

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 376 238**

51 Int. Cl.:  
**A61K 31/436** (2006.01)  
**A61K 9/16** (2006.01)  
**A61K 9/14** (2006.01)  
**A61P 37/06** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **04762794 .8**  
96 Fecha de presentación: **30.08.2004**  
97 Número de publicación de la solicitud: **1663216**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **07.06.2006**

54 Título: **COMPOSICIONES DE LIBERACIÓN MODIFICADA COMPRENDIENDO TACROLIMUS.**

30 Prioridad:  
29.08.2003 DK 200301232  
11.12.2003 DK 200301837  
15.12.2003 US 529793 P  
21.01.2004 DK 200400079  
23.03.2004 DK 200400463  
23.03.2004 DK 200400467

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**12.03.2012**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**12.03.2012**

73 Titular/es:  
**Veloxis Pharmaceuticals A/S**  
**Kogle Alle 4**  
**2970 Hørsholm, DK**

72 Inventor/es:  
**HOLM, Per y**  
**NORLING, Tomas**

74 Agente/Representante:  
**Tomas Gil, Tesifonte Enrique**

ES 2 376 238 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 de liberación modificada comprendiendo tacrolimus

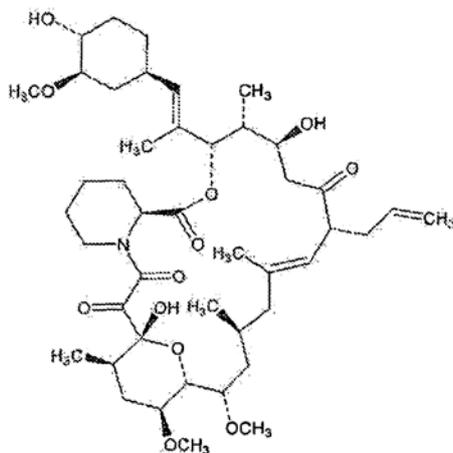
5 [0001] La presente invención se refiere a una composición farmacéutica y/o formas de dosificación, preferiblemente formas de dosificación oral unitaria, comprendiendo tacrolimus con perfiles de liberación modificados cuando se somete a un método de disolución convencional, el cual se cree refleja el índice real y la temporización de la liberación del ingrediente activo in vivo, reduciendo o incluso evitando eficazmente la nueva composición los efectos del metabolismo CYP3A4.

10

## ANTECEDENTES DE LA INVENCION

[0002] El tacrolimus, también conocido como FK-506 o FR-900506, tiene la estructura tricíclica química que se muestra a continuación:

15



que corresponde a C<sub>44</sub>H<sub>69</sub>NO<sub>12</sub>. El tacrolimus aparece en forma de cristales blancos o polvo cristalino. Es prácticamente insoluble en agua, libremente soluble en etanol y muy soluble en el metanol y cloroformo.

20

[0003] La preparación de tacrolimus se describe en el documento EP-A-0 184 162 y análogos de tacrolimus se divulgan por ejemplo en los documentos EP-A-0 444 659 y US 6,387,918.

25

[0004] El tacrolimus es un compuesto macrólido con útil actividad inmunosupresora, actividad antimicrobiana y otras actividades farmacológicas y es de valor para el tratamiento o prevención de reacciones de rechazo por el trasplante de órganos o tejidos, enfermedades de injerto contra huésped, enfermedades autoinmunes y enfermedades infecciosas. El tacrolimus prolonga la supervivencia del huésped y del injerto transplantado en modelos animales de trasplante de hígado, riñón, corazón, médula ósea e intestino delgado y páncreas, pulmón y tráquea, piel, córnea y extremidad.

30

[0005] En animales, el tacrolimus ha demostrado suprimir alguna inmunidad humoral y, a una mayor extensión, las reacciones mediadas por células tal como rechazo al aloinjerto, hipersensibilidad de tipo retardada, artritis inducida por colágeno, encefalomiелitis alérgica experimental y la enfermedad del injerto contra huésped.

35

[0006] El tacrolimus inhibe la activación del linfocito T, aunque el mecanismo exacto de acción es desconocido. Evidencia experimental sugiere que el tacrolimus se une a una proteína intracelular, FKBP-12. Un complejo de tacrolimus-FKBP-12, calcio, calmodulina, y calcineurina es formado entonces y la actividad fosfatasa de la calcineurina es inhibida. Este efecto puede prevenir la defosforilación y translocación del factor nuclear de células T activadas, un componente nuclear que se cree que inicia una transcripción genética para la formación de linfoquinas. El resultado neto es la inhibición de la activación de linfocitos T, es decir, la inmunosupresión.

40

[0007] El tacrolimus es extensivamente metabolizado por la isoenzima CYP3A4 en la pared del intestino e hígado. Por lo tanto, los fármacos que afectan esta isoenzima pueden influir en la absorción y la posterior eliminación de tacrolimus sistémicamente absorbido. Los inhibidores de CYP3A4 pueden aumentar los niveles de tacrolimus, mientras los inductores de CYP3A4 pueden aumentar el metabolismo del tacrolimus y reducir los niveles de tacrolimus. Por consiguiente, el tacrolimus puede ser administrado junto con uno o más inhibidores CYP3A4 a fin de mejorar la biodisponibilidad global.

45

[0008] Normalmente el tacrolimus es administrado por vía oral y es por lo tanto absorbido desde el tracto gastrointestinal. Se ha observado que la absorción es influenciada negativamente por la ingestión simultánea de alimentos. Así, la velocidad y extensión de la absorción de tacrolimus fueron mayores en condiciones de ayuno.

5 [0009] En general, se conoce que la absorción y biodisponibilidad de una sustancia terapéuticamente activa se puede ver afectada por una variedad de factores cuando es administrada por vía oral. Tales factores incluyen la presencia de alimentos en el tracto gastrointestinal y, en general, el tiempo de residencia gástrica de una sustancia farmacológica es significativamente más largo en presencia de alimentos que en estado de ayuno. Si la biodisponibilidad de una sustancia farmacológica es afectada más allá de un cierto punto debido a la presencia de alimentos en el tracto gastrointestinal, se dice que la sustancia farmacológica exhibe un efecto de alimento. Los efectos de los alimentos son importantes porque la absorción, y por lo tanto, los niveles de plasma pasan a ser altamente variables dependiendo de la ingestión de alimentos. La absorción en el flujo sanguíneo puede ser afectada negativamente, hasta el punto de que el paciente se arriesga a la absorción insuficiente para remediar la condición para la que el medicamento se administró. En cambio, las concentraciones de altos valores máximos en condiciones de ayuno, ocasionalmente bien pueden inducir efectos secundarios importantes, de origen nefro- o neuro-tóxico, al igual que efectos secundarios GI y otros.

15 [0010] La absorción de tacrolimus del tracto gastrointestinal después de la administración oral es rápida, con un tiempo medio de tiempo a concentración máxima ( $t_{max}$ ) de aproximadamente 1-2 horas después de la administración a sujetos sanos o pacientes transplantados de riñón o de hígado, pero incompleta y variable. La biodisponibilidad es generalmente tan baja como, aproximadamente como máximo un 20% después de la administración oral.

20 [0011] Efectos secundarios frecuentemente observados son vómitos y náuseas, pero efectos secundarios como temblor, dolor de cabeza, hipertensión, disfunción renal, hipercalemia, hipomagnesemia, hiperglicemia, insomnio, diarrea, estreñimiento, dolor abdominal, nefrotoxicidad y neurotoxicidad también son observados.

25 [0012] Para la administración oral, el tacrolimus es actualmente formulado y comercializado como cápsulas de gelatina blanda comprendiendo el equivalente de 0.5, 1 o 5 mg de tacrolimus anhidro y comercializado bajo el nombre comercial de Prograf<sup>®</sup> y Protropic<sup>®</sup>. La dosis oral inicial recomendada es de aproximadamente 0.1 a 0.2 mg/kg/día en pacientes. La dosis pretende una determinada concentración mínima del nivel de plasma de aproximadamente 5 a aproximadamente 20 ng/ml. Prograf<sup>®</sup> es indicado para la profilaxis del rechazo de órganos en pacientes recibiendo trasplantes alogénicos de hígado o riñón.

30 [0013] Sigue habiendo una necesidad de composiciones farmacéuticas nuevas y/o formas de dosificación comprendiendo tacrolimus mostrando una biodisponibilidad mejorada. Una biodisponibilidad aumentada puede permitir una reducción en las unidades de dosificación tomadas por un paciente, p. ej. bajando a única dosis diaria, y también puede reducir o anular la necesidad de ingerir alimentos simultáneamente con la forma de dosificación, permitiendo así más libertad a los pacientes sobre cuándo se ingiere el medicamento. Además, se contempla que las fluctuaciones en la concentración de plasma contra el perfil de tiempo pueden ser reducidas significativamente. Además, la realizada biodisponibilidad también puede resultar en un perfil de liberación más reproducible (es decir, menos variable en comparación con aquel del Prograf<sup>®</sup>).

40 [0014] El documento WO 01/37808 A divulga una formulación obtenible pulverizando una solución de tacrolimus, éter de colesterol PEG-24 (Solulan C-24), monoglicéridos y ácido deoxicólico en solvente orgánico sobre semillas "nonpareil" y, además, se refiere al realce de la biodisponibilidad oral.

45 [0015] El documento EP-A-1064942 divulga formulaciones de liberación sostenida obtenibles disolviendo tacrolimus en monoesterato de glicerol fundido o éster del ácido triglicérido de tetraglicerina y mezclando con HPMC o lactosa.

[0016] EL documento WO 03/004001 A divulga un método de aglomeración controlada para mejorar la biodisponibilidad de compuestos poco solubles en agua en soluciones o dispersiones sólidas.

50 [0017] Honbo y colaboradores: "The oral dosage form of FK-506" in Transplantation Proceedings, 1987, vol. 19, n.º 5 suppl. 6, págs. 17-22 divulga cápsulas comprendiendo una dispersión sólida de tacrolimus en HPMC preparado por un método solvente.

55 [0018] Los inventores han encontrado que la biodisponibilidad de tacrolimus puede ser significativamente realzada cuando el tacrolimus se administra a un mamífero en una composición de liberación controlada o modificada proporcionando una velocidad y temporización de liberación del ingrediente activo, es decir, un perfil de liberación in vivo, que reduce eficazmente o incluso evita los efectos del metabolismo CYP3A4 .

60 [0019] Se cree que métodos de disolución in vitro convencionales se correlacionan con o al menos reflejan el perfil de liberación modificada in vivo real en el hombre. Conforme a esto, la presente invención proporciona, en su primer aspecto, una composición farmacéutica sólida comprendiendo tacrolimus, donde menos de un 20% p/p de tacrolimus se libera en 0.5 horas, cuando se somete a una prueba de disolución in vitro utilizando el método de paleta USP y usando 0.9 N HCl como medio de disolución, y menos de un 50 % p/p de tacrolimus se libera en 8 horas cuando se somete a una prueba de disolución in vitro utilizando el método de paleta USP y un medio de disolución acuoso ajustado a PH 4.5 con 0.005% de hidroxipropilcelulosa.

