



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS  
ESPAÑA



⑪ Número de publicación: **2 355 884**

⑯ Número de solicitud: **201050015**

⑮ Int. Cl.:

**A61K 31/436** (2006.01)

**A61P 37/06** (2006.01)

**A61P 17/00** (2006.01)

⑫

SOLICITUD DE PATENTE

A1

⑯ Fecha de presentación: **05.02.2009**

⑯ Solicitante/s: **Igloo Zone Chile, S.A.**  
**Rosal N 658 Oficina N 1**  
**Santiago de Chile, CL**  
**Gynopharm, S.A.**

⑯ Prioridad: **05.02.2008 CL 0374-2008**

⑯ Fecha de publicación de la solicitud: **01.04.2011**

⑯ Inventor/es: **Ramírez Monetta, Rodrigo Iván**

⑯ Fecha de publicación del folleto de la solicitud:  
**01.04.2011**

⑯ Agente: **Arizti Acha, Mónica**

⑯ Título: **Polvo para suspensión oral de un macrólido inmunosupresor.**

⑯ Resumen:

Polvo para suspensión oral de un macrólido inmunosupresor, describe composiciones farmacéuticas que consisten en un polvo para suspensión oral de tacrolimus que presenta gran estabilidad, como polvo para suspensión y también una vez preparada la suspensión extemporánea sin la formación de aglomerados de tipo torta (cake), de buen sabor y agradable aroma. La invención también describe el método de preparación de las composiciones farmacéuticas, procedimiento en seco que consiste en mezclar durante un tiempo adecuado tacrolimus y los excipientes farmacéuticamente aceptables previamente tamizados, y el uso de las composiciones farmacéuticas para el tratamiento y prevención del rechazo de transplante de órganos y dermatitis atópica.

ES 2 355 884 A1

## DESCRIPCIÓN

Polvo para suspensión oral de un macrólido inmunosupresor.

5 **Campo de la aplicación**

La presente invención describe composiciones farmacéuticas que consisten en un polvo para suspensión oral de tacrolimus que presenta gran estabilidad, como polvo para suspensión y también una vez preparada la suspensión extemporánea sin la formación de aglomerados de tipo torta (cake), de buen sabor y agradable aroma. La invención 10 también describe el método de preparación de las composiciones farmacéuticas, procedimiento en seco que consiste en mezclar durante un tiempo adecuado tacrolimus y los excipientes farmacéuticamente aceptables previamente tamizados, y el uso de las composiciones farmacéuticas para el tratamiento y prevención del rechazo de transplante de órganos y dermatitis atópica.

15 **Descripción del arte previo**

Tacrolimus es un fármaco inmunosupresor ampliamente utilizado por vía oral e intravenosa para la prevención y tratamiento del rechazo de trasplantes de órganos, fundamentalmente de hígado y riñón (Plosker GL, Foster RH. Tacrolimus: a further update of its pharmacology and therapeutic use in the management of organ transplantation. Drugs. 2000, 59(2):323-89). También se emplea por vía tópica para el tratamiento de la dermatitis atópica (González de Olano D; Roan Roan J, de la Hoz Caballer D, Amaruch García N, Moral Jiménez S, Murie A, Sánchez Cano M. Tacrolimus como tratamiento de la dermatitis atópica: estudio piloto observacional en la práctica clínica. Alergol. Inmunol. Clin. 2003, 18: 269-273).

25 Tacrolimus ejerce su efecto terapéutico tras unirse a la proteína FKBP-12 para formar el complejo tacrolimus-FKBP-12-calcio-calmodulina-calcineurina. Este complejo inhibe la actividad fosfatasa de la calcineurina, evitando la desfosforilación y el desplazamiento del factor nuclear de los linfocitos T activados (NF-AT), componente nuclear que interviene en la transcripción de los genes que formarán las citocinas, tales como interleukinas (IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, TNF- $\alpha$  y GM-CSF) y el interferón- $\chi$  (IFN- $\chi$ ). Estas citocinas participan en las primeras etapas de la activación de los linfocitos T, por lo cual el tacrolimus inhibe la activación de dichos mediadores celulares. También, se ha demostrado 30 *in vitro* que tacrolimus disminuye la liberación de mediadores de los mastocitos de la piel, basófilos y eosinófilos (Plosker GL, Foster RH. Tacrolimus: a further update of its pharmacology and therapeutic use in the management of organ transplantation. Drugs. 2000, 59(2):323-89).

