

FORMULACIONES QUE CONTIENEN DIACEREÍNA Y MÉTODOS QUE LAS UTILIZAN PARA DISMINUIR EL NIVEL DEL ÁCIDO ÚRICO EN SANGRE

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

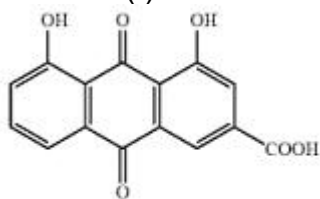
Campo de la invención

La presente invención está relacionada con una formulación de diacereína, y especialmente con un método donde se la usa para disminuir el nivel del ácido úrico en sangre.

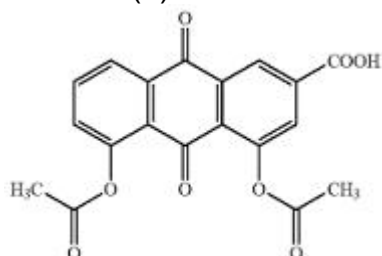
DESCRIPCIÓN DE LOS ANTECEDENTES TÉCNICOS

Químicamente, la reína es el ácido 9,10-dihidro-4,5-dihidroxi-9,10-dioxo-2-antracenocarboxílico, tiene la estructura de la fórmula (I), y uno de sus profármacos, la diacereína, es el ácido 4,5-bis(acetiloxi)9,10-dihidro-4,5-dihidroxi-9,10-dioxo-2-antracenocarboxílico, que tiene la estructura de la fórmula (II). La diacereína se convierte completamente en reína antes de alcanzar la circulación sistémica, y ejerce su función fisiológica en el cuerpo en forma de reína.

Fórmula (I)



Fórmula (II)



La diacereína es un agente antiinflamatorio usado ampliamente en el tratamiento de la osteoartritis, del que se ha demostrado que inhibe la señalización de la interleuquina-1 (IL-1). Actualmente, hay cápsulas disponibles con 50 mg de diacereína que se comercializan bajo diversas marcas comerciales en varios países, incluyendo Art 50 ® y Artrodar®, entre otras. Según se describe en la Patente de los EEUU N° 8536152, la diacereína también puede usarse como tratamiento coadyuvante para la diabetes mellitus tipo II. Aunque la diacereína puede administrarse por vía oral, no puede ser absorbida completamente en el tracto digestivo, y se ha estimado que la biodisponibilidad oral de la diacereína es de aproximadamente 40-60%. La absorción incompleta de la diacereína puede dar lugar a efectos secundarios indeseables, por ejemplo, diarrea o heces blandas. Mediante estudios in vitro e in vivo, se ha demostrado que la diacereína no absorbida es metabolizada en reína en el colon, donde posteriormente induce un efecto laxante. Por ende, en la técnica subsiste la necesidad de una formulación de diacereína que tenga menos efectos secundarios adversos y/o una mayor biodisponibilidad que las formulaciones comerciales actuales.

Según se describe en la Patente de los EEUU N° 8865689, se ha descubierto que la diacereína es eficaz para disminuir el nivel del ácido úrico en sangre, y que puede usarse para tratar hiperuricemia o los trastornos metabólicos asociados a ella. Sin embargo, hasta la fecha no se han desarrollado formulaciones de diacereína específicas para disminuir el nivel del ácido úrico en sangre.

En función de lo anterior, en la presente invención se provee una formulación de diacereína que tiene propiedades mejoradas, así como su uso

en el tratamiento de enfermedades tales como, sin limitaciones, la hiperuricemia, los trastornos metabólicos asociados a la hiperuricemia, la osteoartritis o la diabetes mellitus tipo 2.

RESUMEN DE LA INVENCION

En una forma de realización, en la invención se provee una formulación de liberación controlada con menos efectos secundarios adversos y/o una mayor biodisponibilidad, que comprende una capa de liberación inmediata y una capa de liberación prolongada.

En otra forma de realización, en la invención se provee un método para disminuir el nivel del ácido úrico en sangre de un sujeto que lo necesita, que comprende administrarle la formulación de liberación controlada descrita.

En otra forma de realización, en la invención se provee un método para disminuir el nivel del ácido úrico en sangre de un sujeto que lo necesita, que comprende administrarle una formulación que contiene una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto seleccionado del grupo que consiste en la diacereína, la reína, la monoacetilreína o los profármacos o las sales farmacéuticamente aceptables de éstas, donde cuando se le administra la formulación al sujeto, se obtiene al menos uno de los siguientes parámetros farmacocinéticos: (i) una concentración máxima en el plasma $C_{\max}$ de reína superior a 5,0 $\mu\text{g/ml}$; (ii) un área bajo la curva de la concentración de la reína en función del tiempo AUC_{0-t} o $\text{AUC}_{0-\infty}$ superior a 35,0 $\mu\text{g}\cdot\text{hora/ml}$; (iii) un $T_{\max}$ de aproximadamente 3-4,5 horas después de la administración oral en el sujeto bajo condiciones de alimentación; y (iv) una concentración de reína en el plasma superior a 2,8 $\mu\text{g/ml}$ durante al menos 4 horas.

En otra forma de realización, en la invención se provee un método para disminuir el nivel del ácido úrico en sangre de un sujeto que lo necesita, que comprende administrarle una formulación que contiene al menos aproximadamente 75 mg de un compuesto seleccionado del grupo que consiste en la diacereína, la reína, la monoacetilreína o los profármacos o las sales farmacéuticamente aceptables de éstas.

La tecnología detallada y las formas de realización preferidas implementadas para la invención se describen en los párrafos más adelante de la descripción de los dibujos adjuntos, a partir de los cuales aquellos versados en la técnica han de poder apreciar apropiadamente las características de la invención reivindicada.

DESCRIPCIÓN BREVE DE LOS DIBUJOS

En la figura 1 se representa el perfil de disolución de las formulaciones de liberación controlada A y F de la presente invención, determinado con el aparato II (con paletas) de la Farmacopea de los EEUU, a 50 rpm, en 900 ml de PBS, pH 6,8, a 37°C.

La figura 2 es un gráfico de barras estadístico donde se representa la inhibición de la absorción del ácido úrico con diversas dosis de reína.

En la figura 3 se representa el perfil de la concentración promedio de la reína en el plasma en función del tiempo, después de tratar sujetos con diversas formulaciones diacereína.

La figura 4 es un gráfico de barras estadístico donde se representa la concentración del ácido úrico en el suero antes y después de un tratamiento con diversas formulaciones de diacereína.

DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

El término “liberación inmediata” o “IR”, según se lo emplea en la presente, se aplica a un fármaco (por ejemplo, diacereína) que se libera de una manera convencional o no modificada.

Los términos “liberación controlada” o “CR” y “liberación prolongada” o “ER”, según se los emplea en la presente, hacen referencia a la liberación gradual de un fármaco a una velocidad predeterminada, en un contexto diferente de una liberación inmediata, durante un período de tiempo determinado.

El término “cantidad terapéuticamente eficaz”, según se lo emplea en la presente, hace referencia a una cantidad que alivia o palia uno o más síntomas de una enfermedad.

El término “ $C_{\max}$ ”, según se lo emplea en la presente, hace referencia a la concentración máxima observada en el plasma, calculada como la media de diversas concentraciones máximas en el plasma sanguíneo.

El término “concentración promedio en el plasma”, según se lo emplea en la presente, hace referencia a la media aritmética de la concentración en el plasma sanguíneo.

El término “ $T_{\max}$ ”, según se lo emplea en la presente, hace referencia al tiempo que transcurre hasta que se observa el pico (máximo) de la concentración de un fármaco en el plasma sanguíneo de un individuo en un estudio de la biodisponibilidad.

El término “ $AUC_{0-\infty}$ ” o “ AUC_{inf} ”, según se lo emplea en la presente, hace referencia al área media bajo la curva de la concentración en el plasma, el suero o la sangre en función del tiempo, extrapolada hasta el infinito. Se lo calcula como la media aritmética del área bajo la curva de la concentración en

el plasma en función del tiempo, desde el tiempo cero hasta la extrapolación en el infinito, para cada individuo que participa en un estudio de la biodisponibilidad.

El término “ AUC_{0-t} ”, según se lo emplea en la presente, hace referencia al área media bajo la curva de la concentración en el plasma, el suero o la sangre en función del tiempo, desde el tiempo cero hasta el tiempo t , donde “ t ” es el punto de tiempo donde se tomó una muestra para evaluar la concentración de una formulación determinada.

El término “diacereína o un análogo de ésta”, según se lo emplea en la presente, hace referencia a la diacereína, la reína, la monoacetilreína o los profármacos o las sales farmacéuticamente aceptables de éstas.

A menos que se indique lo contrario, los determinativos “uno” y “el”, según se los emplea en la presente (especialmente en las reivindicaciones más adelante), abarcan formas en singular y en plural.

Según se indicó con anterioridad, para paliar los efectos secundarios adversos y/o mejorar la biodisponibilidad de la diacereína, en la presente invención se provee una formulación de liberación controlada que comprende una capa de liberación inmediata y una capa de liberación prolongada.

En una forma de realización, la capa de liberación inmediata comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto seleccionado del grupo que consiste en la diacereína, la reína, la monoacetilreína o los profármacos o las sales farmacéuticamente aceptables de éstas (en adelante, “diacereína o un análogo de ésta”), un relleno, un aglutinante, un desintegrante y un lubricante, y la capa de liberación prolongada comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de diacereína o un análogo de ésta, un polímero de

liberación controlada, un relleno y un lubricante, donde la proporción en peso entre la diacereína o el análogo de ésta en la capa de liberación inmediata y la diacereína o el análogo de ésta en la capa de liberación prolongada es de entre aproximadamente 2:1 y aproximadamente 1:9.

En una forma de realización, la formulación también comprende un recubrimiento cosmético.

Preferiblemente, en la formulación de la presente invención, la capa de liberación inmediata comprende entre aproximadamente 5% y aproximadamente 60% en peso, preferiblemente entre aproximadamente 5% y aproximadamente 50% en peso de diacereína o un análogo de ésta, entre aproximadamente 30% y aproximadamente 95% en peso, preferiblemente entre aproximadamente 40% y aproximadamente 85% en peso de un relleno, entre aproximadamente 0,1% y aproximadamente 20% en peso, preferiblemente entre aproximadamente 1% y aproximadamente 10% en peso de un aglutinante, entre aproximadamente 0,1% y aproximadamente 20% en peso, preferiblemente entre aproximadamente 1% y aproximadamente 10% en peso de un desintegrante, y entre aproximadamente 0,01% y aproximadamente 5% en peso, preferiblemente entre aproximadamente 0,1% y aproximadamente 2,5% en peso de un lubricante, en función del peso total de la capa de liberación inmediata, y la capa de liberación prolongada comprende entre aproximadamente 5% y aproximadamente 60% en peso, preferiblemente entre aproximadamente 5% y aproximadamente 50% en peso de diacereína o un análogo de ésta, entre aproximadamente 1% y aproximadamente 60% en peso, preferiblemente entre aproximadamente 10% y aproximadamente 50% en peso de un polímero de liberación controlada, entre aproximadamente 1% y

aproximadamente 70% en peso, preferiblemente entre aproximadamente 10% y aproximadamente 55% en peso de un relleno, y entre aproximadamente 0,01% y aproximadamente 5% en peso, preferiblemente entre aproximadamente 0,1% y aproximadamente 2,5% en peso de un lubricante, en función del peso total de la capa de liberación prolongada.

Los ejemplos de rellenos abarcan, sin limitaciones, lactosa monohidratada, lactosa anhidra y almidones. Preferiblemente, el relleno es lactosa monohidratada.

Los ejemplos de aglutinantes abarcan, sin limitaciones, povidona, almidón, gelatina, tragacanto, metilcelulosa, hipromelosa e hidroxipropilcelulosa. Preferiblemente, el aglutinante es povidona.

Los desintegrantes apropiados abarcan, sin limitaciones, carboximetilcelulosa de sodio, L-hidroxipropilcelulosa, croppovidona, almidón de maíz, glicolato de almidón de sodio, almidón, croscarmelosa de sodio y ácido algínico o su sal de sodio. Preferiblemente, el desintegrante es croscarmelosa de sodio.

Los lubricantes apropiados abarcan, sin limitaciones, ácido silícico anhidro liviano, talco, ácido esteárico o su sal de cinc, magnesio o calcio y polietilenglicol. Preferiblemente, el lubricante es estearato de magnesio.