65 [0020] Este perfil de liberación modificada se obtiene mediante una composición farmacéutica comprendiendo una

dispersión sólida o una solución sólida de tacrolimus en un vehículo hidrofílico o miscible con agua y uno o más agentes de liberación modificada seleccionados del grupo consistente en polímeros miscibles con agua, polímeros insolubles en agua, aceites y materiales oleaginosos, y el vehículo comprende polietilenglicol y un poloxámero en una proporción de entre 1:3 y 10:1.

5

[0021] En otro aspecto, la invención se refiere a formas de dosificación sólidas, especialmente formas de dosificación oral, comprendiendo la composición de la invención, mostrando las formas de dosificación sólida un perfil de liberación modificada. La demora de la liberación de tacrolimus a la parte distal del duodeno puede reducir los efectos secundarios gastrointestinales relacionados con el medicamento y el grado relativamente alto de metabolismo en la parte proximal del tracto gastrointestinal (metabolismo mediado CYP3A4). Esto puede hacerse sin perder la biodisponibilidad sistémica debido a las composiciones únicas de la invención, preferiblemente composiciones comprendiendo la sustancia activa completamente o parcialmente disuelta en un vehículo para formar una dispersión sólida y/o una solución sólida a temperatura ambiente.

10

[0022] En otros aspectos, la invención se refiere al uso de la presente composición farmacéutica en la preparación de medicinas o medicamentos, especialmente en la preparación de formas de dosificación sólidas útiles.

15

#### DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

##### 20 *Definiciones*

[0023] Como se utiliza en este caso, el término "ingrediente activo" o "ingrediente farmacéutico activo" significa cualquier componente que está destinado a proveer la actividad farmacológica u otro efecto directo en el diagnóstico, cura, mitigación, tratamiento, o prevención de enfermedad, o para afectar la estructura o cualquier función del cuerpo del hombre u otros animales. El término incluye aquellos componentes que pueden someterse a cambio químico en la producción del producto farmacológico y están presentes en el producto farmacológico en una forma modificada destinada a suministrar la especificada actividad o efecto

25

[0024] En el presente contexto, el término "hidrofílico" describe que algo "quiere agua", es decir, una molécula hidrofílica o parte de una molécula es una que está típicamente polarizada eléctricamente y es capaz de formar enlaces hidrógenos con las moléculas de agua, permitiendo que se disuelva más fácilmente en agua que en aceite u otros solventes "no polares".

30

[0025] En el presente contexto, el término "anfifílico" describe una molécula (como un tensioactivo) que tiene un grupo polar hidrosoluble fijado a una cadena de hidrocarburo insoluble en agua. Así, un extremo de la molécula es hidrofílico (polar) y el otro es hidrofóbico (no polar).

35

[0026] En el presente contexto, el término "hidrofóbico" denota un compuesto que tiende a ser eléctricamente neutro y no polar, y prefiriendo así otros solventes neutros y no polares o ambientes moleculares.

40

[0027] Como se utiliza en este caso, el término "vehículo" significa cualquier solvente o fluido portador en un producto farmacéutico que no tiene un papel farmacológico. Por ejemplo, el agua es el vehículo para la xilocaína y el propilenglicol es el vehículo para muchos antibióticos.

45

[0028] En el presente contexto, el término "dispersión sólida" denota un fármaco o ingrediente o sustancia activa dispersada a un nivel particulado en un vehículo inerte, portador, diluyente o matriz en el estado sólido, es decir, normalmente una dispersión particulada fina.

50

[0029] En el presente contexto, el término "solución sólida" denota un fármaco o ingrediente o sustancia activa disuelta a un nivel molecular en un vehículo inerte, portador, diluyente o matriz en el estado sólido.

[0030] Como se utiliza en este caso, el término "análogo" significa un compuesto químico que es estructuralmente similar a otro.

55

[0031] El término "fármaco" significa un compuesto destinado para el uso en el diagnóstico, cura, mitigación, tratamiento, o prevención de enfermedad en el hombre u otros animales.

[0032] En este contexto, el término "forma de dosificación" significa la forma en la que el medicamento es entregado al paciente. Ésta podría ser, parenteral, tópica, pastilla, oral (líquido o polvo disuelto), supositorio, inhalación, transdérmica, etc.

60

[0033] Como se utiliza en este caso, el término "biodisponibilidad" denota el grado de los medios a los que un fármaco u otra sustancia se hace disponible al tejido de objetivo después de la administración. Como se utiliza en este caso, el término "bioequivalencia" denota una base científica sobre la que los fármacos genéricos y de marca comercial se comparan entre sí. Por ejemplo, los fármacos son bioequivalentes si entran en circulación a la misma velocidad cuando son dados en dosis similares en condiciones similares. Los parámetros usados a menudo en estudios de

65

bioequivalencia son  $t_{max}$ ,  $C_m$ ,  $AUC_{0-infinity}$ ,  $AUC_{0-t}$ . Otros parámetros relevantes pueden ser  $W_{50}$ ,  $W_{75}$  y/o MRT. Por consiguiente, al menos uno de estos parámetros puede ser aplicado al determinar si hay bioequivalencia presente. Además, en el presente contexto, dos composiciones son consideradas como bioequivalentes si el valor del parámetro usado está dentro del 80-125% de aquel de Prograf<sup>®</sup> o un producto similar disponible comercialmente conteniendo tacrolimus usado en la prueba.

[0034] En el presente contexto " $t_{max}$ " denota el tiempo para alcanzar la concentración máxima en plasma ( $C_{max}$ ) después de la administración,  $AUC_{0-infinity}$  denota el área bajo la concentración en plasma contra la curva de tiempo desde el tiempo 0 a infinito,  $AUC_{0-t}$  denota el área bajo la concentración en plasma contra la curva de tiempo desde el tiempo 0 al tiempo t,  $W_{50}$  denota el tiempo en el que la concentración en plasma es un 50% o más de  $C_{max}$ ,  $W_{75}$  denota el tiempo en el que la concentración en plasma es un 75% o más de  $C_{max}$ , y MRT denota el periodo de residencia medio para tacrolimus (y/o un análogo del mismo).

[0035] En este contexto, el término "medicina" significa un compuesto usado para tratar una enfermedad, lesión o dolor. La medicina está debidamente distribuida en "profiláctica," es decir, la técnica de preservar la salud, y "terapéutica", es decir, la técnica de restablecer la salud.

[0036] En el presente contexto, los términos "liberación controlada" y "liberación modificada" se pretende que sean términos equivalentes que cubran cualquier tipo de liberación de tacrolimus desde una composición de la invención que sea apropiada para obtener una respuesta profiláctica o terapéutica específica después de la administración a un sujeto. Un experto en la técnica sabe como difiere la liberación controlada/liberación modificada de la liberación de comprimidos o cápsulas sencillas. Los términos "liberación de forma controlada" o "liberación de forma modificada" tienen el mismo significado, que se ha declarado anteriormente. Los términos incluyen liberación lenta (que resulta en una  $C_{max}$  inferior y  $t_{max}$  retardado, pero  $t_{1/2}$  se mantiene sin cambios), liberación extendida (que resulta en un  $C_{max}$  inferior, un  $t_{max}$  retardado, pero aparentemente  $t_{1/2}$  es más largo), liberación retardada (que resulta en un  $C_{max}$  invariado, pero el tiempo de lapso y, por consiguiente,  $t_{max}$  es retardado, y  $t_{1/2}$  se mantiene sin cambios) al igual que la liberación pulsátil, liberación por estallido, liberación sostenida, liberación prolongada, liberación crono-optimizada, liberación rápida (para obtener una aparición mejorada de la acción), etc. Incluida en los términos está también p. ej. la utilización de condiciones específicas en el cuerpo p. ej. enzimas diferentes o cambios en el pH para controlar la liberación de la sustancia del medicamento.

[0037] En este contexto, el término "erosión" o "erosionando" significa una descomposición gradual de la superficie de un material o estructura, por ejemplo de una pastilla o el recubrimiento de una pastilla.

[0038] La presente invención proporciona composiciones farmacéuticas y formas de dosificación sólida para tratamiento mejorado de condiciones que responden a tratamiento de tacrolimus, especialmente composiciones y formas de dosificación que proporcionan liberación modificada del ingrediente activo para mejorar su biodisponibilidad.

[0039] El ingrediente activo en las composiciones inventivas es tacrolimus (aka FK-506 o FR-900506). No obstante, dentro del ámbito de aplicación de la presente invención, es tacrolimus en cualquier forma física (cristales, polvo amorfo, cualquier polimorfo posible, cualquier solvato posible, incluyendo hidrato, anhidrato, complejos de los mismos, etc.). También está incluido cualquier derivado o metabolito activo de tacrolimus, sales, solvatos, complejos y profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

[0040] Así, en una forma de realización preferida, la presente invención proporciona una composición farmacéutica sólida comprendiente tacrolimus, donde menos del 20% p/p del ingrediente activo se libera en 0.5 horas, cuando se somete a una prueba de disolución in vitro utilizando un método de paleta de USP y usando 0.1 N HCl como medio de disolución, preferiblemente donde menos de 20% p/p, más preferiblemente menos de un 10% p/p del ingrediente activo se libera en 3 horas.

[0041] Se cree que un perfil de liberación de este tipo realza significativamente la biodisponibilidad de tacrolimus en mamíferos, ya que todo o una mayor parte del ingrediente activo se libera de hecho en el tracto gastrointestinal, de tal manera que el metabolismo CYP3A4 es sustancialmente evitado o al menos reducido significativamente. Se contempla además, que este efecto se correlaciona con, o al menos se refleja en el perfil de disolución in vitro de la composición farmacéutica sólida y/o formas de dosificación de la invención, este perfil es fácilmente encontrado cuando se somete la composición y/o forma de dosificación a un método convencional de disolución in vitro según p. ej. USP. Se cree que cualquier método de disolución in vitro USP es útil para el presente fin.

[0042] Por ejemplo, la composición farmacéutica sólida de la invención libera al menos un 50 % p/p del ingrediente activo en 4 horas, preferiblemente en 2.5 horas, cuando se somete a una prueba de disolución in vitro utilizando un método de paleta USP y usando 0.1N HCl como medio de disolución durante las dos primeras 2 horas y luego usando un medio de disolución con un pH de 6.8.

[0043] Usando un medio de disolución menos convencional, la composición de la invención libera menos de un 50% p/p, especialmente menos de un 40 %p/p del ingrediente activo en 8 horas, preferiblemente en 15 horas, cuando se somete a una prueba de disolución in vitro utilizando un método de paleta USP y un medio de disolución acuoso ajustado a un

pH 4.5 con 0.005% de hidroxipropilcelulosa.