35 La absorción de tacrolimus tras una administración oral es variable, en ella influye su baja solubilidad y la motilidad gastrointestinal. La concentración máxima (Cmáx) en la sangre se alcanza dentro de 1-3 horas en promedio, cuando es administrado por vía oral (0,3 mg/Kg/día) en pacientes que han recibido un transplante hepático; la concentración en el estado-estacionario se alcanza a los 3 días en la mayoría de los casos. La biodisponibilidad es baja y muy variable, de 4-89% y se ve reducida en presencia de alimentos. Se distribuye en la mayoría de los tejidos, presenta un volumen de distribución de 0,85 a 1,94 L/Kg y una alta unión a proteínas (99%), principalmente a albúmina y a  $\alpha$ 1-glicoproteína, además se une a los eritrocitos en la sangre en una relación plasma:sangre total de 20:1. Es metabolizado 40 vía citocromo P450 (CYP3A4) intestinal y hepático, siendo los principales metabolitos el 13-O-desmetil y el 15-O-desmetil tacrolimus, ambos sin efecto inmunosupresor apreciable. La vida media de eliminación varía de 12-19 horas. La principal vía de eliminación es la biliar (mayor al 90%) y menos de un 1% es excretada de manera inalterada por la orina (Bartłomiejczyk I, Zochowska D, Sanko-Resmer J, Matuszewicz D, Paczek L. Therapeutic monitoring 45 of tacrolimus concentrations in blood of renal and liver transplant recipients: comparison of microparticle enzyme immunoassay and enzyme multiplied immunoassay methods. Transplant. Proc. 2006, 38(1):94-96); Venkataraman R, Swaminathan A, Prasad T, Jain A, Zuckerman S, Warty V, McMichael J, Lever J, Burckart G, Starzl T. Clinical pharmacokinetics of tacrolimus. Clin. Pharmacokinet. 1995, 29(6):404-30).

50 Tacrolimus es un macrólido de fórmula global  $C_{44}H_{69}NO_{12}$ , P.M. 804,02, mp 127-129° (anhidro),  $C_{44}H_{69}NO_{12}xH_2O$ , P.M.: 822,03 (monohidrato), producido por la bacteria *Sreptomyces tsukubaensis*. Químicamente corresponde a [3S-[3R\*[E(1S\*,3S\*,4S\*)],4S\*,5R\*,8S\*,9E,12R\*,14R\*,15S\*,16R\*,18S\*,19S\*,26aR\*]] - 5,6,8,11,12,13,14,15,16,17,18, 19,24,25,26,26a-hexadecahidro-5,19-dihidroxi-3-[2-(4-hidroxi-3-metoxiciclohexil)-1-metiletenil]-14,16-dimetoxi-4, 10,12,18-tetrametil-8-(2-propenil)-15,19-epoxi-3H-pirido[2,1-c][1,4]oxaazacicloticosino-1,7,20,21(4H,23H)-tetraona, monohidrato. Es insoluble en agua, soluble en metanol, etanol, acetona, acetato de etilo, cloroformo y dietileter (The Merk index-14 edición).

55 Los productos comerciales de tacrolimus que se han desarrollado hasta ahora son cápsulas, ungüentos y también en infusión intravenosa, los que presentan algunos problemas de estabilidad, biodisponibilidad y son de difícil administración en ancianos y niños.

60 Las características fisicoquímicas de tacrolimus, particularmente su baja solubilidad en agua y baja humectación son inconvenientes para la formulación de una composición farmacéutica de administración oral que asegure una buena estabilidad, una buena absorción gastrointestinal y una adecuada biodisponibilidad.