Los polímeros de liberación controlada que pueden usarse en la presente invención pueden ser, por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), hidroxipropilcelulosa, alginato de sodio, carbómero, carboximetilcelulosa de sodio, goma xantana, goma guar, goma de algarroba, acetato de polivinilo, polímeros de carboxivinilo con alcohol polivinílico, alcoholes polivinílicos, glucanos, escleroglucanos, mananos, xantanos, ácido algínico o sus derivados,

polianhídridos, poliaminoácidos, carboximetilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio reticulada, polivinil pirrolidona, polivinil pirrolidona reticulada, carboximetilamida, copolímeros de metacrilato de potasio/divinilbenceno, almidones o sus derivados, β -ciclodextrina, derivados de dextrina con cadenas lineales o ramificadas, etil celulosa, metil celulosa, copolímeros de ácido metacrílico o derivados de celulosa. Preferiblemente, el polímero de liberación controlada es hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC).

Debido a que la formulación de la invención tiene menos efectos secundarios adversos, puede administrársela para proveer una dosis más alta de diacereína sin incrementar efectos secundarios como la diarrea. Específicamente, puede administrársela en pacientes para proveer una dosis más alta que los fármacos de diacereína comerciales (por ejemplo, Artrodar®, 50 mg QD o BID, con 50 ó 100 mg diarios totales), y puede contener al menos aproximadamente 75 mg, preferiblemente aproximadamente 75-200 mg, más preferiblemente aproximadamente 75-100 mg de diacereína o un análogo de ésta, para mejorar el efecto del tratamiento con una sola dosis.

En otro aspecto, los presentes inventores descubrieron que una formulación que contiene al menos aproximadamente 75 mg de diacereína es más eficaz para disminuir el nivel del ácido úrico en sangre que Artrodar® (una formulación de liberación inmediata que contiene 50 mg de diacereína). Por lo tanto, la formulación de la invención preferiblemente comprende al menos aproximadamente 75 mg, más preferiblemente aproximadamente 75-200 mg, más preferiblemente aproximadamente 75-100 mg de diacereína o un análogo de ésta.

En un estudio de la disolución, la formulación de liberación controlada preferiblemente tiene una tasa de disolución in vitro, determinada con el aparato II (con paletas) de la Farmacopea de los EEUU, a 50 rpm, en 900 ml de PBS, pH 6,8, a 37°C, que induce la liberación de entre aproximadamente 30% y aproximadamente 45%, preferiblemente entre aproximadamente 35% y aproximadamente 40% de la diacereína en 1 hora, la liberación de entre aproximadamente 50% y aproximadamente 60% de la diacereína en 4 horas, la liberación de entre aproximadamente 60% y aproximadamente 75%, preferiblemente entre aproximadamente 65% y aproximadamente 75% de la diacereína en 8 horas, y la liberación de no menos de aproximadamente 80% de la diacereína en 16 horas, donde todos los porcentajes se expresan en peso.

En una forma de realización, la formulación de liberación controlada de la invención, al administrársela a un sujeto, puede proveer al menos uno de los siguientes parámetros farmacocinéticos: (i) una concentración máxima en el plasma $C_{\max}$ de reína superior a 5,0 g/ml; (ii) un área bajo la curva de la concentración de la reína en función del tiempo AUC_{0-t} o $AUC_{0-\infty}$ superior a 35,0 $\mu\text{g}\cdot\text{hora}/\text{ml}$; (iii) un $T_{\max}$ de aproximadamente 3-4,5 horas después de la administración oral en el sujeto bajo condiciones de alimentación; y (iv) una concentración de reína en el plasma superior a 2,8 $\mu\text{g}/\text{ml}$ durante al menos 4 horas. Una formulación que provee los parámetros farmacocinéticos anteriores tiene menos efectos secundarios negativos, menos efectos sobre el alimento, una mayor biodisponibilidad y/o un mayor efecto de disminución del nivel del ácido úrico en sangre que una formulación de liberación inmediata convencional.

Preferiblemente, la formulación es una formulación de liberación controlada diaria (es decir, se la administra una vez al día).

Debido a que la formulación de la invención tiene las ventajas mencionadas con anterioridad, es beneficiosa cuando se la usa para tratar enfermedades donde la diacereína puede proveer un beneficio terapéutico. Estas enfermedades abarcan, entre otras, hiperuricemia, trastornos metabólicos asociados a la hiperuricemia, osteoartritis y diabetes mellitus tipo 2. Un trastorno metabólico asociado a la hiperuricemia puede ser, sin limitaciones, gota aguda, gota crónica, artritis gotosa, erupciones de gota, nefrolitiasis con ácido úrico, nefropatía gotosa, enfermedades cardiovasculares (por ejemplo, hipertensión o aterosclerosis), obesidad, enfermedad renal crónica o resistencia a la insulina.

La formulación puede usarse para disminuir los efectos inflamatorios de la artritis gotosa y las erupciones de gota inducidas por la hiperuricemia, para disolver los cálculos renales, para disminuir la frecuencia de recurrencia de la artritis inflamatoria aguda inducida por hiperuricemia y/o para demorar el progreso de la nefropatía asociada al urato en un sujeto.

En una forma de realización, la formulación también puede comprender uno o más agentes terapéuticos adicionales, por ejemplo, un agente antiinflamatorio o un agente para disminuir el nivel del urato, para potenciar el efecto terapéutico de la diacereína. Los ejemplos de agentes antiinflamatorios abarcan, sin limitaciones, fármacos antiinflamatorios no esteroideos (NSAID), corticosteroides y colchicinas. Los ejemplos de agentes para disminuir el nivel del urato abarcan, sin limitaciones, inhibidores de la xantina oxidasa, agentes uricosúricos, urato oxidasas, alcalinizadores urinarios y fenofibrato.

En la presente invención también se provee un método para disminuir el nivel del ácido úrico en sangre de un sujeto que lo necesita, que comprende administrarle una formulación que contiene diacereína o un análogo de ésta.

Las formulaciones que pueden usarse en este método pueden tener la estructura, la composición y las otras propiedades que se definieron con anterioridad para la formulación de la presente invención. Como alternativa, las formulaciones apropiadas para este método pueden tener una estructura y una composición diferentes, con la condición de que cuando se las administre en un sujeto, puedan proveer al menos uno de los siguientes parámetros farmacocinéticos: (i) una concentración máxima en el plasma $C_{\max}$ de reína superior a 5,0 µg/ml; (ii) un área bajo la curva de la concentración de la reína en función del tiempo AUC_{0-t} o $AUC_{0-\infty}$ superior a 35,0 µg·hora/ml; (iii) un $T_{\max}$ de aproximadamente 3-4,5 horas después de la administración oral en el sujeto bajo condiciones de alimentación; y (iv) una concentración de reína en el plasma superior a 2,8 µg/ml durante al menos 4 horas.