5 [0044] El perfil de liberación modificada deseado de la composición farmacéutica puede ser proporcionado usando una composición farmacéutica comprendiendo una dispersión sólida o solución sólida de ingrediente activo, es decir, tacrolimus o un análogo del mismo, en un vehículo hidrofílico o miscible con agua y uno o más agentes de liberación modificada.

10 [0045] En una forma de realización de la invención, se proporciona una composición farmacéutica de liberación modificada con tacrolimus con el ingrediente activo disuelto o disperso en un vehículo hidrofílico o miscible con agua, comprendiendo polietilenglicol en mezcla con un poloxámero. Un ejemplo específico de una mezcla útil es una mezcla de 70% p/p de polietilenglicol 6000 (PEG6000) y 30 %p/p de poloxámero 188.

15 [0046] La composición de la invención puede mostrar tras la administración oral a un mamífero que lo necesita un valor de  $AUC/AUC_{Prograf®}$  de al menos aproximadamente 1.3, siendo determinados los valores AUC en condiciones similares.

20 [0047] Como se ve en los ejemplos, la biodisponibilidad aquí obtenida después de la administración de una composición según la invención es marcadamente mejorada. Así, el valor de  $AUC/AUC_{Prograf®}$  es al menos de aproximadamente 1.5 así como aproximadamente 1.75 o más, aproximadamente 1.8 o más, aproximadamente 1.9 o más, aproximadamente 2.0 o más, aproximadamente 2.5 o más, aproximadamente 2.75 o más, aproximadamente 3.0 o más, aproximadamente 3.25 o más, aproximadamente 3.5 o más, aproximadamente 3.75 o más, aproximadamente 4.0 o más, aproximadamente 4.25 o más, aproximadamente 4.5 o más, aproximadamente 4.75 o más o aproximadamente 5.0 o más, siendo determinados los valores de AUC en condiciones similares.

25 [0048] Después de la administración oral de una composición farmacéutica según la presente invención se contempla que la concentración de plasma contra perfil de tiempo muestra un periodo temporal extendido en el que la concentración de plasma se mantiene en la ventana terapéutica (es decir, la concentración de plasma conduce a un efecto terapéutico) sin conducir a efectos secundarios serios indeseados. Así, también se observa una reducción en la concentración de valor máximo.

30 [0049] La composición de la invención puede liberar, tras la administración oral a un mamífero que lo necesita, tacrolimus de forma controlada y exhibir un  $C_{max}$  que es como mucho aproximadamente de un 80% del de  $C_{max}$  para pastillas de Prograf® tal como, p. ej. como mucho aproximadamente 75%, como mucho aproximadamente 70%, como mucho aproximadamente 65%, como mucho aproximadamente 60%, como mucho aproximadamente 55%, como mucho aproximadamente 50%, como mucho aproximadamente 45% o como mucho aproximadamente 40%.

35 [0050] En el presente contexto, los términos liberación controlada y liberación modificada, se pretende que sean términos equivalentes cubriendo cualquier tipo de liberación de tacrolimus de una composición de la invención que sea apropiada para obtener una respuesta profiláctica o terapéutica específica después de la administración a un sujeto. Un experto en la técnica sabe como la liberación controlada/modificada difiere de la liberación de comprimidos o cápsulas sencillas. Los términos "liberación de forma controlada" o "liberación de forma modificada" tienen el mismo significado que se ha declarado anteriormente.

40 [0051] Los términos liberación controlada/liberación modificada incluyen liberación lenta (que resulta en un  $C_{max}$  inferior y  $t_{max}$  retardado, pero  $t_{1/2}$  se mantiene sin cambios), liberación extendida (que resulta en un  $C_{max}$  inferior,  $t_{max}$  retardado, pero aparentemente  $t_{1/2}$  es más largo), liberación retardada (que supone un  $C_{max}$  sin cambios, pero tiempo de lapso y, por consiguiente, el  $t_{max}$  es retardado, y  $t_{1/2}$  no presenta cambios) así como liberación pulsátil, liberación por estallido, liberación sostenida, liberación prolongada, liberación crono optimizada, liberación rápida (para obtener una aparición mejorada de la acción), etc. Incluida en los términos está también p. ej. la utilización de condiciones específicas en el cuerpo p. ej. diferentes enzimas o cambios de pH para controlar la liberación de la sustancia farmacéutica.

50 [0052] Para ser más específicos, después de la administración oral a un mamífero, incluyendo un humano, de una composición farmacéutica según la presente invención con una dosis de 5 mg de tacrolimus, el tacrolimus se libera de una manera controlada y muestra un  $C_{max}$  que es como mucho aproximadamente de 30 ng/ml tal como, p. ej. como mucho aproximadamente de 25 ng/ml o como mucho aproximadamente de 20 ng/ml.

55 [0053] No obstante, una reducción en la concentración de valor máximo puede no llevar a una reducción en el efecto terapéutico puesto que la concentración de plasma de tacrolimus se mantiene en la ventana terapéutica. Por consiguiente, la presente invención también se refiere a una composición farmacéutica, donde  $W_{50}$  es al menos aproximadamente 2 horas, tal como, p. ej. al menos aproximadamente 3 horas, al menos aproximadamente 4 horas, al menos aproximadamente 5 horas, al menos aproximadamente 6 horas, al menos aproximadamente 7 horas, al menos aproximadamente 8 horas, al menos aproximadamente 9 horas, aproximadamente 10 horas o más, aproximadamente 11 horas o más, aproximadamente 12 horas o más, aproximadamente 13 horas o aproximadamente 14 horas o más.

60 [0054] Además o por otra parte, una composición según la invención tiene un  $C_{diff} = [C_{max} - C_t (t=12 \text{ horas})]$  que es inferior que el de Prograf® en las mismas condiciones. Si  $C_{diff}$  para Prograf® se fija en 100, entonces  $C_{diff}$  de una composición según la invención es normalmente 90 o menos tal como, p. ej. aproximadamente 85 o menos, aproximadamente 80 o menos, aproximadamente 75 o menos, aproximadamente 70 o menos, aproximadamente 65 o

menos, aproximadamente 60 o menos, aproximadamente 55 o menos, aproximadamente 50 o menos, aproximadamente 45 o menos, o aproximadamente 40 o menos.

5 [0055] Más específicamente, después de la administración oral a un mamífero, incluyendo un humano, de una composición farmacéutica de la invención con 5 mg de tacrolimus, el tacrolimus se libera en una manera controlada y muestra un  $C_{diff}$  de aproximadamente 20 ng/ml o menos tal como, p. ej. aproximadamente 15 ng/ml o menos, aproximadamente 13 ng/ml o menos o aproximadamente 10 ng/ml o menos.

10 [0056] Una composición farmacéutica según la invención libera tacrolimus de una manera controlada para extender la acción terapéutica de tacrolimus. En un aspecto la liberación puede ser dependiente del pH, es decir, la liberación predominantemente se desarrolla después del paso por el estómago. Tal liberación dependiente de pH es principalmente proporcionada por medios de material de recubrimiento entérico como se describen aquí. La liberación también puede ser independiente del pH, p. ej. proporcionando a la composición un recubrimiento de liberación controlada, tal como, p. ej. un recubrimiento a base de celulosa como p. ej. etilcelulosa, o proporcionando a la  
15 composición en forma de una composición matriz tal como, p. ej. un tipo de matriz de polímero de celulosa hidrofílica p. ej. basada en HPMC. Una combinación por supuesto también puede ser empleada.

[0057] En general, el cambio en la biodisponibilidad y/o los cambios en otros parámetros de biodisponibilidad relacionados son normalmente determinados por estudios in vivo en un modelo animal adecuado que examinan las composiciones en cuestión junto con p. ej. Prograf® o un producto similar disponible comercialmente con tacrolimus. El uso de un modelo perro para establecer la evidencia de la biodisponibilidad de ciertas formulaciones es una práctica general en la industria farmacéutica.  
20

[0058] Los estudios relevantes para tacrolimus son estudios no radomizados, de cruce, dónde cada perro es su propio control. Cuatro perros, y cuatro tratamientos son normalmente aplicados. Como no se dan inyecciones iv, las biodisponibilidades obtenidas son relativas.  
25

[0059] Además, se ha descubierto sorprendentemente que la necesidad de ingesta simultánea de alimentos para asegurar una absorción suficiente de tacrolimus es significativamente reducida o incluso completamente eliminada.  
30

[0060] Así, las composiciones farmacéuticas según la invención proporcionan una biodisponibilidad significativamente más alta de tacrolimus, que puede reducir el número de unidades de dosificación diarias administradas, y reducir o eliminar la necesidad de administración en unión con la ingesta de alimentos, lo que proporciona un grado más alto de libertad para el receptor de las composiciones farmacéuticas, y en consecuencia la aceptación de pacientes y/o adaptabilidad puede ser mejorada significativamente. Además, las composiciones proporcionan una significante reducción de efectos secundarios, especialmente efectos secundarios relacionado con una alta concentración de valor máximo (tal como, p. ej. nefro- y neurotoxicidad, diarrea, estreñimiento, dolor abdominal, náuseas, etc.) y proporcionan una liberación extendida de tacrolimus conduciendo a una mejor terapia.  
35

[0061] Como se ha mencionado anteriormente, uno de los mayores desafíos respecto a la formulación de composiciones de tacrolimus es evitar un efecto adverso del alimento. En general, el tacrolimus es mucho mejor absorbido cuando se administra por vía oral sin alimento. Se observa por lo tanto una gran variación en la biodisponibilidad tras la administración con o sin alimento. Esta dependencia hace difícil dar pautas precisas en cuanto a como de grande debe ser una dosis administrada y, además, requiere informar al paciente sobre el régimen de dosificación. La presente invención tiene como objetivo la provisión de composiciones en las que se reduce el efecto adverso de los alimentos. Así, la presente invención proporciona una composición, que no muestra un efecto adverso significativo de los alimentos después de la administración de la composición a un mamífero necesidad de tal tratamiento como se hace visible con un valor de  $(AUC_{fed} / AUC_{fasted})$  de al menos aproximadamente 0.85 con un límite de confianza inferior a 90% de al menos 0.75.  
40  
45  
50

[0062] Más específicamente, una composición farmacéutica según la invención tiene un valor de  $(AUC_{fed} / AUC_{fasted})$  de aproximadamente 0.9 o más, tal como, p. ej. aproximadamente 0.95 o más, aproximadamente 0.97 o más o aproximadamente 1 o más tal como, p. ej. hasta aproximadamente 1.1 o hasta aproximadamente 1.2.