65 Para resolver estos inconvenientes, se han desarrollado diversas formulaciones, las que en algunos casos pueden ser incorporadas en formas farmacéuticas de administración oral tales como cápsulas, comprimidos y jarabes. Dentro de éstas, se destacan dispersiones sólidas con la adición de polímeros entéricos (WO2006052098), nanopartículas de

un tamaño menor a 2000 nm y con la adición de estabilizadores de superficie (WO2006066063), preparaciones para administración oral que comprenden la adición de agentes de superficie y disolventes tales como etanol y povidona (CN1919186-2007-02-28), dispersiones sólidas con recubrimiento entérico (US2006287352), dispersiones sólidas en las cuales el fármaco es disuelto y/o dispersado en un vehículo hidrofílico o miscible con agua para formar un sólido en dispersión o una solución sólida a temperatura ambiente (WO 2005020994) y formación de granulados (WO2007091109), emulsiones formuladas con la adición de co-surfactantes, surfactantes y aceites (WO2006062334).

En el caso de las formulaciones farmacéuticas en solución, una mayor solubilidad del tacrolimus se ha logrado con la adición de surfactantes, agentes que reducen la tensión superficial de una solución permitiendo solubilizar y emulsificar diferentes sustancias insolubles en agua. Habitualmente se emplean surfactantes de origen vegetal, animal o compuestos sintéticos catiónicos, aniónicos o no-iónicos; sin embargo la selección de un surfactante adecuado para preparar una solución estable de tacrolimus es dificultosa. Por sus características fisicoquímicas tales como balance hidróflico-lipofílico (BHL) y concentración micelar crítica (CMC), preferentemente se emplea el aceite de castor polioxietileno, (patente coreana Nº 0177158, Chung Y, Cho H. Preparation of highly water soluble tacrolimus derivatives: poly(ethylene glycol) esters as potential prodrugs. Arch. Pharm. Res. 2004, 27(8):878-83).

El aceite de castor o también denominado aceite de ricino, puede producir reacciones de hipersensibilidad y/o molestias gastrointestinales, estas últimas debido a sus efectos laxantes irritantes lo que incluso puede llevar a trastornos hidrolíticos con hipocalcemia. Las reacciones adversas antes descritas adquieren mayor relevancia si tacrolimus se administra en pacientes pediátricos o ancianos, cuando éste es indicado para evitar el rechazo de trasplante renal y más aún dado que dentro de los efectos adversos de tacrolimus se destacan la nefrotoxicidad y los problemas gastrointestinales, incluido dolor abdominal y diarrea.

Por otra parte, en las composiciones farmacéuticas de polvo para suspensión, el principal inconveniente que presentan es la estabilidad de éstas una vez reconstituidas y durante su periodo de eficacia. En el caso de tacrolimus, éste tiende a precipitar en un periodo de almacenamiento prolongado, su estabilidad farmacéutica puede decaer y con ello disminuir el contenido de principio activo.

Jacobson *et al.* y Han *et al.* (Jacobson PA, Johnson CE, West NJ, Foster JA. Stability of tacrolimus in an extemporaneously compounded oral liquid. Am J Health Syst Pharm. 1997, 54(2):178-80; Han J, Beeton A, Long PF, Wong I, Tuleu C. Physical and microbiological stability of an extemporaneous tacrolimus suspensión for paediatric use. J Clin Pharm Ther. 2006, 31 (2): 167-72) evaluaron la estabilidad física y microbiológica de una formulación líquida oral preparada suspendiendo el contenido de cápsulas de tacrolimus disponibles comercialmente en ora-plus y jarabe simple. Los autores postulan que la suspensión preparada permanece estable bajo las condiciones de almacenamiento (24-26°C), dado que por lo menos 98% de las concentraciones de tacrolimus iniciales determinadas por HPLC, permanecían en la suspensión a lo largo del período del estudio (0, 7, 15, 45 y 56 días), sin variaciones en el color y pH y ausente de contaminación bacteriana y fúngica. Estos parámetros pueden ser considerados para determinar la estabilidad de una formulación como la descrita en la presente invención.

