2001		DIAC-2002		DIAC-2005		DIAC-2006	
	Media	Desv. Est.						
2	23	0,2	12	0,3	32	9,0	49	3,6
4	44	0,1	22	1,4	54	14,9	78	7,0
6	58	0,7	31	3,6	69	16,8	93	3,8
8	68	1,2	39	5,0	77	13,9	90	4,0
12	79	1,4	50	5,0	85	4,3	86	3,8
16	87	1,1	59	7,0	86	0,5	83	3,8

Ejemplo 22 (no según la invención)

Formulaciones de liberación sostenida

Se muestran formulaciones de liberación sostenida representativas en las Tablas 25-29 como se indica a continuación. Las Tablas 25 y 26 muestran composiciones de capas activas de las formulaciones DIAC-3002, DIAC-3004, DIAC-3006, DIAC-3007, DIAC-3008, DIAC-3010, DIAC-3011 y DIAC-3012; las Tablas 27 y 28 muestran composiciones de capas de película de liberación sostenida (LS) de estas formulaciones; y la Tabla 29 muestra composiciones de capas de película de liberación retardada (LR) de las formulaciones DIAC-3007, DIAC-3008, DIAC-3011 y DIAC-3012 (las demás formulaciones no contienen capa de película LR).

10

Tabla 25

CAPA ACTIVA								
Ingredientes	DIAC-3002		DIAC-3004		DIAC-3006		DIAC-3007	
	mg/cap	% de sólido						
Cellets® 350	100	48,8 %			100,0	47,6 %	100,0	47,6 %
Cellets® 700			100,0	47,6 %				
Diacereína (Highsun)	50,0	24,4 %	50,0	23,8 %	50,0	23,8 %	50,0	23,8 %
Diacereína (TRB)								
Povidona K30	5,0	2,4 %	10,0	4,8	10,0	4,8 %	10,0	4,8 %
Manitol	50,0	24,4 %	50,0	23,8 %	50,0	23,8 %	50,0	23,8 %
Subtotal	205,0	100,0 %	210,0	100,0 %	210,0	100,0 %	210,0	100,0 %

Cellets® 350 y Cellets® 750 son núcleos iniciadores neutros para la formulación de liberación controlada producida por Glatt Group.

15

Tabla 26

CAPA ACTIVA								
Ingredientes	DIAC-3008		DIAC-3010		DIAC-3011		DIAC-3012	
	mg/cap	% de sólido						
Cellets® 350	100,0	47,6 %	100,0	47,6 %	100,0	47,6 %	100,0	47,6 %
Diacereína (Highsun)	50,0	23,8 %						
Diacereína (TRB)			50,0	23,8 %	50,0	23,8 %	50,0	23,8 %
Povidona K30	10,0	4,8 %	10,0	4,8 %	10,0	4,8 %	10,0	4,8 %
Manitol	50,0	23,8 %	50,0	23,8 %	50,0	23,8 %	50,0	23,8 %
Subtotal	210,0	100,0 %						

Tabla 27

CAPA DE PELÍCULA LS								
Ingredientes	DIAC-3002		DIAC-3004		DIAC-3006		DIAC-3007	
	mg/cap	% de sólido	mg/cap	% de sólido	mg/cap	% de sólido	mg/cap	% de sólido
Ethocel 10 cps		36,4 %		36,4 %		36,4 %	21,0	36,4 %
Povidona K30		36,4 %		36,4 %		36,4 %	21,0	36,4 %
Citrato de trietilo		7,3 %		7,3 %		7,3 %	4,2	7,3 %
Talco		20,0 %		20,0 %		20,0 %	11,5	20,0 %
Subtotal		100,0 %		100,0 %		100,0 %	57,6	100,0 %

Tabla 28

PELÍCULA LS								
Ingredientes	DIAC-3008		DIAC-3010		DIAC-3011		DIAC-3012	
	mg/cap	% de sólido	mg/cap	% de sólido	mg/cap	% de sólido	mg/cap	% de sólido
Ethocel 10 cps	21,0	36,4 %		36,4 %	18,2	36,4 %	18,2	36,4 %
Povidona K30	21,0	36,4 %		36,4 %	18,2	36,4 %	18,2	36,4 %
Citrato de trietilo	4,2	7,3 %		7,3 %	3,6	7,2 %	3,6	7,2 %
Talco	11,5	20,0 %		20,0 %	10,0	20,0 %	10,0	20,0 %
Subtotal	57,6	100,0 %		100,0 %	50,0	100,0 %	50,0	100,0 %

20

Tabla 29

CAPA DE PELÍCULA LR				
Ingredientes	DIAC-3007	DIAC-3008	DIAC-3011	DIAC-3012
	% de sólido	% de sólido	% de sólido	% de sólido
Eudragit L30D-55	66,9 %			
Eudragit S100		66,9 %		66,9 %
Eudragit L100			66,9 %	
Citrato de tietilo	10,0 %	10,0 %	10,0 %	10,0 %
Talco	23,1 %	23,1 %	23,1 %	23,1 %
Subtotal	100,0 %	100,0 %	100 %	100 %

Ejemplo 23 (no según la invención)

Datos de disolución para formulaciones de liberación sostenida

5

Las pruebas de disolución se realizaron en las formulaciones de liberación sostenida de diacereína del Ejemplo 22. Las pruebas de disolución se realizaron de acuerdo con el método "cesta" y/o el método "paleta y plomada" como se ha descrito en el Ejemplo 21.