[0063] Otra ventaja de una composición de la presente invención es la posibilidad de obtener una respuesta terapéutica eficaz con una dosificación disminuida en comparación con tratamiento oral tradicional. Por consiguiente, a través de la administración oral a un mamífero con necesidad de la misma de una composición farmacéutica según la invención libera tacrolimus o un análogo del mismo de una manera controlada y la composición es esencialmente bioequivalente a Prograf® o un producto similar disponible comercialmente con tacrolimus cuando se administra en una dosis que está aproximadamente como mucho aproximadamente en 85% p/p tal como, p. ej. como mucho aproximadamente en 80% p/p, como mucho aproximadamente en 75%, como mucho aproximadamente en 70% p/p, como mucho aproximadamente en 65% p/p, como mucho aproximadamente en 60% p/p, como mucho aproximadamente en 55% p/p o como mucho aproximadamente en 50% p/p de la dosis de tacrolimus administrada en forma de Program® o un producto similar disponible comercialmente con tacrolimus.  
55  
60  
65

[0064] Parámetros frecuentemente usados en estudios de bioequivalencia son  $t_{max}$ ,  $C_{max}$ ,  $AUC_{0-infinity}$ ,  $AUC_{0-t}$ . Otros

parámetros relevantes pueden ser  $W_{50}$ ,  $W_{75}$  y/o MRT. Por consiguiente, debe aplicarse al menos uno de estos parámetros cuando se determina si está presente la bioequivalencia. Además, en el presente contexto, dos composiciones se consideran como bioequivalentes si el valor del parámetro usado está dentro del 80-125% del de Prograf® o un producto similar disponible comercialmente con tacrolimus usado en la prueba.

[0065] En el presente contexto " $t_{max}$ " denota el tiempo para alcanzar la concentración máxima de plasma ( $C_{max}$ ) después de la administración,  $AUC_{0-\infty}$  denota el área bajo la concentración de plasma contra la curva de tiempo desde el tiempo 0 a infinito,  $AUC_{0-t}$  denota el área bajo la concentración de plasma contra la curva de tiempo desde el tiempo 0 al tiempo t,  $W_{50}$  denota el tiempo en el que la concentración de plasma es de 50% o más de  $C_{max}$ ,  $W_{75}$  denota el tiempo en el que la concentración en plasma es de 75% o más de  $C_{max}$ , y MRT denota el periodo de residencia medio para tacrolimus (y/o un análogo del mismo).

[0066] Otras dos desventajas principales asociadas con el tratamiento o profilaxis con tacrolimus es la incidencia relativamente alta de efectos secundarios y una variación relativamente alta interindividual. Está previsto que una composición según la invención conduzca a una reducción en los efectos secundarios. La reducción puede ser en términos de frecuencia reducida o en términos de gravedad. Los efectos secundarios en cuestión incluyen p. ej. nefro- y neurotoxicidad, diarrea, estreñimiento, dolor abdominal, náuseas, etc. En un aspecto, la invención concierne a una composición farmacéutica en forma particulada comprendiendo tacrolimus o un análogo del mismo junto con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, donde la composición a través de administración oral a un mamífero que la necesita libera tacrolimus o un análogo del mismo de manera controlada y reduce los efectos secundarios en comparación con aquellos de Prograf® administrado en las mismas condiciones y en una dosis que proporciona un efecto terapéutico equivalente.

[0067] Aumentando la biodisponibilidad, el área bajo la curva (AUC), reducirá normalmente la intra e inter variabilidad relacionada con la absorción de una sustancia farmacológica. Esto es particularmente verdadero, siempre que la baja y dañada biodisponibilidad sea consecuencia de la pobre solubilidad en agua. Se contempla que las composiciones según la invención proporcionarán un CV (Coeficiente de Variación) en los datos AUC que tienen un valor significativamente inferior que con los productos de Prograf® y similares.

[0068] Tal y como se ha mencionado anteriormente, una de las características básicas de la presente invención es que es posible obtener una mejora en la biodisponibilidad por la administración oral de una composición de la presente invención. Normalmente, una baja biodisponibilidad de una sustancia farmacológica después de la administración oral es una barrera para el diseño de una composición de liberación controlada o modificada de la sustancia farmacológica debido al hecho de que es casi imposible obtener niveles farmacológicos eficaces durante un periodo de tiempo prolongado. No obstante, con la presente tecnología es posible obtener una biodisponibilidad significativamente mejorada y de este modo es posible diseñar, por ejemplo, composiciones de liberación controlada, modificada o retardada.

[0069] El tacrolimus está extensivamente metabolizado por la isoenzima CYP3A4 en la pared del intestino e hígado. Por consiguiente, una composición de liberación controlada adecuada puede ser una composición que es diseñada para liberar tacrolimus de forma retardada para evitar o reducir el metabolismo CYP3A4 en el tracto gastrointestinal.

[0070] La liberación retardada es causada principalmente por algún tipo de recubrimiento entérico. Mientras que el recubrimiento semipermeable mostrará algún tipo de liberación retardada, puede no "retardar" lo suficientemente preciosamente la liberación. Adicionalmente, requiere una determinada cantidad de tiempo para liberar el contenido. El recubrimiento buscado para esta invención, es un recubrimiento dependiente del pH. Este tipo de recubrimiento es muy resistente para liberar el fármaco hasta que alcanza un determinado pH dentro de un pequeño incremento en el valor de pH, 1/10, la película altera las propiedades y se vuelve permeable. Ejemplos de polímeros sensibles al pH, que son relativamente insolubles e impermeables en el pH del estómago, pero que son más solubles y permeables en el pH del intestino delgado y colon incluyen, pero no se limitan a, poliacrilamidas, derivados de ftalato tales como ftalatos ácidos de carbohidratos, ftalato acetato de amilosa, ftalato acetato de celulosa, otros ftalatos de éster de celulosa, ftalatos de éter de celulosa, ftalato de hidroxipropilcelulosa, ftalato acetato de hidroxipropilcelulosa, ftalato de hidroxipropil etilcelulosa, ftalato de hidroxipropil metilcelulosa, ftalato de metilcelulosa, ftalato acetato de polivinilo, ftalato acetato de polivinilo de hidrógeno, ftalato acetato de celulosa sódica, ftalato de ácido de almidón, copolímero de estireno-dibutil ftalato de ácido maléico, copolímero de estireno-ftalato polivinil acetato de ácido maléico, copolímeros de estireno y ácido maleico, derivados de ácido poliacrílico, como copolímeros de ácido acrílico y éster acrílico, ácido polimetacrílico y ésteres del mismo, copolímeros de ácido poli acrílico metacrílico, goma laca, y copolímeros de acetato de vinilo y ácido crotonico.

[0071] Los polímeros sensibles al pH de interés específico incluyen goma laca, derivados de ftalato, particularmente ftalato acetato de celulosa, ftalato acetato de polivinilo, y ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, derivados del ácido poliacrílico, particularmente polimetil metacrilato mezclado con copolímeros de ácido acrílico y éster acrílico, y copolímeros de acetato de vinilo y de ácido crotonico.

[0072] La liberación de la sustancia activa de una composición que tiene un recubrimiento de liberación retardada también podría ser una reacción enzimática, si por ejemplo se emplean como material de recubrimiento mezclas de

ceína o mono-/ diglicéridos

[0073] A través de la administración oral a un mamífero que lo necesita, incluyendo un humano, una composición farmacéutica de liberación controlada según la presente invención libera tacrolimus de tal manera que se obtiene una concentración de plasma de al menos 5 ng/ml tal como por ejemplo, al menos aproximadamente de 7.5 ng/ml o al menos aproximadamente de 10 ng/ml durante un periodo de tiempo de al menos aproximadamente 24 horas. En un aspecto específico de la invención la diferencia entre la concentración de plasma de valor máximo y la concentración de plasma medida 24 horas después de la administración es como mucho de aproximadamente 20 ng/ml tal como, p. ej. como mucho aproximadamente de 10 ng/ml, como mucho aproximadamente de 7.5 ng/ml o como mucho aproximadamente de 5 ng/ml.

[0074] La composición de la invención se diseña para tener una liberación modificada de tacrolimus y puede en forma particulada, comprendiendo tacrolimus junto con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, a través de la administración oral a un mamífero que lo necesita, tener una liberación retardada de tacrolimus y/o un análogo del mismo, de modo que como mucho un 10% p/p tal como, p. ej. como mucho aproximadamente un 7.5% p/p o como mucho aproximadamente un 5% p/p de la cantidad total de tacrolimus o un análogo del mismo se libera en las primeras dos horas tal como, p. ej. en la primera hora después de la administración.

[0075] Las siguientes condiciones se cumplen con respecto a la prueba de disolución in vitro realizada en condiciones ácidas:

i) como mucho aproximadamente 30% p/p tal como, p. ej. como mucho de aproximadamente 25% p/p, como mucho aproximadamente 20% p/p, como mucho aproximadamente 15% p/p o como mucho aproximadamente 10% p/p de tacrolimus se libera en 2 horas en una prueba de disolución in vitro que utiliza un medio de disolución con un pH de como mucho aproximadamente 5 tal como, p. ej. como mucho aproximadamente 4.5, como mucho aproximadamente 4, como mucho aproximadamente 3.5, como mucho aproximadamente 3, como mucho aproximadamente 2 o como mucho aproximadamente 1.5,

ii) como mucho aproximadamente 10% p/p tal como, p. ej. como mucho aproximadamente 7.5% p/p, como mucho aproximadamente 5% p/p o como mucho aproximadamente 2.5% p/p de tacrolimus es liberado en 2 horas en una prueba de disolución in vitro que utiliza un medio de disolución con un pH de como mucho aproximadamente 5 tal como, p. ej. como mucho aproximadamente 4.5, como mucho aproximadamente 4, como mucho aproximadamente 3.5, como mucho aproximadamente 3, como mucho aproximadamente 2 o como mucho aproximadamente 1.5,

iii) como mucho aproximadamente 60% p/p tal como, p. ej. como mucho aproximadamente 50% p/p, como mucho aproximadamente 40% p/p o como mucho aproximadamente 30% p/p de tacrolimus es liberado en 15 horas tal como, p. ej. en aproximadamente 12 horas, cuando es probada en una prueba de disolución in vitro que utiliza un medio de disolución con un pH de como mucho aproximadamente 4.5 tal como, p. ej. como mucho aproximadamente 4.0, como mucho aproximadamente 3.5, como mucho aproximadamente 3, como mucho aproximadamente 2 o como mucho aproximadamente 1.5

iv) como mucho aproximadamente 40% p/p tal como, p. ej. como mucho aproximadamente 30% p/p, como mucho aproximadamente 25% p/p o como mucho aproximadamente 20% p/p de tacrolimus es liberado en 6 horas cuando es probado en una prueba de disolución in vitro que utiliza un medio de disolución con un pH de como mucho aproximadamente 4.5 tal como, p. ej. como mucho aproximadamente 4.0, como mucho aproximadamente 3.5, como mucho aproximadamente 3, como mucho aproximadamente 2 o como mucho aproximadamente 1.5, y/o v) como mucho aproximadamente 30% p/p tal como, p. ej. como mucho aproximadamente 25% p/p, como mucho aproximadamente 20% p/p o como mucho aproximadamente 15% p/p de tacrolimus es liberado en 4 horas cuando es probado en una prueba de disolución in vitro que utiliza un medio de disolución con un pH de como mucho aproximadamente 4.5 tal como, p. ej. como mucho aproximadamente 4.0, como mucho aproximadamente 3.5, como mucho aproximadamente 3, como mucho aproximadamente 2 o como mucho aproximadamente 1.5.