En cuanto a los métodos de preparación de formulaciones que contienen tacrolimus, ellos fundamentalmente consisten en disolver el principio activo en disolventes orgánicos, polímeros hidrofílicos, adicionar sustancias surfactantes o la formación de liposomas y posteriormente someterlos a tratamientos de secado y acondicionamiento de la droga, que incrementan el tiempo de fabricación y costo. Por lo tanto es necesario contar con una formulación de tacrolimus para administración por vía oral con propiedades de disolución y estabilidad adecuadas para asegurar una buena biodisponibilidad. Al mismo tiempo, esta formulación debe ser elaborada por un método de fácil realización, con las menos etapas posibles, eficiente, de bajo costo y que no requiera de un equipamiento de laboratorio especial.

### Descripción de la invención

La presente solicitud describe composiciones farmacéuticas que consisten en un polvo para suspensión oral estable, que permanece estable químicamente una vez preparada la suspensión extemporánea, sin la formación de aglomerados de tipo torta (cake), ausente de contaminación microbiológica y que además presenta un buen sabor, un agradable aroma y una biodisponibilidad mejorada respecto a las formas sólidas de administración oral.

Las propiedades antes mencionadas, son posibles gracias a la incorporación de sustancias tamponantes que evitan la degradación del principio activo al dar un pH de la suspensión acuosa, una vez reconstituida con agua, de 3,5-4,5 y a la adición de otros excipientes farmacéuticamente aceptables tales como viscosantes, preservantes, diluyentes, antiadherentes, edulcorantes, colorantes y saborizantes.

Los excipientes farmacéuticamente aceptables se seleccionan entre: ácido cítrico y sus sales farmacéuticamente aceptables tales como citrato de sodio anhídrico y citrato de sodio dihidrato como tamponantes (0,5-10,0% en peso en la formulación final); goma guar, goma xantán, goma tragacanto, carmelosa, metilcelulosa, etilcelulosa, propilcelulosa, hidroximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa, silicato de aluminio, silicato de magnesio, polivinilalcohol, carbomer, gelatina, maltodextrina y polidextrosa como sustancias viscosantes (0,5-10,0% en peso en la formulación final); sorbato de sodio, sorbato de potasio benzoato de sodio, acetato de fenilmercurio, nitrato de fenilmercurio, propionato de sodio y timerosal como preservantes (0,1-5,0% en peso en la formulación final); sorbitol, fosfato de calcio, sulfato de calcio, fructosa, kaolin, carbonato de magnesio, maltosa, celulosa microcristalina y almidón pregelatinizado como diluyentes (10,0-95,0% en peso en la formulación final); dióxido de silicio coloidal, estearato de calcio, óxido de magnesio y talco como antiadherente (0,1-5,0% en peso en la formulación

final); sucralosa, sucrosa, aspartame, sacarina sódica, ciclamato de sodio, fructosa, maltosa, y sorbitol como edulcorantes (0,1-5,0% en peso en la formulación final); esencia de tutti-fruti, esencia de vainilla y mentol como saborizantes (0,1-5,0% en peso en la formulación final); FD y C amarillo N° 6, FD y C rojo N° 40, betacaroteno y óxido de hierro como colorantes (0,001-0,5% en peso en la formulación final).

5 La formulación resultante de acuerdo a la presente invención, es un polvo que una vez reconstituido en agua genera una suspensión fluida, sin la formación de aglomerados, de fácil resuspensión después de una agitación suave, de densidad 1,05-1,11 g/mL y pH 3,5-4,5.

10 La mayoría de las suspensiones de tacrolimus incorporan surfactantes para estabilizar la suspensión. Sorprendentemente la formulación de la presente solicitud, logra una suspensión estable prescindiendo de la incorporación de surfactantes, evitando reacciones de hipersensibilidad y/o molestias gastrointestinales propias de este tipo de sustancias, las que se presentan principalmente en pacientes pediátricos y geriátricos. Este comportamiento en ningún caso es predecible para un técnico versado en la materia.