- 10 La Tabla 30 contiene los resultados de las pruebas de disolución realizadas en las formulaciones DIAC-3002, DIAC-3004, DIAC-3006 y DIAC-3007. Todas las pruebas se realizaron utilizando un tampón PBS a pH 6,0 y utilizando el método "cesta" a 100 rpm.

Tabla 30

Tiempo (h)	DIAC-3002		DIAC-3004		DIAC-3006		DIAC-3007	
	6 % de LS*	18 % de LS	7 % de LS	16 % de LS	6 % de LS	18 % de LS	19 % de LR	
	Media	Media	Media	Media	Media	Media	Media	
2	26	13	9	7	29	16	23	
4	49	25	15	12	51	27	35	
6	69	35	21	16	72	38	45	
8	85	46	27	20	88	48	54	
12	99	64	39	28	102	67	72	
16	102	80	51	35	105	82	85	

*El % se refiere al porcentaje de polímero de liberación sostenida (LS) o de liberación retardada (LR) en cada formulación ensayada.

15

La Tabla 31 contiene los resultados de las pruebas de disolución realizadas en las formulaciones DIAC-3010 y DIAC-3011. Todas las pruebas se realizaron utilizando un tampón PBS a pH 6,0 y utilizando el método "cesta" a 100 rpm.

20

Tabla 31

Tiempo (h)	DIAC-3010	DIAC-3011	
	16 % de LS	6 % de LR	19 % de LR
	Media	Media	Media
2	4	5	3
4	7	10	8
6	11	14	13
8	14	19	17
12	20	26	25
16	26	34	33

La Tabla 32 contiene los resultados de las pruebas de disolución realizadas en las formulaciones DIAC-3004, DIAC-3006 y DIAC-3007. Todas las pruebas se realizaron utilizando un tampón PBS pH 6,8 y utilizando el método "cesta" a 100 rpm.

25

Tabla 32

Tiempo (h)	DIAC-3004		DIAC-3006	DIAC-3007
	7 % de LS	16 % de LS	18 % de LS	19 % de LR
	Media	Media	Media	Media

2	46	25	67	92
4	84	48	93	120
6	98	69	97	119
8	97	86	95	116
12	93	95	91	112
16	92	93	89	110

La Tabla 33 contiene los resultados de las pruebas de disolución realizadas en las formulaciones DIAC-3008, DIAC-3010, DIAC-3011 y DIAC-3012. Todas las pruebas se realizaron utilizando un tampón PBS pH 6,8 y utilizando el método "cesta" a 100 rpm.

5

Tabla 33

Tiempo (h)	DIAC-3008		DIAC-3010		DIAC-3011		DIAC-3012
	5 % de LR	13 % de LR	7 % de LS	16 % de LS	7 % de LR	19 % de LR	5 % de LR
	Media	Media	Media	Media	Media	Media	Media
2	15	5	44	22	28	27	1
4	58	9	72	42	54	52	2
6	87	15	86	59	75	74	4
8	95	27	91	74	91	91	7
12	93	69	92	90	98	103	16
16	91	101	91	92	96	101	32

REIVINDICACIONES

1. Una formulación de liberación controlada diaria de diacereína para su uso en el tratamiento de enfermedades inflamatorias, enfermedades autoinmunes o sus complicaciones con efectos secundarios adversos reducidos, seleccionadas de entre artritis reumatoide, osteoartritis, osteoporosis, enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, esclerosis múltiple, periodontitis, gingivitis, reacciones de injerto contra huésped, psoriasis, escleroderma, dermatitis atópica, asma, lupus eritematoso sistémico (LES), nefropatía, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), artritis psoriásica, epidermólisis bullosa, dermatitis atópica, vasculitis, degeneración macular relacionada con la edad, cáncer, diabetes de tipo I/II y nefropatía diabética, comprendiendo la formulación una capa activa, una capa de película de liberación sostenida, y una capa de película de liberación retardada, en la que la formulación es una formulación controlada por membrana.
5
2. La formulación de liberación controlada de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la formulación comprende un tensioactivo, agente acidificante o un agente tamponante.
15
3. La formulación de liberación controlada de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el tamaño de partícula de la diacereína es menor de 20 µm.
4. La formulación de liberación controlada de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la diacereína se presenta como un estado amorfo en un vehículo sólido.
20
5. La formulación de liberación controlada de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la diacereína se forma como un complejo con ciclodextrinas.
6. La formulación de liberación controlada de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la diacereína es cristalina.
25
7. La formulación de liberación controlada de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la formulación de liberación controlada es para su uso en el tratamiento de la diabetes de tipo I/tipo II o la osteoartritis.
30
8. La formulación de liberación controlada de acuerdo con la reivindicación 1, en la que dicha capa activa comprende entre el 40,0 % y el 50,0 % en peso de celulosa microcristalina, entre el 20,0 % y el 30,0 % en peso de diacereína, entre el 2,0 % y el 5,0 % en peso de povidona, y entre el 20,0 % y el 30,0 % en peso de manitol.