En otra forma de realización, la formulación usada en el método contiene al menos aproximadamente 75 mg, preferiblemente aproximadamente 75-200 mg, más preferiblemente aproximadamente 75-100 mg de diacereína o un análogo de ésta.

De aquí en adelante, la presente invención se ilustra con diversos ejemplos. Vale destacar que los ejemplos solamente se proveen con fines ilustrativos, y no para limitar el alcance de la invención.

Ejemplo de preparación. Preparación de una formulación de liberación controlada que contiene diacereína

Se prepararon diez formulaciones de comprimidos de liberación controlada que contenían 75 ó 100 mg de diacereína según las tablas 1(a) y 1(b). Los comprimidos preparados se usaron en un estudio in vivo.

Tabla 1(a). 75 mg de diacereína

	Ingredientes	Comprimido A		Comprimido B		Comprimido C		Comprimido D		Comprimido E	
		mg/com p.	% en peso	mg/com p.	% en peso	mg/c omp.	% en peso	mg/co mp.	% en peso	mg/co mp.	% en peso
Capa IR	Diacereína	25	25	25	25	37,5	37,5	7,5	7,5	7,5	7,5
	Lactosa	63,5	63,5	63,5	63,5	53	53	83	83	85	85
	Povidona	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	Croscarmelosa de sodio	6	6	6	6	4	4	4	4	2	2
	Estearato de magnesio	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
	Subtotal	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
Capa ER	Diacereína	50	29,7	50	29,7	37,5	22,28	67,5	40,1	67,5	40,1
	Hipromelosa	33,5	19,9	67,3	40	50,5	30	16,83	10	67,34	40

	(HPMC)			4							
	Lactosa	83,8 3	49,8	49,9 9	29,7	79,33	47,12	83	49,3	32,49	19,3
	Azul aluminio Lake FD&C	0,17	0,1	0,17	0,1	0,17	0,1	0,17	0,1	0,17	0,1
	Estearato de magnesio	0,84	0,5	0,84	0,5	0,84	0,5	0,84	0,5	0,84	0,5
	Subtotal	168, 34	100	168, 34	100	168,3 4	100	168,3 4	100	168,3 4	100
Peso total del núcleo del comprimido		268,34		268,34		268,34		268,34		268,34	
Recubrimiento cosmético	Amarillo Opadry II	8,3	3	8,3	3	8,3	3	8,3	3	8,3	3
Peso total del comprimido recubierto		276, 64	100	276, 64	100	276,6 4	100	276,6 4	100	276,6 4	100

Tabla 1(b). 100 mg de diacereína

	Ingredientes	Comprimido F		Comprimido G		Comprimido H		Comprimido I		Comprimido J	
		mg/ com p.	% en pes o	mg/c omp.	% en pes o	mg/ com p.	% en pes o	mg/c omp.	% en pe so	mg/c omp.	% en pes o
Capa IR	Diacereína	33,3 3	25	33,33	25	50	37,5	10	7,5	10	7,5
	Lactosa	84,6 7	63,5	84,66	63,4 9	70,6 6	52,9 9	110, 66	82, 99	113,3 2	84,9 9
	Povidona	6,67	5	6,67	5	6,67	5	6,67	5	6,67	5
	Croscarmelosa de sodio	8	6	8	6	5,33	4	5,33	4	2,67	2
	Estearato de magnesio	0,67	0,5	0,67	0,5	0,67	0,5	0,67	0,5	0,67	0,5
	Subtotal	133,	100	133,3	100	133,	100	133,	10	133,3	100

		34		3		33		33	0	3	
Capa ER	Diacereína	66,6 7	29,7	66,67	29,7	50	22,2 8	90	40, 1	90	40,1
	Hipromelosa (HPMC)	44,6 7	19,9	89,78	40	67,3 4	30	22,4 5	10	89,78	40
	Lactosa	111, 77	49,8	66,65	29,7	105, 77	47,1 2	110, 66	49, 3	43,32	19,3
	Azul aluminio Lake FD&C	0,23	0,1	0,23	0,1	0,23	0,1	0,23	0,1	0,23	0,1
	Estearato de magnesio	1,12	0,5	1,12	0,5	1,12	0,5	1,12	0,5	1,12	0,5
	Subtotal	224, 45	100	224,4 5	100	224, 45	100	224, 45	10 0	224,4 5	100
Peso total del núcleo del comprimido		357,79		357,78		357,78		357,78		357,78	
Recubr imiento	Opadry II Red	11,0 5	3	11,05	3	11,0 5	3	11,0 5	3	11,05	3

cosmético											
Peso total del comprimido recubierto	368,84	100	368,83	100	368,83	100	368,83	100	368,83	100	368,83

Ejemplo 1. Estudio de la disolución de la diacereína desde formulaciones de liberación controlada

En este ejemplo, la disolución se realizó con el aparato II (con paletas) de la USP. Como medio de disolución, se usó una solución de PBS, pH 6,8. Se tomaron muestras a intervalos de tiempo apropiados y se las usó para determinar el contenido de diacereína mediante una cromatografía líquida a una presión elevada (HPLC).

En la tabla 2 se resumen los resultados en bruto de la disolución de los comprimidos A y F de la presente invención, y en la figura 1 se representan los perfiles de disolución.

Tabla 2

Tiempo (horas)	Comprimido A (%) liberado)	Comprimido F (%) liberado)
0	0	0
0.5	31	33
1	39	40
2	47	46
4	57	53
6	65	60
8	71	65
10	77	70
12	81	74
14	84	78
16	87	80

18	89	83
20	91	85

Método de disolución: aparato II (con paletas) de la USP, a 50 rpm, en 900 ml de PBS, pH 6,8, a 37°C

Ejemplo 2. Estudio de la captación del ácido úrico dependiente de URAT1

El ácido úrico se elimina principalmente a través de la excreción urinaria, y hasta 90% del urato filtrado es reabsorbido. Se considera que una disminución en la tasa de excreción del urato eleva el nivel del ácido úrico en el suero, lo que da como resultado una hiperuricemia. URAT1 (el transportador de urato 1, gen SLC22A12) es el transportador principal responsable de la reabsorción del urato en los túbulos, y se cree que es el mecanismo principal para regular el nivel del urato en la sangre. URAT1 ha sido asociado genéticamente al nivel del urato, y la inhibición de URAT1 puede disminuir el nivel del ácido úrico en el suero.

En este estudio, se estableció un método in vitro para investigar la captación del ácido úrico [$^8\text{-}^{14}\text{C}$] mediada por hURAT1 en células de riñón embrionario humano HEK293T transfectadas transitoriamente con el transportador URAT1.