[0076] Aparte de tacrolimus, la composición de la invención también puede comprender una sustancia terapéuticamente, profilácticamente y/o diagnósticamente activa. Son de interés notablemente combinaciones de tacrolimus con al menos una de las siguientes sustancias activas: sustancias que están indicadas para el uso en relación con el trasplante de órganos tales como, p. ej. esteroides, inhibidores de calcineurina y/o agentes anti-proliferativos. Los ejemplos específicos incluyen prednisona, prednisolona, metilprednisona, ciclosporina, micofenolato, azatioprina, sirolimus, everolimus, micofenolato sódico, y FTY720 (Novartis).

[0077] Las composiciones farmacéuticas se pueden preparar por cualquier método conveniente tal como por ejemplo, granulado, mezcla, secado por pulverización, etc. Un método particularmente útil es el método descrito en el documento WO 03/004001. Aquí se describe un proceso para la preparación de material particulado por un método de aglomeración controlada, es decir, un método que permite un crecimiento controlado del tamaño de partícula. El método implica la pulverización de una primera composición comprendiendo p. ej. tacrolimus y un portador, que ha sido derretido, sobre un segundo medio portador sólido. Normalmente, el portador fundible tiene un punto de fusión de al menos 5 °C pero inferior al punto de fusión de tacrolimus. El punto de fusión del portador puede estar en el intervalo de 10°C a 150°C, tal como, p. ej. en el intervalo de 30°C a 100°C o en el intervalo de 40 °C a 50 °C es el más preferido.

5 [0078] Está entre las habilidades del profesional medio seleccionar un portador adecuado que sea farmacéuticamente aceptable, capaz de disolver o al menos disolver parcialmente el tacrolimus y con un punto de fusión en el intervalo deseado usando el conocimiento general y la experimentación rutinaria. Candidatos adecuados para portadores se describen en el documento WO 03/004001, que se incorpora aquí por referencia.

[0079] En el presente contexto, son portadores adecuados p. ej. aquellos mencionados como un aceite o un material tipo oleaginoso (como tratado aquí más adelante) al igual que aquellos descritos en el documento WO 03/004001.

10 [0080] Una ventaja del uso del método de aglomeración controlada descrito en el documento WO 03/004001 es que es posible aplicar una cantidad relativamente grande de una fusión a un material particulado sin tener un crecimiento indeseable en el tamaño de partícula. Por consiguiente, el material particulado de una composición farmacéutica de la invención tiene un diámetro medio de peso geométrico  $d_{gw}$  de  $\geq 10 \mu\text{m}$  tal como, p. ej.  $\geq 20 \mu\text{m}$ , desde aproximadamente 20 hasta aproximadamente 2000, desde aproximadamente 30 hasta aproximadamente 2000, desde aproximadamente 50 hasta aproximadamente 2000, desde aproximadamente 60 hasta aproximadamente 2000, desde aproximadamente 75 hasta aproximadamente 2000 tal como, p. ej. desde aproximadamente 100 hasta aproximadamente 1500  $\mu\text{m}$ , desde aproximadamente 100 hasta aproximadamente 1000  $\mu\text{m}$  o desde aproximadamente 100 hasta aproximadamente 700  $\mu\text{m}$ , o como mucho desde aproximadamente 400  $\mu\text{m}$  o como mucho 300  $\mu\text{m}$  tal como, p. ej. desde aproximadamente 50 hasta aproximadamente 400  $\mu\text{m}$  tal como, p. ej. desde aproximadamente 50 hasta aproximadamente 350  $\mu\text{m}$ , desde aproximadamente 50 hasta aproximadamente 300  $\mu\text{m}$ , desde aproximadamente 50 hasta aproximadamente 250  $\mu\text{m}$  o desde aproximadamente 100 hasta aproximadamente 300  $\mu\text{m}$ , cuando se prepara usando el método de aglomeración controlada.

25 [0081] El material particulado obtenido por el método mencionado anteriormente tiene propiedades adecuadas con respecto a la fluidez y/o comprimibilidad y es por lo tanto adecuado para el tratamiento adicional en formas de dosificación farmacéuticas.

#### *Dispersión sólida y/o solución sólida de tacrolimus*

30 [0082] La dispersión sólida o dispersión sólida usada en una forma de realización preferida de la invención comprende tacrolimus disperso o disuelto en un vehículo hidrofílico o miscible con agua con un punto de fusión (punto de congelación o punto de fluidez) de al menos 20°C en una concentración de entre aproximadamente 0.01% p/p y aproximadamente 15% p/p, y cuya dispersión forma una dispersión sólida o solución sólida a temperatura ambiente (temperatura del entorno).

35 [0083] La concentración del ingrediente activo en el vehículo hidrofílico o miscible con agua es como mucho 15%p/p, preferiblemente como mucho 10%p/p, preferiblemente como mucho 8%p/p, más preferiblemente como mucho 6%p/p, como mucho incluso más preferiblemente 5%p/p, como mucho 4%p/p, especialmente como mucho 3%p/p, en particular como mucho 2%p/p, y/o es al menos aproximadamente 0.05%p/p, preferiblemente al menos aproximadamente 0.1%p/p, más preferiblemente al menos aproximadamente 0.5%p/p, especialmente al menos aproximadamente 0.7%p/p, en particular al menos aproximadamente 1%p/p.

45 [0084] Físicamente la combinación de ingrediente activo y vehículo puede bien formar una dispersión sólida, es decir, el ingrediente activo está disperso en el vehículo en forma particulada, o puede formar una solución sólida, es decir, el ingrediente activo está disuelto en el vehículo a un nivel molecular. El ingrediente activo y el vehículo pueden formar también una dispersión sólida teniendo una parte del ingrediente activo disuelto a un nivel molecular. El estado físico de la dispersión y/o solución puede ser determinado usando varias técnicas tal como microscopía de fase caliente (HSM), calorimetría de barrido diferencial (DSC), microscopía de barrido electrónico (SEM) opcionalmente en combinación con Energía Dispersiva de Rayos X (EDX), y difracción de polvo en rayos X. En una forma de realización preferida, el ingrediente activo es completamente disuelto en el vehículo para formar una solución sólida a temperatura ambiente.

[0085] Ejemplos de vehículos hidrofílicos o miscibles con agua útiles para ser usados según esta invención son seleccionados del grupo consistente en polietilenglicoles, poloxámeros, y mezclas de los mismos.

55 [0086] En una forma de realización preferida de la invención, el vehículo es un polietilenglicol (PEG), en particular un PEG con un peso molecular medio de al menos 1500, preferiblemente de al menos 3000, más preferiblemente de al menos 4000, especialmente al menos de 6000, mezclado con un poloxámero en una proporción (en una base peso/peso) de entre 1:3 y 10:1, preferiblemente entre 1:1 y 5:1, más preferiblemente entre y 3:2 4:1, especialmente entre 2:1 y 3:1, en particular aproximadamente 7:3. Un ejemplo específico de una mezcla útil es una mezcla de PEG 6000 y poloxámero 188 en la proporción 7:3.

60 [0087] Para polietilenglicoles (PEG), el punto de fusión (punto de congelación o punto de fluidez) aumenta como aumenta el peso molecular medio. Por ejemplo, PEG 400 está en el intervalo de 4-8°C, PEG 600 está en el intervalo de 20-25°C, PEG1500 está en el intervalo de 44-48°C, PEG2000 es aproximadamente 52°C, PEG 4000 es aproximadamente 59°C, PEG 6000 es aproximadamente 65°C y PEG 8000 es aproximadamente 61°C.

- [0088] Los poloxámeros útiles (también denominados copolímeros en bloque de polioxipropileno-polioxietileno) son por ejemplo poloxámero 188, poloxámero 237, poloxámero 338 o poloxámero 407 u otros copolímeros en bloque de óxido de etileno y óxido de propileno tales como las series Pluronic® y/o Tetronic®. Copolímeros en bloque adecuados de la serie Pluronic® incluyen polímeros que tienen un peso molecular de aproximadamente 3,000 o más, tal como, p. ej. desde aproximadamente 4,000 hasta aproximadamente 20,000 y/o una viscosidad (Brookfield) desde aproximadamente 200 hasta aproximadamente 4,000 cps tal como, p. ej. desde aproximadamente 250 hasta aproximadamente 3,000 cps. Ejemplos adecuados incluyen Pluronic® F38, P65, P68LF, P75, F77, P84, P85, F87, F88, F98, P103, P104, P105, F108, P123, F123, F127, 10R8, 17R8, 25R5, 25R8, etc. Copolímeros en bloque adecuados de la serie Tetronic® incluyen polímeros con un peso molecular de aproximadamente 8,000 o más tal como, p. ej. desde aproximadamente 9,000 hasta aproximadamente 35,000 y/o una viscosidad (Brookfield) de aproximadamente 500 hasta aproximadamente 45,000 cps, tal como, p. ej. desde aproximadamente 600 hasta aproximadamente 40,000. Las viscosidades mencionadas son determinadas a 60°C para sustancias que son pastas a temperatura ambiente y a 77 °C para sustancias que son sólidas a temperatura ambiente.
- [0089] En una forma de realización preferida de la presente invención, el poloxámero es poloxámero 188, que tiene un peso molecular medio de aproximadamente 8400 y un punto de fusión de aproximadamente 50-54°C.