15 Además, la composición farmacéutica propuesta presenta la ventaja que no requiere la disolución de tacrolimus en disolventes orgánicos, ni la formación de películas protectoras, nanopartículas o granulados que aumentan el costo de la formulación.

20 El procedimiento de preparación descrito en la presente invención, igualmente novedoso y de bajo costo, consiste en tamizar cada uno de los componentes de la formulación, adicionar al mezclador comenzando por el diluyente y terminando la adición con el tacrolimus y el colorante, mezclar en un mezclador un tiempo apropiado (20-30 minutos), descargar a cuñetes tarados y dosificar en frascos.

## 25 Ejemplos

La tabla 1 muestra ejemplos de composiciones farmacéuticas de tacrolimus 1 mg/mL propuestas en la presente invención.

30 TABLA 1

*Composiciones farmacéuticas*

		Ejemplo 1	Ejemplo 2	Ejemplo 3	Ejemplo 4
35	Tacrolimus	0,3572 g	0,3572 g	0,3572 g	0,3572 g
40	Ácido cítrico anhídrico	1,7857 g	1,7857 g	1,7857 g	1,7857 g
45	Citrato de sodio x 2				
	H <sub>2</sub> O	1,0714 g	1,0714 g	1,0714 g	1,0714 g
50	Colorante FD y C				
	amarillo N°6	0,0036 g	0,0040 g	0,0032 g	0,0032 g
55	Sucralosa	0,4286 g	0,5328 g	-	0,4853 g
60	Ciclamato de sodio	-	-	0,5618 g	-
65	Esencia de Tutti Fruti	1,1429 g	1,1429 g	1,1429 g	
	Goma xantán	1,0000 g	1,0000 g	1,2000 g	
	Hidroxipropilmetylcelulosa	-	0,2000 g	-	1,0000 g
	Silicato de magnesio	-	-	-	0,2000 g
	Dióxido de silicio				
	coloidal	0,3571 g	0,3598 g	0,3622 g	0,3622 g
	Sorbato de potasio	0,9000 g	0,9500 g	0,9300 g	0,9300 g
	Benzoato de sodio	0,5143 g	0,6138 g	0,6522 g	0,6522 g
	Sorbitol c.s.p.	100,0000 g	100,0000 g	100,0000 g	100,0000 g

# ES 2 355 884 A1

El método de fabricación de la composición farmacéutica de polvo para suspensión de tacrolimus propuesto en la presente invención, consiste en:

1. Tamizar los componentes de la formulación por una malla N° 40 mesh.
- 5 2. Colocar en un mezclador de capacidad adecuada todos los componentes, iniciando el proceso con el diluyente seleccionado siguiendo el orden inverso de aparición en la fórmula, dejando para el final el tacrolimus y el colorante. Mezclar durante 20-30 minutos.
- 10 3. Descargar en cuñetes tarados, provistos de doble bolsa de polietileno.
4. Dosificar en frascos de capacidad adecuada, preferentemente ámbar clase hidrolítica III, provisto de tapa plástica de seguridad.

15 La composición farmacéutica del ejemplo 1 elaborada mediante el método antes mencionado, una vez reconstituido conserva sus características fisicoquímicas y microbiológicas durante todo el periodo de utilización de la suspensión.

## Ejemplo 1

### 20 *Estudios de estabilidad de la composición farmacéutica*

7 g del polvo para suspensión de tacrolimus 1 mg/mL contenidos en frascos de ámbar clase hidrolítica III provisto de tapa plástica de seguridad, fueron reconstituidos con 20 mL de agua purificada para obtener 25 mL de suspensión y mantenida a  $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ ,  $60\% \pm 5\%$  H.R. Se evaluó el aspecto visual, el pH, el contenido de tacrolimus (valoración) 25 y el contenido de impurezas a los 8, 15, 22 y 30 días de preparada la suspensión y se comparó con las características que presentó la suspensión recién reconstituida (condición inicial).

Los resultados de los 3 ensayos de estabilidad, realizados en forma independiente, para la suspensión reconstituida en agua del polvo para suspensión de tacrolimus de acuerdo al ejemplo 1 se muestran en las tablas 2, 3 y 4.