Después de incubar las células HEK293T transfectadas durante 24-72 horas, se las sembró nuevamente en una microplaca. Al menos 12 horas después de la formación de la placa celular, se eliminó el medio de cultivo, se lavaron las células y se las incubó con 100 μl de un amortiguador de HBSS sin Cl durante 5-10 minutos. Se retiró el amortiguador y se aplicaron 50 μl por cavidad de un amortiguador de HBSS sin Cl con ácido úrico [$^8\text{-}^{14}\text{C}$] 50 μM (0,13 $\mu\text{Ci/cavidad}$), con reína (cuatro dosis: 30, 10, 3,3 ó 1,1 μM) o sin ella, sobre las

células incubadas durante 5 minutos a 37°C. Al final de la incubación, se interrumpió la captación del ácido úrico [^{8-14}C]. Se lavaron las células tres veces, se agregaron 50 μl por cavidad de NaOH 100 mM para lisarlas y se agitó a 600 rpm durante al menos 20 minutos. Se recolectó el lisado de células, se agregaron 200 μl del líquido de centelleo UltimaGold™ XR en cada cavidad y se agitó la mezcla a 600 rpm durante 10 minutos. Finalmente, se analizó la microplaca. Los resultados se representan en la figura 2.

En la figura 2 se observa que la absorción del ácido úrico fue inhibida $49,4 \pm 22,2\%$ con reína 3,3 ó 10 μM y $79,3 \pm 1,5\%$ con reína 30 μM . La IC_{50} para la inhibición de URAT1 por la reína fue de 10 μM , aproximadamente 2,8 $\mu\text{g/ml}$. Al mantenerse una concentración de reína en el plasma superior a 2,8 $\mu\text{g/ml}$, podría disminuirse el nivel del ácido úrico.

Con este estudio se ha demostrado que la diacereína o un análogo de ésta pueden disminuir el nivel del ácido úrico en el suero al inhibir URAT1, por lo que pueden ser útiles para tratar la hiperuricemia o los trastornos metabólicos asociados a ella.

Ejemplo 3. Estudio farmacocinético

Se realizó un estudio farmacocinético transversal de la fase 1, con una marca abierta, una única dosis, una distribución aleatoria y cuatro tratamientos, secuencias y periodos, donde se usó una formulación de diacereína de liberación inmediata (cápsulas Artrodar® de 50 mg) y tres formulaciones de liberación controlada de la presente invención con sendas dosis de diacereína, en voluntarios masculinos y femeninos saludables bajo condiciones de alimentación.

Metodología. Se realizó un estudio farmacocinético transversal comparativo de cuatro vías con Artrodar®, 50 mg, y tres formulaciones de liberación controlada con sendas dosis (75, 100 ó 200 mg), administradas oralmente en voluntarios saludables de ambos sexos. Hubo un período de lavado de 7 días entre los períodos de tratamiento.

Sujetos. Los voluntarios saludables cumplieron con todos los criterios de inclusión y ningún criterio de exclusión del estudio.

Procedimiento. Se comparó diacereína administrada en formulaciones y dosis diferentes de manera aleatoria, con un período de lavado de 7 días. Los sujetos fueron asignados aleatoriamente a una de las secuencias de tratamiento según se indica en la tabla 3. El estudio comenzó con una visita de análisis. Solamente los sujetos elegibles participaron en el estudio.

Tabla 3. Secuencia del estudio

	Período 1	7 días	Período 2	7 días	Período 3	7 días	Período 4
Secuencia 1	Tratamiento A		Tratamiento B		Tratamiento C		Tratamiento D
Secuencia 2	Tratamiento B		Tratamiento D		Tratamiento A		Tratamiento C
Secuencia 3	Tratamiento C		Tratamiento A		Tratamiento D		Tratamiento B
Secuencia 4	Tratamiento D		Tratamiento C		Tratamiento B		Tratamiento A

Tratamiento A: 1 x cápsula Artrodar® de 50 mg

Tratamiento B: 1 x comprimido de 75 mg

Tratamiento C: 1 x comprimido de 100 mg

Tratamiento D: 2 x comprimidos de 100 mg (200 mg)

La comparación entre las diversas formulaciones y dosis se basó en una comparación dentro de los sujetos, en lugar de entre ellos. El período de lavado de 7 días fue considerado apropiado para evitar los efectos de arrastre de los tratamientos anteriores.

Métodos estadísticos para las evaluaciones de la eficacia/farmacocinéticas. Se determinó el AUC_{0-t} , el $AUC_{0-\infty}$, la C_{max} y el T_{max} para la reína en el plasma de cada población y protocolo (PP) según métodos no compartimentalizados. Se realizó un análisis de varianza (ANOVA) para comparar el AUC_{0-t} , el $AUC_{0-\infty}$, la C_{max} y el T_{max} , con una prueba no paramétrica adicional (prueba de Wilcoxon).

Se realizó una evaluación de la seguridad en todos los sujetos que fueron tratados con al menos una dosis del fármaco que se deseaba analizar. El investigador obtuvo y registró todos los efectos adversos (EA) observados en el CRF y los informados voluntariamente, incluyendo su intensidad y su relación con los productos analizados. El investigador buscó y obtuvo información apropiada para determinar si ocurrieron EA y cuan graves fueron. Todos los EA fueron seguidos hasta su resolución o su estabilización en un nivel aceptable para el investigador.

Los resultados farmacocinéticos se detallan en las tablas 4 y 5 y en la figura 3. Se seleccionaron 23 sujetos y se distribuyeron aleatoriamente 16 en el estudio. Hubo 13 sujetos que completaron todo el estudio (4 períodos) para

estimar la farmacocinética en cada PP. En las tablas a continuación solamente se detallan los resultados obtenidos de estos sujetos.