*Excipientes farmacéuticamente aceptables*

- [0090] Ejemplos de excipientes adecuados para uso en una composición o forma de dosificación sólida según la presente invención incluyen cargas, diluyentes, desintegrantes, ligantes, lubricantes y similares y mezclas de los mismos. Como la composición o forma de dosificación sólida según la invención se puede utilizar para diferentes propósitos, la elección de excipientes se hace normalmente teniendo en consideración tales diferentes usos. Otros excipientes farmacéuticamente aceptables para uso adecuado son p. ej. agentes acidificantes, agentes alcalizadores, conservantes, antioxidantes, agentes amortiguadores, agentes quelantes, agentes colorantes, agentes complejantes, agentes emulsionantes y/o de solubilización, sabores y perfumes, humectantes, agentes edulcorantes, agentes de humidificación y similares.
- [0091] Ejemplos de productos de carga adecuados, diluyentes y/o ligantes incluyen lactosa (p. ej. lactosa secada por atomización,  $\alpha$ -lactosa,  $\beta$ -lactosa, Tabletose®, varios grados de Pharmatose®, Microtose® o Fast-Floc®), celulosa microcristalina (varios grados de Avicel®, Elcema®, Vivacel®, Ming Tai® o Solka-Floc®), hidroxipropilcelulosa, L-hidroxipropilcelulosa (con bajo grado de sustitución), hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) (p. ej. Methocel E, F y K, Metolose SH de Shin-Etsu, Ltd, tal como, p. ej. los grados 4,000 cps de Methocel E y Metolose 60 SH, los grados 4,000 cps de Methocel F y Metolose 65 SH, los grados 4,000, 15,000 y 100,000 cps de Methocel K, y los grados 4,000, 15,000, 39,000 y 100,000 de Metolose 90 SH), polímeros de metilcelulosa (tal como, p. ej. Methocel A, Methocel A4C, Methocel A15C, Methocel A4M), hidroxietilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, carboximetileno, carboximetilhidroxietilcelulosa y otros derivados químicos de la celulosa, sacarosa, agarosa, sorbitol, manitol, dextrinas, maltodextrinas, almidones o almidones modificados (incluyendo almidón de patata, almidón de maíz y almidón de arroz), fosfato cálcico (p. ej. fosfato cálcico básico, fosfato de hidrógeno de calcio, hidrato de fosfato dicálcico), sulfato de calcio, carbonato cálcico, alginato de sodio, colágeno, etc.
- [0092] Ejemplos específicos de diluyentes son p. ej. carbonato cálcico, fosfato cálcico dibásico, fosfato cálcico de tribásico, sulfato de calcio, celulosa microcristalina, celulosa en polvo, dextranas, dextrina, dextrosa, fructosa, caolín, lactosa, manitol, sorbitol, almidón, almidón pregelatinizado, sacarosa, azúcar, etc.
- [0093] Ejemplos específicos de desintegrantes son p. ej. ácido algínico o alginatos, celulosa microcristalina, hidroxipropilcelulosa y otros derivados químicos de la celulosa, sodio de croscarmelosa, crospovidona, potasio de poliacrilina, glicolato de almidón de sodio, almidón, almidón pregelatinizado, almidón de carboximetilo (p. ej. Primogel® y Explotab®), etc.
- [0094] Ejemplos específicos de ligantes son p. ej. acacia, ácido algínico, agar, carragenina de calcio, carboximetilcelulosa sódica, celulosa microcristalina, dextrina, etilcelulosa, gelatina, glucosa líquida, goma guar, metilcelulosa de hidroxipropilo, metilcelulosa, pectina, PEG, povidona, almidón pregelatinizado, etc.
- [0095] También pueden incluirse en la composición deslizantes y lubricantes. Ejemplos incluyen ácido esteárico, estearato de magnesio, estearato de calcio u otro estearato metálico, talco, ceras y glicéridos, aceite mineral ligero, clavija, glicerilo behenato, sílice coloidal, aceites vegetales hidrogenados, almidón de maíz, sodio estearil fumarato, glicoles de polietileno, sulfatos de alquilo, benzoato sódico, acetato sódico, etc.
- [0096] Otros excipientes que se puede incluir en una composición o forma de dosificación sólida de la invención son p. ej. agentes aromatizantes, agentes colorantes, agentes de enmascarado del aromatizante, agentes de ajuste de pH, agentes amortiguadores, conservantes, agentes estabilizantes, antioxidantes, agentes de humidificación, agentes ajustadores de humedad, agentes tensioactivos, agentes de suspensión, intensificadores de absorción, agentes para liberación modificada, etc.
- [0097] Otros aditivos en una composición o una forma de dosificación sólida según la invención pueden ser de

antioxidantes como p. ej. ácido ascórbico, palmitato de ascorbilo, hidroxianisol butilado, hidroxitolueno butilado, ácido hipofosforoso, monotioglicerol, metabisulfito de potasio, galato de propilo, sulfoxilato formaldehído de sodio, metabisulfito de sodio, tiosulfato de sodio, dióxido de azufre, tocoferol, acetato de tocoferol, hemisuccinato de tocoferol, TPGS u otros derivados de tocoferol, etc. La composición portadora puede también contener p. ej. agentes estabilizantes. La concentración de un antioxidante y/o un agente estabilizante en la composición portadora es normalmente de aproximadamente 0.1 % p/p hasta aproximadamente 5% p/p.

[0098] Una composición o forma de dosificación sólida según la invención puede incluir también uno o más tensioactivos o sustancias con propiedades tensioactivas. Se contempla que tales sustancias se implican en la humidificación de la sustancia activa ligeramente soluble y así, contribuye a características de solubilidad mejoradas de la sustancia activa.

[0099] Excipientes adecuados para uso en una composición o una forma de dosificación sólida según la invención son tensioactivos tales como, p. ej. tensioactivos anfifílicos como aquellos descritos en el documento WO 00/50007 en nombre de Lipocina, Inc. Ejemplos de tensioactivos adecuados son

- i) ácidos grasos polietoxilados tales como, p. ej. mono- o diésteres de ácido graso de polietilenglicol o mezclas de los mismos tal como, p. ej. mono - o diésteres de polietilenglicol con ácido láurico, ácido oleico, ácido esteárico, ácido mirístico, ácido ricinoleico, y el polietilenglicol se puede seleccionar de PEG 4, PEG 5, PEG 6, PEG 7, PEG 8, PEG 9, PEG 10, PEG 12, PEG 15, PEG 20, PEG 25, PEG 30, PEG 32, PEG 40, PEG 45, PEG 50, PEG 55, PEG 100, PEG 200, PEG 400, PEG 600, PEG 800, PEG 1000, PEG 2000, PEG 3000, PEG 4000, PEG 5000, PEG 6000, PEG 7000, PEG 8000, PEG 9000, PEG 1000, PEG 10,000, PEG 15,000, PEG 20,000, PEG 35,000,
- ii) ésteres de ácido graso de polietilenglicol glicerol, es decir, ésteres como los mencionados anteriormente pero en forma de ésteres de glicerilo de los ácidos grasos individuales,
- iii) glicerol, propilenglicol, etilenglicol, PEG o ésteres de sorbitol, por ejemplo, aceites vegetales como por ejemplo aceite castor hidrogenado, aceite de almendras, aceite de palmaste, aceite castor, aceite de ricino, aceite de hueso de albaricoque, aceite de oliva, aceite de cacahuete, aceite de palmaste hidrogenado y similares,
- iv) ácidos grasos poliglicerados, como por ejemplo estearato de poliglicerol, oleato de poliglicerol, ricinoleato de poliglicerol, linoleato de poliglicerol,
- v) ésteres de ácidos grasos de propilenglicol tal como, por ejemplo monolaurato de propilenglicol, ricinoleato de propilenglicol y similares,
- vi) mono- y diglicéridos como por ejemplo monooleato de glicerilo, gliceril dioleato, mono- y/o dioleato de glicerilo, caprilato de glicerilo, caproato de glicerilo, etc.,
- vii) esteroles y derivados de esteroles,
- viii) ésteres de ácidos grasos de sorbitán de polietilenglicol (ésteres de ácidos grasos de sorbitán PEG) tal como ésteres de PEG, y los varios pesos moleculares indicados anteriormente, y las varias series Tween®,
- ix) ésteres de alquilo de polietilenglicol tal como, por ejemplo PEG
- x) ésteres de azúcar como por ejemplo, monopalmitato de sacarosa y monolaurato de sacarosa,
- xi) alquil-fenoles de polietilenglicol como por ejemplo las series Triton® X o N,
- xii) copolímeros en bloque de polioxietileno-polioxipropileno, tal como, por ejemplo, las series de Pluronic®, las series de Synperonic®, Emkalyx®, Lutrol®, Supronic®, etc. El término genérico para estos polímeros es "poloxámeros" y ejemplos relevantes en el presente contexto son poloxámero 105, 108, 122, 123, 124, 181, 182, 183, 184, 185, 188, 212, 215, 217, 231, 234, 235, 237, 238, 282, 284, 288, 331, 333, 334, 335, 338, 401, 402, 403 y 407,
- xiii) ésteres de ácidos grasos de sorbitán como la serie de Span® o serie de Ariacel® tal como, por ejemplo monolaurato de sorbitán, monopalmitato de sorbitán, monooleato de sorbitán, monoestearato de sorbitán, etc.,
- xiv) ésteres de ácidos grasos de alcohol inferior como por ejemplo oleato, miristato de isopropilo, palmitato de isopropilo, etc.,
- xv) tensioactivos iónicos, incluyendo tensioactivos catiónicos, aniónico, y bipolares tales como, por ejemplo sales de ácidos grasos, sales de bilis, fosfolípidos, ésteres de ácido fosfórico, carboxilatos, sulfatos y sulfonatos, etc.

[0100] Cuando un tensioactivo o una mezcla de tensioactivos está presente en una composición o una forma de dosificación sólida de la invención, la concentración del tensioactivo(s) está normalmente en un intervalo desde aproximadamente 0,1 - 80% p/p tal como, por ejemplo, desde aproximadamente 0,1 hasta aproximadamente 20% p/p, desde aproximadamente 0,1 hasta aproximadamente 15% p/p, desde aproximadamente 0,5 hasta aproximadamente 10% p/p, o alternativamente, desde aproximadamente 0,10 hasta aproximadamente 80% p/p tal como, por ejemplo desde aproximadamente 10 hasta aproximadamente 70% p/p, desde aproximadamente 20 hasta aproximadamente 60% p/p o desde aproximadamente 30 hasta aproximadamente 50% p/p.

[0101] Uno del uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables puede ser seleccionado del grupo consistente en ácido de sílice o un derivado o sal del mismo, incluyendo silicatos, dióxido de silicio y polímeros del mismo, aluminosilicato de magnesio y/o aluminometasilicato de magnesio, bentonita, caolín, trisilicato de magnesio, montmorillonita y/o saponita.

[0102] Tales materiales son específicamente útiles como materiales de absorción para aceites o materiales tipo oleaginoso en fármacos, cosméticos y/o comestibles. En una forma de realización específica, el material se usa como un material de absorción para aceites o materiales tipo oleaginoso en fármacos. El material que tiene la capacidad de funcionar como un material de absorción para aceites o materiales tipo oleaginoso es también denominado "material de absorción de aceite". Además, en el presente contexto el término "absorción" se utiliza para indicar "absorción" al igual que "adsorción". Debe entenderse que siempre que se usa uno de los términos se intenta cubrir el fenómeno de absorción al igual que la adsorción.