30 Los resultados (tablas 2, 3 y 4) muestran que la suspensión mantuvo un aspecto fluido, coloración naranja, olor a frutas y sabor dulce durante todo el periodo evaluado. El pH se mantuvo en el rango óptimo de 3,5-4,5 y la fluctuación observada fue inferior a 3,5%. El contenido del principio activo tacrolimus presentó una leve disminución, siendo esta disminución menor de un 5% el día 30. Impurezas cromatográficas no fueron detectadas al tiempo inicial ni a los 8 35 días, y fueron inferiores al 2% al día 30, indicando que no hay aparición de productos de degradación del principio activo o de los excipientes farmacéuticamente aceptables utilizados en la formulación, durante el periodo de eficacia de la suspensión reconstituida.

40 Basado en los datos de estabilidad física y química, los componentes de envase seleccionados para las formulaciones descritas en la presente invención fueron frascos de ámbar clase hidrolítica III provisto de tapa plástica de seguridad, y las condiciones de almacenamiento en un lugar fresco y seco, a no más de  $25^{\circ}\text{C}$  y protegido de la luz.

45

50

55

60

65

## REIVINDICACIONES

1. Composición farmacéutica **caracterizada** porque comprende un polvo para suspensión oral de Tacrolimus o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, sus hidratos o solvatos, que presenta gran estabilidad; y excipientes farmacéuticamente aceptables.
2. Composición farmacéutica de acuerdo a la reivindicación 1 **caracterizada** porque los excipientes farmacéuticamente aceptables corresponden a lo menos a tamponantes, viscosantes, antiadherentes, preservantes, diluyentes, edulcorantes, colorantes y saborizantes.
3. Composición farmacéutica de acuerdo a las reivindicaciones 1 y 2 **caracterizada** porque los tamponantes se seleccionan entre ácido cítrico y sus sales farmacéuticamente aceptables en una concentración entre 0,5 y 10,0% en peso.
4. Composición farmacéutica de acuerdo a las reivindicaciones 1 a 3 **caracterizada** porque los viscosantes se seleccionan entre goma guar, goma xantán, goma tragacanto, carmelosa, metilcelulosa, etilcelulosa, propilcelulosa, hidroximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa, silicato de aluminio, silicato de magnesio, polivinilalcohol, carbomer, gelatina, maltodextrina y polidextrosa, o mezclas de ellos, en una concentración que varía entre un 0,5 y un 10,0% en peso.
5. Composición farmacéutica de acuerdo a las reivindicaciones 1 a 4 **caracterizada** porque los preservantes se seleccionan entre sorbato de sodio, sorbato de potasio, benzoato de sodio, acetato de fenilmercurio, nitrato de fenilmercurio, propionato de sodio y timerosal, o mezclas de ellos, en una concentración que varía entre un 0,1 y un 5,0% en peso.
6. Composición farmacéutica de acuerdo a las reivindicaciones 1 a 5 **caracterizada** porque los diluyentes se seleccionan entre sorbitol, fosfato de calcio, sulfato de calcio, fructosa, kaolín, carbonato de magnesio, maltosa, celulosa microcristalina y almidón pregelatinizado, o mezclas de ellos, en una concentración que varía entre un 10,0 y un 95,0% en peso.
7. Composición farmacéutica de acuerdo a las reivindicaciones 1 a 6 **caracterizada** porque los antiadherentes se seleccionan entre dióxido de silicio coloidal, estearato de calcio, óxido de magnesio y talco, o mezclas de ellos, en una concentración que varía entre un 0,1 y un 5,0% en peso.
8. Composición farmacéutica de acuerdo a las reivindicaciones 1 a 7 **caracterizada** porque los edulcorantes se seleccionan entre sucralosa, sucrosa, aspartame, sacarina sódica, ciclamato de sodio, fructosa, maltosa, y sorbitol, o mezclas de ellos, en una concentración que varía entre un 0,1 y un 5,0% en peso.
9. Composición farmacéutica de acuerdo a las reivindicaciones 1 a 8 **caracterizada** porque los saborizantes se seleccionan entre esencia de tutti-frutti, esencia de vainilla y mentol en una concentración que varía entre un 0,1 y un 5,0% en peso.
10. Composición farmacéutica de acuerdo a las reivindicaciones 1 a 9 **caracterizada** porque los colorantes se seleccionan entre FD y C amarillo Nº 6, FD y C rojo Nº 40, betacaroteno y óxido de hierro, o mezclas de ellos, en una concentración que varía entre un 0,001-0,5% en peso.
11. Composición farmacéutica de acuerdo a las reivindicaciones 1 a 10 **caracterizada** porque presenta una gran estabilidad a  $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$  de temperatura, y  $60\% \pm 5\%$  de humedad relativa, una vez que la suspensión es reconstituida, por al menos 30 días de la reconstitución.
12. Procedimiento de preparación de la composición farmacéutica de acuerdo a las reivindicaciones 1 a 10 **caracterizada** porque consiste en tamizar cada uno de los componentes de la formulación, adicionar a un mezclador comenzando por el sorbitol y dejando para el final el tacrolimus y el colorante, mezclar durante 20 a 30 minutos, descargar a cuñetas tarados y dosificar en frascos.
13. Uso de la composición farmacéutica de acuerdo a las reivindicaciones 1 a 11 **caracterizada** porque sirve para preparar un medicamento destinado principalmente a la prevención y tratamiento del rechazo de transplante de órganos y dermatitis atópica.