Tabla 4. Parámetros farmacocinéticos de la reina para cada PP

Parámetro* (n=13)	Tratamiento A	Tratamiento B	Tratamiento C	Tratamiento D
AUC _{0-t} (hora·ng/ml)	22541,0 (4675,5)	36166,4 (8983,9)	49661,3 (10258,2)	108367,6 (30657,3)
AUC _{0-∞} (hora·ng/ml)	22853,0 (4794,0)	36569,1 (9266,3)	50216,7 (10595,4)	110025,6 (32067,3)
C _{max} (ng/ml)	3018,5 (663,8)	5360,0 (986,3)	6483,8 (1109,9)	14590,0 (3116,0)
T _{max} (hora)	5,00 (0,41)	3,64 (1,50)	3,62 (1,50)	4,16 (1,46)

*Los resultados se expresan como la media (desviación estándar)

Tabla 5. Proporción de reina en cada PP

Proporción en el grupo tratado (n=13)	Transformación con ln			Sin transformación con ln T _{max}
	AUC _{0-t}	AUC _{0-∞}	C _{max}	
Proporción B/A (%)	106,8	106,6	114,8	72,7
Proporción	110,3	110,1	103,8	72,3

C/A (%)				
Proporción	116,9	116,9	115,2	83,2
D/A (%)				

Los resultados de la seguridad se detallan en la tabla 6. No se informaron efectos adversos significativos, muertes ni efectos adversos graves. Durante el estudio, el efecto adverso informado con mayor frecuencia fue la diarrea, seguida por náuseas, vómitos, erupciones, un nivel incrementado de la creatina fosfoquinasa en la sangre, dermatitis de contacto, hipotensión y somnolencia. La cantidad de casos de diarrea fue casi idéntica entre las cápsulas de 50 mg y los comprimidos de 75 mg y 100 mg. Todos los efectos adversos tuvieron una intensidad leve y eventualmente se resolvieron. En conclusión, las cápsulas Artrodar® de 50 mg y los comprimidos de 75, 100 y 200 mg fueron seguros para el uso.

Tabla 6. Resumen de los efectos adversos (por efecto)

Total	Tratamiento A	Tratamiento B	Tratamiento C	Tratamiento D	
EA totales	32	5	6	4	17
Heces blandas	11 (34,4%)	1 (20,0%)	2 (33,3%)	3 (75,0%)	5 (29,4%)
Diarrea	8 (25,0%)	1 (20,0%)	2 (33,3%)	1 (25,0%)	4 (23,5%)
Náuseas	5 (15,6%)	0 (0,0%)	2 (33,3%)	0 (0,0%)	3 (17,6%)
Vómitos	2 (6,3%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	2 (11,8%)
Nivel elevado de la CK	2 (6,3%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (5,9%)

Erupciones cutáneas	2 (6,3%)	1 (20,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (5,9%)
Dermatitis de contacto	1 (3,1%)	1 (20,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Somnolencia	1 (3,1%)	1 (20,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Hipotensión	1 (3,1%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (5,9%)

Con los resultados anteriores, se demostró que las formulaciones de liberación controlada de la presente invención brindaron una $C_{\max}$ de reína superior 5,0 g/ml, un AUC_{0-t} y un $AUC_{0-\infty}$ para la reína superiores a 35,0 g-hora/ml y un $T_{\max}$ de aproximadamente 3-4,5 horas. Además, las formulaciones de la invención brindaron una concentración de reína en la sangre superior a 2,8 µg/ml (la concentración eficaz para el tratamiento en el ejemplo 2) durante al menos 4 horas (tratamiento B: 4,2 horas, tratamiento C: 7 horas, tratamiento D: 12,7 horas) y tuvieron mayor biodisponibilidad que la formulación de liberación inmediata comercial, con valores del AUC y la $C_{\max}$ normalizados para la dosis aproximadamente 10% superiores. Se descubrió que los valores del AUC y la $C_{\max}$ se incrementaron de una manera generalmente proporcional con la dosis de diacereína.

Las formulaciones de liberación controlada de 75 mg y 100 mg fueron toleradas de manera similar a la formulación de liberación inmediata de 50 mg, mientras que la dosis de 200 mg estuvo asociada a una mayor incidencia de EA gastrointestinales. Por consiguiente, en comparación con la formulación Artrodar®, las formulaciones de la invención fueron más seguras en dosis más altas, 75 mg y 100 mg, ya que provocaron menos efectos secundarios

adversos. De este modo, los pacientes pueden ser tratados diariamente con una dosis mayor, 75 ó 100 mg, sin que se incrementen los efectos secundarios.

La media del tiempo transcurrido hasta que se alcanzó la concentración máxima de reína en la sangre fue de aproximadamente 3,62-4,16 horas en los grupos tratados con los comprimidos de la presente invención y 5,00 horas en el grupo tratado con cápsulas Artrodar® bajo condiciones de alimentación. Se había demostrado que el T_{max} para la diacereína en ayunas era de 2,4 horas después de una única administración oral de 50 mg en voluntarios saludables, en comparación con 5,2 horas bajo alimentación (Petitjean et al., Clinical Pharmacokinetics, Noviembre de 1998, volumen 35, número 5, pp. 347-359). Las formulaciones de la presente invención fueron absorbidas más rápidamente bajo condiciones de alimentación y tuvieron menos efectos sobre los alimentos que las cápsulas Artrodar®.

Ejemplo 4. Estudio del ácido úrico en el suero

Se evaluó la disminución del nivel del ácido úrico en el suero con una formulación de diacereína de liberación inmediata (cápsulas Artrodar® de 50 mg) y tres formulaciones de liberación controlada de la presente invención con sendas dosis de diacereína en voluntarios saludables bajo condiciones de alimentación.

En el estudio farmacocinético del ejemplo 3, también se analizó el efecto de cápsulas Artrodar® de 50 mg y tres tipos de comprimidos de la presente invención con sendas dosis (75, 100 y 200 mg) sobre el nivel del ácido úrico en el suero de voluntarios saludables de la población que se deseaba tratar (ITT) bajo condiciones de alimentación. En total, se analizaron 15 sujetos. Las

concentraciones del ácido úrico en el suero se compararon antes y después de los tratamientos con una prueba t apareada.

Los resultados se representan en la figura 4. La concentración del ácido úrico en el suero después del tratamiento A (cápsulas Artrodar® de 50 mg) no fue significativamente diferente de la previa al tratamiento. Sin embargo, la concentración del ácido úrico en el suero después del tratamiento B fue inferior a la previa al tratamiento. Se obtuvieron resultados idénticos con los tratamientos C y D. Esta diferencia en la disminución del nivel del ácido úrico en el suero podría deberse a que con una dosis superior a 2,8 µg/ml puede mantenerse una concentración eficaz de la reina en la sangre durante un período más prolongado. En la figura 3 se observa que el tratamiento A dio como resultado una concentración de la reina en la sangre superior a 2,8 µg/ml durante un período bastante breve, que fue insuficiente para obtener un efecto de disminución del nivel del urato.

Con este estudio, se demostró que el nivel del ácido úrico en el suero se redujo significativamente con las formulaciones de liberación controlada de la presente invención, en diversas dosis superiores a 75 mg.