[0103] Particularmente, el excipiente farmacéuticamente aceptable puede comprender un ácido de sílice o un derivado o sal del mismo tal como, por ejemplo, dióxido de silicio o un polímero del mismo, como un excipiente farmacéuticamente aceptable. Dependiente de la calidad empleada un dióxido de silicio puede ser un lubricante o puede ser un material de absorción de aceite. Las calidades que ejecutan ésta última función parecen ser más importantes.

[0104] La composición o forma de dosificación sólida según la invención puede comprender un excipiente farmacéuticamente aceptable que es un producto de dióxido de silicio que tiene propiedades correspondientes con Aeroperl® 300 (disponible de Degussa, Frankfurt, Alemania).

[0105] El uso de un material de absorción de aceite en composiciones o formas de dosificación según invención es muy ventajoso para la preparación de composiciones farmacéuticas, cosméticas, nutritivas y/o alimenticias, donde la composición comprende aceite o un material tipo oleaginoso. Una de las ventajas es que es posible incorporar una cantidad relativamente grande de aceite y material tipo oleaginoso y tener aún un material que es sólido. Así, es posible preparar composiciones sólidas con una carga relativamente alta de aceite o materiales tipo oleaginoso usando un material de absorción de aceite según la invención. En el campo farmacéutico es una ventaja ser capaz de incorporar una cantidad relativamente grande de un aceite o un material tipo oleaginoso en una composición sólida especialmente en aquella situación en la que la sustancia activa no tiene propiedades adecuadas respecto a la solubilidad en agua (p. ej. solubilidad baja en agua), estabilidad en el medio acuoso (es decir, la degradación ocurre en el medio acuoso), biodisponibilidad oral (p. ej. biodisponibilidad baja), etc., o en aquellas situaciones donde se desea modificar la liberación de una sustancia activa de una composición para obtener un reparto, controlado, liberado, sostenido y/o pulsado de la sustancia activa. Así, en una forma de realización específica se usa en la preparación de composiciones farmacéuticas.

[0106] El material de absorción de aceite para uso en el tratamiento en composiciones sólidas normalmente absorbe aproximadamente un 5% p/p o más, tal como, por ejemplo, aproximadamente un 10% p/p o más, aproximadamente un 15% p/p o más, aproximadamente un 20% p/p o más, aproximadamente un 25% p/p o más, aproximadamente un 30% p/p o más, aproximadamente un 35% p/p o más, aproximadamente un 40% p/p o más, aproximadamente un 45% p/p o más, aproximadamente un 50 p/p o más, aproximadamente un 55% p/p o más, aproximadamente un 60% p/p o más, aproximadamente un 65% p/p o más, aproximadamente un 70% p/p o más, aproximadamente un 75% p/p o más, aproximadamente un 80% p/p o más, aproximadamente un 85% p/p o más, aproximadamente un 90% p/p o más o aproximadamente un 95% p/p o más de un aceite o un material oleaginoso y sigue siendo un material sólido.

[0107] Otro aspecto de la invención se refiere a composiciones o formas de dosificación sólida comprendiendo un aceite o un material oleaginoso.

[0108] En el presente contexto el término "aceites y materiales oleaginosos" se usa en un sentido muy amplio incluyendo aceites, ceras, materiales semi-sólidos y materiales que normalmente se usan como solventes (tales como solventes orgánicos) o cosolventes en la industria farmacéutica, y el término también incluye sustancias profilácticamente y/o terapéuticamente activas que están en forma líquida a temperatura ambiente, el término incluye además emulsiones como por ejemplo, microemulsiones y nanoemulsiones y suspensiones. Los aceites y materiales tipo oleaginoso que pueden ser absorbidos normalmente serán líquidos a temperatura ambiente o elevada (por cuestiones prácticas la temperatura máxima es aproximadamente 250 °C). Éstos pueden ser materiales hidrofílicos, lipofílicos, hidrofóbicos, y/o anfifílicos.

[0109] Los aceites y materiales tipo oleaginoso que se adecuan para uso en el presente contexto son sustancias o materiales, que tienen un punto de fusión de al menos aproximadamente 0 °C y como mucho aproximadamente 250 °C.

[0110] En formas de realización específicas de la invención, el aceite o material tipo oleaginoso tiene un punto de fusión de aproximadamente 5 °C o más, tal como, por ejemplo, aproximadamente 10 °C o más, aproximadamente 15 °C o más, aproximadamente 20 °C o más o aproximadamente 25 °C o más.

[0111] En otras formas de realización de la invención, el aceite o material tipo oleaginoso tiene un punto de fusión de al menos aproximadamente 25 °C tal como, por ejemplo, al menos aproximadamente 30 °C, al menos aproximadamente 35 °C, o al menos aproximadamente 40 °C. Por cuestiones prácticas, el punto de fusión puede normalmente no ser demasiado alto, así, el aceite o material tipo oleaginoso normalmente tiene un punto de fusión de como mucho aproximadamente 300 °C tal como, por ejemplo, como mucho aproximadamente 250 °C, como mucho aproximadamente 200 °C, como mucho aproximadamente 150 °C o como mucho aproximadamente 100 °C. Si el punto de fusión es más alto una temperatura relativamente alta puede promover por ejemplo oxidación u otra especie de

degradación de una sustancia activa en aquellos casos donde por ejemplo, se incluye sustancia activa terapéuticamente y/o profilácticamente.

5 [0112] En el presente contexto, el punto de fusión se determina por DSC (calorimetría de barrido diferencial). El punto de fusión se determina como la temperatura a la que el aumento lineal de la curva DSC intersecta con el eje de temperatura

10 [0113] Los aceites o materiales tipo oleaginosos interesantes son generalmente sustancias, que se usan en la producción de fármacos como los denominados ligantes de fusión o solventes sólidos (en forma de forma de dosificación sólida), o como cosolventes o ingredientes en fármacos para uso tópico.

15 [0114] Puede ser hidrofílico, hidrofóbico y/o tener propiedades tensioactivas. En general, los aceites o materiales tipo oleaginoso hidrofóbicos y/o hidrofílicos se adecuan para uso en la producción de una composición farmacéutica comprendiendo una sustancia terapéuticamente y/o profilácticamente activa que tiene una solubilidad en agua relativamente baja y/o cuando la liberación de la sustancia activa de la composición farmacéutica se diseña para ser inmediata o no modificada. El aceite o los materiales tipo oleaginoso hidrofóbicos, por otro lado, se usan normalmente en la producción de una composición farmacéutica de liberación modificada. Las consideraciones hechas anteriormente están simplificadas para ilustrar principios generales, pero hay muchos casos en los que son relevantes otras combinaciones de aceites o materiales tipo oleaginoso y otros fines y, por lo tanto, los ejemplos anteriores no deberían  
20 limitar de ninguna manera la invención.

25 [0115] Típicamente, un aceite o material tipo oleaginoso hidrofílico adecuado se selecciona del grupo consistente en: glicoles de poliéter tales como, por ejemplo, glicoles de polietileno, polipropilenglicoles, polioxietilenos, polioxipropilenos, poloxámeros y mezclas de los mismos, o puede ser seleccionado del grupo que consiste en: xilitol, sorbitol, tartrato de sodio de potasio, tribehenato de sacarosa, glucosa, ramnosa, lactitol, ácido behénico, éter de monometil de hidroquinona, acetato sódico, fumarato de etilo, ácido mirístico, ácido cítrico, Gelucire 50/13, otros tipos de Gelucire tal como, por ejemplo, Gelucire 44/14, etc., Gelucire 50/10, Gelucire 62/05, sucro-éster 7, sucro-éster 11, sucro-éster 15, maltosa, manitol y mezclas de los mismos.

30 [0116] Un aceite hidrofóbico o material tipo oleaginoso adecuado puede ser seleccionarse del grupo consistente en: hidrocarburos saturados de cadena lineal, ésteres de sorbitán, parafinas, grasas y aceites tales como por ejemplo, manteca de cacao, sebo bovino, manteca de cerdo, ésteres de glicol de poliéter, ácidos grasos superiores tales como, por ejemplo ácido esteárico, ácido mirístico, ácido palmítico, alcoholes superiores tal como, por ejemplo, cetanol, estearil alcohol, ceras de punto de fusión bajo tales como, por ejemplo, monoestearato de glicerilo, monooleato de glicerilo,  
35 sebo hidrogenado, alcohol de miristilo, estearil alcohol, monoglicéridos no sustituidos y/o sustituidos, diglicéridos no sustituidos y/o sustituidos, triglicéridos no sustituidos y/o sustituidos, cera de abejas amarilla, cera de abejas blanca, cera carnauba, cera de ricino, cera de Japón, monoglicéridos de acetilato, polímeros NVP, polímeros PVP, polímeros acrílicos, o mezclas de los mismos.

40 [0117] En una forma de realización interesante, el aceite o material tipo oleaginoso es un polietilenglicol con un peso molecular medio en un intervalo desde aproximadamente 400 hasta aproximadamente 35,000 tal como, por ejemplo, desde aproximadamente 800 hasta aproximadamente 35,000, desde aproximadamente 1,000 hasta aproximadamente 35,000 tal como, por ejemplo, polietilenglicol 1,000, polietilenglicol 2,000, polietilenglicol 3,000, polietilenglicol 4,000, polietilenglicol 5,000, polietilenglicol 6000, polietilenglicol 7,000, polietilenglicol 8,000, polietilenglicol 9,000, polietilenglicol 10,000, polietilenglicol 15,000, polietilenglicol 20,000, o polietilenglicol 35,000. En ciertas situaciones el polietilenglicol se  
45 puede emplear con un peso molecular desde aproximadamente 35,000 hasta aproximadamente 100,000.

50 [0118] En otra forma de realización interesante, el aceite o material tipo oleaginoso es óxido de polietileno con un peso molecular desde aproximadamente 2,000 hasta aproximadamente 7,000,000 tal como, por ejemplo desde aproximadamente 2,000 hasta aproximadamente 100,000, desde aproximadamente 5,000 hasta aproximadamente 75,000, desde aproximadamente 10,000 hasta aproximadamente 60,000, desde aproximadamente 15,000 hasta aproximadamente 50,000, desde aproximadamente 20,000 hasta aproximadamente 40,000, desde aproximadamente 100,000 hasta aproximadamente 7,000,000 tal como, por ejemplo, desde aproximadamente 100,000 hasta aproximadamente 1,000,000, desde aproximadamente 100,000 hasta aproximadamente 600,000, desde  
55 aproximadamente 100,000 hasta aproximadamente 400,000 o desde aproximadamente 100,000 hasta aproximadamente 300,000.