60

65



②1 N.º solicitud: 201050015

②2 Fecha de presentación de la solicitud: 05.02.2009

③2 Fecha de prioridad: 05-02-2008

## INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TECNICA

⑤1 Int. Cl.: Ver Hoja Adicional

### DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
X	US 20030235614 A1 (YAMASHITA et al.) 25.12.2003, páginas 6 y 7, párrafos 93,94,95, ejemplo 31.	1-12
X	US 20060135548 A1 (KERI et al.) 22.06.2006, páginas 2-4, párrafos 41,67-82.	1-12
X	JACOBSON, P.A et al.: "Stability of tacrolimus in an extemporaneously compounded oral liquid". J. Am. J. Health-Syst Pharm. 1997, vol. 54, páginas 178-180, página 179, primer párrafo.	1
X	PLOSKER, G.L. et al.: "Tacrolimus. A further update of its pharmacology and therapeutic use in the management of organ transplantation". Drugs, 2000, vol. 59 (2) páginas 323-389, páginas 340-362.	13
X	GONZALEZ DE OLANO, D. et al.: "Tacrolimus como tratamiento de la dermatitis atópica: estudio piloto observacional en la práctica clínica." Alergol. Inmunol. Clin. 2003, vol.18, páginas 269-273, todo el documento.	13

#### Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud

E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

#### El presente informe ha sido realizado

para todas las reivindicaciones

para las reivindicaciones nº:

Fecha de realización del informe 28.01.2011	Examinador H. Aylagas Cancio	Página 1/4
--	---------------------------------	---------------

## CLASIFICACIÓN OBJETO DE LA SOLICITUD

**A61K31/436** (2006.01)

**A61P37/06** (2006.01)

**A61P17/00** (2006.01)

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación)

A61K, A61P

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

INVENES, EPODOC, WPI, MEDLINE, BIOSIS, EMBASE, NPL

Fecha de Realización de la Opinión Escrita: 28.01.2011

**Declaración**

<b>Novedad (Art. 6.1 LP 11/1986)</b>	Reivindicaciones 3-12 Reivindicaciones 1,2,13	SI NO
<b>Actividad inventiva (Art. 8.1 LP11/1986)</b>	Reivindicaciones Reivindicaciones 1-13	SI NO

Se considera que la solicitud cumple con el requisito de aplicación industrial. Este requisito fue evaluado durante la fase de examen formal y técnico de la solicitud (Artículo 31.2 Ley 11/1986).

**Base de la Opinión.-**

La presente opinión se ha realizado sobre la base de la solicitud de patente tal y como se publica.