En la descripción precedente se detallan los contenidos técnicos de la invención y sus características novedosas. Aquellos versados en la técnica han de poder concebir diversas modificaciones y cambios dentro del alcance de la invención en función de las enseñanzas y las sugerencias en la presente.

REIVINDICACIONES

1. Un método para disminuir el nivel del ácido úrico en sangre de un sujeto que lo necesita, CARACTERIZADO PORQUE comprende administrarle una formulación de liberación controlada que comprende una capa de liberación inmediata y una capa de liberación prolongada.
2. El método según la reivindicación 1, CARACTERIZADO PORQUE la capa de liberación inmediata comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto seleccionado del grupo que consiste en la diacereína, la reína, la monoacetilreína o los profármacos o las sales farmacéuticamente aceptables de éstas, un relleno, un aglutinante, un desintegrante y un lubricante, y la capa de liberación prolongada comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto seleccionado del grupo que consiste en la diacereína, la reína, la monoacetilreína o los profármacos o las sales farmacéuticamente aceptables de éstas, un polímero de liberación controlada, un relleno y un lubricante, donde la proporción en peso entre el compuesto en la capa de liberación inmediata y el compuesto en la capa de liberación prolongada es de entre aproximadamente 2:1 y aproximadamente 1:9.
3. El método según la reivindicación 1, CARACTERIZADO PORQUE la capa de liberación inmediata comprende entre aproximadamente 5% y aproximadamente 60% en peso de un compuesto seleccionado del grupo que consiste en la diacereína, la reína, la monoacetilreína o los profármacos o las sales farmacéuticamente aceptables de éstas, entre aproximadamente 30% y aproximadamente 95% en peso de un relleno, entre aproximadamente 0,1% y aproximadamente 20% en peso de un aglutinante, entre aproximadamente 0,1% y aproximadamente 20% en peso de un desintegrante y entre

aproximadamente 0,01% y aproximadamente 5% en peso de un lubricante, en función del peso total de la capa de liberación inmediata, y la capa de liberación prolongada comprende entre aproximadamente 5% y aproximadamente 60% en peso de un compuesto seleccionado del grupo que consiste en la diacereína, la reína, la monoacetilreína o los profármacos o las sales farmacéuticamente aceptables de éstas, entre aproximadamente 1% y aproximadamente 60% en peso de un polímero de liberación controlada, entre aproximadamente 1% y aproximadamente 70% en peso de un relleno y entre aproximadamente 0,01% y aproximadamente 5% en peso de un lubricante, en función del peso total de la capa de liberación prolongada.

4. El método según la reivindicación 1, CARACTERIZADO PORQUE el polímero de liberación controlada se selecciona del grupo que consiste en hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), hidroxipropilcelulosa, alginato de sodio, carbómero, carboximetilcelulosa de sodio, goma xantana, goma guar, goma de algarroba, acetato de polivinilo, polímeros de carboxivinilo con alcohol polivinílico, alcoholes polivinílicos, glucanos, escleroglucanos, mananos, xantanos, ácido algínico o sus derivados, polianhídridos, poliaminoácidos, carboximetilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio reticulada, polivinil pirrolidona, polivinil pirrolidona reticulada, carboximetilamida, copolímeros de metacrilato de potasio/divinilbenceno, almidones o sus derivados, β -ciclodextrina, derivados de dextrina con cadenas lineales o ramificadas, etil celulosa, metil celulosa, copolímeros de ácido metacrílico, derivados de celulosa o cualquier combinación de éstos .

5. El método según la reivindicación 1, CARACTERIZADO PORQUE la formulación comprende al menos aproximadamente 75 mg de diacereína.

6. El método según la reivindicación 1, CARACTERIZADO PORQUE cuando se le administra la formulación al sujeto, se obtiene al menos uno de los siguientes parámetros farmacocinéticos: (i) una concentración máxima en el plasma $C_{\max}$ de reína superior a 5,0 g/ml; (ii) un área bajo la curva de la concentración de la reína en función del tiempo AUC_{0-t} o $AUC_{0-\infty}$ superior a 35,0 $\mu\text{g}\cdot\text{hora}/\text{ml}$; (iii) un $T_{\max}$ de aproximadamente 3-4,5 horas después de la administración oral en el sujeto bajo condiciones de alimentación; y (iv) una concentración de reína en el plasma superior a 2,8 $\mu\text{g}/\text{ml}$ durante al menos 4 horas.
7. El método según la reivindicación 1, CARACTERIZADO PORQUE la formulación es una formulación de liberación controlada que se administra una vez al día.
8. El método según la reivindicación 1, CARACTERIZADO PORQUE el sujeto padece una enfermedad o un trastorno seleccionado del grupo que consiste en hiperuricemia, trastornos metabólicos asociados a la hiperuricemia, osteoartritis y diabetes mellitus tipo 2.
9. Un método para disminuir el nivel del ácido úrico en sangre de un sujeto que lo necesita, CARACTERIZADO PORQUE comprende administrarle una formulación que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto seleccionado del grupo que consiste en la diacereína, la reína, la monoacetilreína o los profármacos o las sales farmacéuticamente aceptables de éstas, donde cuando se le administra la formulación al sujeto, se obtiene al menos uno de los siguientes parámetros farmacocinéticos: (i) una concentración máxima en el plasma $C_{\max}$ de reína superior a 5,0 g/ml; (ii) un área bajo la curva de la concentración de la reína en función del tiempo AUC_{0-t}

o $AUC_{0-\infty}$ superior a 35,0 $\mu\text{g}\cdot\text{hora}/\text{ml}$; (iii) un T_{max} de aproximadamente 3-4,5 horas después de la administración oral en el sujeto bajo condiciones de alimentación; y (iv) una concentración de reína en el plasma superior a 2,8 $\mu\text{g}/\text{ml}$ durante al menos 4 horas.

10. El método según la reivindicación 9, CARACTERIZADO PORQUE la formulación es una formulación de liberación controlada y comprende una capa de liberación inmediata y una capa de liberación prolongada.

11. El método según la reivindicación 9, CARACTERIZADO PORQUE la capa de liberación inmediata comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto seleccionado del grupo que consiste en la diacereína, la reína, la monoacetilreína o los profármacos o las sales farmacéuticamente aceptables de éstas, un relleno, un aglutinante, un desintegrante y un lubricante, y la capa de liberación prolongada comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto seleccionado del grupo que consiste en la diacereína, la reína, la monoacetilreína o los profármacos o las sales farmacéuticamente aceptables de éstas, un polímero de liberación controlada, un relleno y un lubricante, donde la proporción en peso entre el compuesto en la capa de liberación inmediata y el compuesto en la capa de liberación prolongada es de entre aproximadamente 2:1 y aproximadamente 1:9.