**1. Documentos considerados.-**

A continuación se relacionan los documentos pertenecientes al estado de la técnica tomados en consideración para la realización de esta opinión.

Documento	Número Publicación o Identificación	Fecha Publicación
D01	US 20030235614 A1	25.12.2003
D02	US 20060135548 A1	22.06.2006
D03	JACOBSON, P.A et al.: "Stability of tacrolimus in an extemporaneously compounded oral liquid". J. Am. J. Health-Syst Pharm. 1997, vol. 54, páginas 178-180.	
D04	PLOSKER, G.L. et al.: "Tacrolimus. A further update of its pharmacology and therapeutic use in the management of organ transplantation". Drugs, 2000, vol. 59 (2) páginas 323-389.	
D05	GONZALEZ DE OLANO, D. et al.: "Tacrolimus como tratamiento de la dermatitis atópica: estudio piloto observacional en la práctica clínica." Alergol. Inmunol. Clin. 2003, vol.18, páginas 269-273.	

**2. Declaración motivada según los artículos 29.6 y 29.7 del Reglamento de ejecución de la Ley 11/1986, de 20 de marzo, de Patentes sobre la novedad y la actividad inventiva; citas y explicaciones en apoyo de esta declaración**

La presente solicitud se refiere a una composición farmacéutica que comprende un polvo para suspensión oral de tacrolimus de gran estabilidad y excipientes farmaceúticamente aceptables, su procedimiento de preparación y a su uso en la prevención y tratamiento del rechazo de trasplante de órganos y en la dermatitis atópica.

El documento D1 se refiere a la preparación de formulaciones de liberación mantenida utilizando un macrólido que es el tacrolimus en forma de polvo, gránulos, tabletas o cápsulas. La formulación se prepara mezclando la dispersión sólida o el polvo del macrólido con por ejemplo diluyentes o lubricantes (tales como sacarosa, lactosa, almidón, celulosa cristalina, silicato de aluminio magnésico, estearato cálcico y talco) y /o agentes colorantes, edulcorantes, saborizantes o desintegrantes (ver páginas 6, 7, párrafos 93, 94 y 95 y ejemplo 31).

El documento D2 se refiere a la preparación de macrólidos cristalinos que consiste en combinar un macrólido con disolventes para obtener una solución. El macrólido de elección es entre otros tacrolimus. Como excipientes que se añaden, se utilizan diluyentes, lubricantes, saborizantes, emulsificantes, edulcorantes, conservantes y tampones. Las formas de dosificación incluyen formas sólidas tales como polvos, tabletas, cápsulas (ver páginas 2,3 y 4, párrafos 41, 67-82).

El documento D3 se refiere al estudio de la estabilidad de una suspensión oral de tacrolimus preparada con la utilización de cápsulas de tacrolimus de 5 mg para obtener una suspensión de 0.5 mg/ml.

Los documentos D4 y D5 se refieren a la utilización del tacrolimus en el tratamiento de la dermatitis atópica (D4) y sobre el uso del tacrolimus en el trasplante de órganos (D5)

Por lo tanto, las reivindicaciones 1, 2 y 13 carecen de novedad según el artículo 6.1 de la L.P.

Las reivindicaciones 3-12 se refieren a la utilización de diversos excipientes tales como agentes tamponantes, viscosizantes, conservantes, diluyentes, antiadherentes, edulcorantes, saborizantes y colorantes en la preparación de las composiciones farmacéuticas de la reivindicación 1. Aunque se puede reconocer novedad, no es posible reconocer actividad inventiva ya que tales excipientes son los habitualmente utilizados en el estado de la técnica para este tipo de composiciones (ver documento D1 páginas 6, 7, párrafos 93-95 y D2 páginas 2-4, párrafos 67-82) y no parece que exista un efecto técnico especial que permita diferenciar la composición reivindicada de las ya divulgadas en los documentos citados.

Por lo tanto, las reivindicaciones 3-12 carecen de actividad inventiva según el artículo 8.1 de la L.P