12. Un método para disminuir el nivel del ácido úrico en sangre de un sujeto que lo necesita, CARACTERIZADO PORQUE comprende administrarle una formulación que comprende al menos aproximadamente 75 mg de un compuesto seleccionado del grupo que consiste en la diacereína, la reína, la monoacetilreína o los profármacos o las sales farmacéuticamente aceptables de éstas.

13. El método según la reivindicación 12, CARACTERIZADO PORQUE cuando se le administra la formulación al sujeto, se obtiene al menos uno de los siguientes parámetros farmacocinéticos: (i) una concentración máxima en el plasma $C_{\max}$ de reína superior a 5,0 g/ml; (ii) un área bajo la curva de la concentración de la reína en función del tiempo AUC_{0-t} o $AUC_{0-\infty}$ superior a 35,0 $\mu\text{g}\cdot\text{hora}/\text{ml}$; (iii) un $T_{\max}$ de aproximadamente 3-4,5 horas después de la administración oral en el sujeto bajo condiciones de alimentación; y (iv) una concentración de reína en el plasma superior a 2,8 $\mu\text{g}/\text{ml}$ durante al menos 4 horas.

14. El método según la reivindicación 12, CARACTERIZADO PORQUE la formulación es una formulación de liberación controlada y comprende una capa de liberación inmediata y una capa de liberación prolongada.

15. El método según la reivindicación 12, CARACTERIZADO PORQUE la capa de liberación inmediata comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto seleccionado del grupo que consiste en la diacereína, la reína, la monoacetilreína o los profármacos o las sales farmacéuticamente aceptables de éstas, un relleno, un aglutinante, un desintegrante y un lubricante, y la capa de liberación prolongada comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto seleccionado del grupo que consiste en la diacereína, la reína, la monoacetilreína o los profármacos o las sales farmacéuticamente aceptables de éstas, un polímero de liberación controlada, un relleno y un lubricante, donde la proporción en peso entre el compuesto en la capa de liberación inmediata y el compuesto en la capa de liberación prolongada es de entre aproximadamente 2:1 y aproximadamente 1:9.

16. Una formulación de liberación controlada con menos efectos secundarios adversos, CARACTERIZADA PORQUE comprende una capa de liberación inmediata y una capa de liberación prolongada, donde la capa de liberación inmediata comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto seleccionado del grupo que consiste en la diacereína, la reína, la monoacetilreína o los profármacos o las sales farmacéuticamente aceptables de éstas, un relleno, un aglutinante, un desintegrante y un lubricante, y la capa de liberación prolongada comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto seleccionado del grupo que consiste en la diacereína, la reína, la monoacetilreína o los profármacos o las sales farmacéuticamente aceptables de éstas, un polímero de liberación controlada, un relleno y un lubricante, donde la proporción en peso entre el compuesto en la capa de liberación inmediata y el compuesto en la capa de liberación prolongada es de entre aproximadamente 2:1 y aproximadamente 1:9.

17. La formulación según la reivindicación 16, CARACTERIZADA PORQUE la capa de liberación inmediata comprende entre aproximadamente 5% y aproximadamente 60% en peso de un compuesto seleccionado del grupo que consiste en la diacereína, la reína, la monoacetilreína o los profármacos o las sales farmacéuticamente aceptables de éstas, entre aproximadamente 30% y aproximadamente 95% en peso de un relleno, entre aproximadamente 0,1% y aproximadamente 20% en peso de un aglutinante, entre aproximadamente 0,1% y aproximadamente 20% en peso de un desintegrante y entre aproximadamente 0,01% y aproximadamente 5% en peso de un lubricante, en función del peso total de la capa de liberación inmediata, y la capa de liberación prolongada comprende entre aproximadamente 5% y aproximadamente 60%

en peso de un compuesto seleccionado del grupo que consiste en la diacereína, la reína, la monoacetilreína o los profármacos o las sales farmacéuticamente aceptables de éstas, entre aproximadamente 1% y aproximadamente 60% en peso de un polímero de liberación controlada, entre aproximadamente 1% y aproximadamente 70% en peso de un relleno y entre aproximadamente 0,01% y aproximadamente 5% en peso de un lubricante, en función del peso total de la capa de liberación prolongada.

18. La formulación según la reivindicación 16, CARACTERIZADA PORQUE el polímero de liberación controlada se selecciona del grupo que consiste en hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), hidroxipropilcelulosa, alginato de sodio, carbómero, carboximetilcelulosa de sodio, goma xantana, goma guar, goma de algarroba, acetato de polivinilo, polímeros de carboxivinilo con alcohol polivinílico, alcoholes polivinílicos, glucanos, escleroglucanos, mananos, xantanos, ácido algínico o sus derivados, polianhídridos, poliaminoácidos, carboximetilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio reticulada, polivinil pirrolidona, polivinil pirrolidona reticulada, carboximetilamida, copolímeros de metacrilato de potasio/divinilbenceno, almidones o sus derivados, β -ciclodextrina, derivados de dextrina con cadenas lineales o ramificadas, etil celulosa, metil celulosa, copolímeros de ácido metacrílico, derivados de celulosa o cualquier combinación de éstos.

19. La formulación según la reivindicación 16, CARACTERIZADA PORQUE cuando se la administra al sujeto, provee al menos uno de los siguientes parámetros farmacocinéticos: (i) una concentración máxima en el plasma $C_{\max}$ de reína superior a 5,0 g/ml; (ii) un área bajo la curva de la concentración de la reína en función del tiempo AUC_{0-t} o $AUC_{0-\infty}$ superior a 35,0 $\mu\text{g}\cdot\text{hora}/\text{ml}$; (iii) un

$T_{\max}$ de aproximadamente 3-4,5 horas después de la administración oral en el sujeto bajo condiciones de alimentación; y (iv) una concentración de reína en el plasma superior a 2,8 $\mu\text{g/ml}$ durante al menos 4 horas.

20. La formulación según la reivindicación 16, CARACTERIZADA PORQUE es una formulación de liberación controlada que se administra una vez al día.

**FORMULACIONES QUE CONTIENEN DIACEREÍNA Y MÉTODOS QUE LAS
UTILIZAN PARA DISMINUIR EL NIVEL DEL ÁCIDO ÚRICO EN SANGRE**

RESUMEN

Formulación de liberación controlada que contiene diacereína o un análogo de ésta. Método donde se la usa para disminuir el nivel del ácido úrico en sangre.