60 [0119] En otra forma de realización, el aceite o material tipo oleaginoso es un poloxámero tal como, por ejemplo Poloxámero 188, Poloxámero 237, Poloxámero 338 o Poloxámero 407 u otros copolímeros en bloque de óxido de etileno y óxido de propileno tales como las series Pluronic® y/o serie de Tetronic®. Copolímeros en bloque adecuados de la serie Pluronic® incluyen polímeros con un peso molecular de aproximadamente 3,000 o más tal como, por ejemplo de aproximadamente 4,000 hasta aproximadamente 20,000 y/o una viscosidad (Brookfield) de aproximadamente 200 hasta aproximadamente 4,000 cps tal como, por ejemplo, desde aproximadamente 250 hasta aproximadamente 3,000 cps. Ejemplos adecuados incluyen Pluronic® F38, P65, P68LF, P75, F77, P84, P85, F87, F88, F98, P103, P104, P105, F108, P123, F123, F127, 10R8, 17R8, 25R5, 25R8, etc. Copolímeros en bloque adecuados de la serie de Tetronic®  
65 incluyen polímeros con un peso molecular de aproximadamente 8,000 o más tal como, por ejemplo, desde

aproximadamente 9,000 hasta aproximadamente 35,000 y/o una viscosidad (Brookfield) desde aproximadamente 500 hasta aproximadamente 45,000 cps tal como, por ejemplo, desde aproximadamente 600 hasta aproximadamente 40,000. Los viscosidades dadas anteriormente se determinan a 60 °C para sustancias que son pastas a temperatura ambiente y a 77 °C para sustancias que son sólidos a temperatura ambiente.

[0120] El aceite o material tipo oleaginoso puede ser también un éster de sorbitán tal como por ejemplo, di-isostearato de sorbitán, dioleato de sorbitán, monolaurato de sorbitán, monoisostearato de sorbitán, monooleato de sorbitán, monopalmitato de sorbitán, monoestearato de sorbitán, sesqui-isostearato de sorbitán, sesquioleato de sorbitán, sesquiestearato de sorbitán, triisostearato de sorbitán, trioleato de sorbitán, tristearato de sorbitán o mezclas de los mismos.

[0121] El aceite o material tipo oleaginoso puede comprender por supuesto una mezcla de diferentes aceites o materiales tipo oleaginosos tal como por ejemplo, una mezcla de materiales hidrofílicos y/o hidrofóbicos.

[0122] Otros aceites o materiales tipo oleaginosos adecuados pueden ser de solventes o excipientes semisólidos como por ejemplo, propilenglicol, gliceridos poliglicosados incluyendo Gelucire 44/14, materiales grasos complejos de origen vegetal, incluyendo aceite de teobroma, cera carnauba, aceites vegetales como por ejemplo, aceite de almendras, aceite de coco, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, aceite de sésamo, aceite de soja, aceite de oliva, aceite de ricino, aceite de palmiste, aceite de cacahuete, aceite de nabina, aceite de semilla de uva, etc., aceites vegetales hidrogenados tales como, por ejemplo, aceite de cacahuete hidrogenado, aceite de palmiste hidrogenado, aceite de semilla de algodón hidrogenado, aceite de soja hidrogenado, aceite de ricino hidrogenado, aceite de coco hidrogenado, materiales grasos naturales de origen animal, incluyendo cera de abejas, lanolina, alcoholes grasos incluyendo alcoholes grasos de cetil, estearil, láurico, mirístico palmítico, esteárico, ésteres incluyendo estearato de glicerol, estearato de glicol, oleato de etilo, miristato de isopropilo, glicéridos semisintéticos interesterificados líquidos 810/812, amida o alcolamidas de ácido graso, incluyendo etanol de esteramida, dietanolamida de ácidos grasos de coco, ésteres de ácido acético de mono y diglicéridos, ésteres de ácido cítrico de mono y diglicéridos, ésteres de ácido láctico de mono y diglicéridos, mono y diglicéridos, ésteres de poliglicerol de ácidos grasos, poliricinoleato de poliglicerol, ésteres de propilenglicol de ácidos grasos, monoestearatos de sorbitán, tristearatos de sorbitán, estearoil lactilatos de sodio, estearoil lactilatos de calcio, ésteres de ácido diacetil tartárico de mono y diglicéridos, etc.

[0123] Normalmente, una composición farmacéutica o una forma de dosificación sólida según la invención tiene una concentración del aceite o material tipo oleaginoso en la composición de aproximadamente 5% p/p o más tal como, por ejemplo, aproximadamente 10% p/p o más, aproximadamente 15% p/p o más, aproximadamente 20% p/p o más, aproximadamente 25% p/p o más, aproximadamente 30% p/p o más, aproximadamente 35% p/p o más, aproximadamente 40% p/p o más, aproximadamente 45% p/p o más, aproximadamente 50% p/p o más, aproximadamente 55% p/p o más, aproximadamente 60% p/p o más, aproximadamente 65% p/p o más, aproximadamente 70% p/p o más, aproximadamente 75% p/p o más, aproximadamente 80% p/p o más, aproximadamente 85% p/p o más, aproximadamente 90% p/p o más o aproximadamente 95% p/p o más.

[0124] La concentración del aceite o material tipo oleaginoso en una composición o forma de dosificación sólida de la invención puede estar en un intervalo desde aproximadamente 20% hasta aproximadamente 80% p/p tal como, por ejemplo, desde aproximadamente 25% hasta aproximadamente 75% p/p.

[0125] Una de las ventajas es que es posible incorporar una cantidad relativamente grande de aceite y material tipo oleaginoso y tener aún un material que es sólido. Así, es posible preparar composiciones sólidas con una carga relativamente alta de aceite o materiales tipo oleaginoso usando un material de absorción de aceite según la invención. En el campo farmacéutico es una ventaja el ser capaz de incorporar una cantidad relativamente grande de un aceite o un material tipo oleaginoso en una composición sólida especialmente en aquella situación donde la sustancia activa no tiene propiedades adecuadas respecto a la solubilidad en agua (p. ej. solubilidad baja en agua), estabilidad en medio acuoso (es decir, la degradación ocurre en el medio acuoso), biodisponibilidad oral (p. ej. biodisponibilidad baja), etc., o en aquellas situaciones donde se desea modificar la liberación de una sustancia activa de una composición para obtener una entrega controlada, retardada, sostenida y/o pulsada de la sustancia activa.

[0126] Otra ventaja es que el material particulado obtenido es un polvo que fluye libremente por lo tanto es fácilmente procesable en por ejemplo formas de dosificación sólida tales como comprimidos, cápsulas o sobres. Normalmente, el material particulado tiene propiedades que se adecuan para producir pastillas por compresión directa sin adición de cantidades grandes de más aditivos. Una prueba adecuada para examinar la fluidez del material particulado es el método descrito en Ph.Eur. y midiendo la velocidad de flujo del material de un embudo con un diámetro (orificio) de boquilla de 10.0 mm.

[0127] Al menos una parte de tacrolimus está presente en la composición en forma de una solución sólida incluyendo una dispersión molecular y una dispersión sólida. Normalmente, un 10% o más, tal como, por ejemplo, un 20% o más, un 30% o más, un 40% o más, un 50% o más, un 60% o más, un 70% o más, un 80% o más, un 90% o más, tal como, por ejemplo, un 95% o más o aproximadamente un 100% p/p de tacrolimus está presente en la composición en forma de una dispersión sólida.

[0128] Una dispersión sólida se puede obtener por diferentes vías, por ejemplo, utilizando solventes orgánicos o dispersando o disolviendo la sustancia activa en otro medio adecuado (p. ej. un aceite o un material tipo oleaginoso que está en forma líquida a temperatura ambiente o a temperaturas elevadas).

5 [0129] Las dispersiones sólidas (método solvente) pueden prepararse por ejemplo disolviendo una mezcla física de la sustancia activa (p. ej. una sustancia farmacológica) y el portador en un solvente orgánico común, seguido de la evaporación del solvente. El portador es frecuentemente un polímero hidrofílico. Los solventes orgánicos adecuados incluyen un solvente farmacéuticamente aceptable en el que la sustancia activa es soluble tal como metanol, etanol, cloruro de metileno, cloroformo, etilacetato, acetona o mezclas de los mismos.

10 [0130] Portadores solubles en agua adecuados incluyen polímeros tales como polietilenglicol, poloxámeros, estearatos de polioxietileno, poli-ε-caprolactona, polivinilpirrolidona (PVP), copolímero de polivinilpirrolidona-polivinilacetato PVP-PVA (Kollidon VA64), polímeros polimetacrílicos (Eudragit RS, Eudragit RL, Eudragit NE, Eudragit E) y polivinilalcohol (PVA), hidroxipropilcelulosa (HPC), hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), metilcelulosa, y poli(etileno óxido) (PEO).

15 [0131] Los polímeros con grupos acídicos funcionales pueden ser adecuados para dispersiones sólidas, que liberan la sustancia activa en un intervalo preferido de pH proporcionando una absorción aceptable en los intestinos. Tales polímeros pueden ser uno o más seleccionados del grupo comprendiendo ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa (HMPCP), ftalato de polivinilacetato (PVAP), succinato de acetato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMCAS), alginato, carbómero, carboximetilcelulosa, copolímero de ácido metacrílico (Eudragit L, Eudragit S), goma laca, ftalato de acetato de celulosa (CAP), glicolato de almidón, polacrilina, ftalato acetato de metilcelulosa, ftalato acetato de hidroxipropilcelulosa, tereftalato acetato de celulosa, isoftalato acetato de celulosa y trimelitato acetato de celulosa.

20 [0132] En relación a la cantidad de la sustancia activa y el polímero en la dispersión sólida, la proporción de peso de sustancia activa a polímero puede estar en un intervalo desde aproximadamente 3:1 hasta aproximadamente 1:20. No obstante, también pueden ser usados intervalos más estrechos desde aproximadamente 3: 1 hasta aproximadamente 1:5, tal como, por ejemplo, desde aproximadamente 1:1 hasta aproximadamente 1:3 o aproximadamente.

25 [0133] La dispersión sólida está formada preferiblemente por técnicas de secado por pulverización, aglomeración controlada, liofilización o recubrimiento en partículas portadoras o cualquier otro proceso de eliminación de solvente. El producto seco contiene la sustancia activa presente en forma de una dispersión sólida incluyendo una dispersión molecular y una solución sólida.

30 [0134] Como una alternativa al uso de solventes orgánicos, el medicamento y el polímero pueden ser cotriturados o extruidos a temperaturas elevadas (extrusión de masas fundidas).

35 [0135] Las composiciones farmacéuticas comprendiendo tacrolimus al menos parcialmente en forma de una dispersión o solución sólida pueden prepararse en principio usando cualquier procedimiento adecuado para preparar composiciones farmacéuticas conocidas en la técnica.

40 [0136] Además de usar el método basado en solvente orgánico, la dispersión sólida o soluciones sólidas de tacrolimus se pueden obtener por dispersión y/o disolución de tacrolimus en la composición portadora usada en el método de aglomeración controlada. Los agentes estabilizantes, etc., se pueden adicionar para asegurar la estabilidad de la dispersión/solución sólida.

45 [0137] En otro aspecto, la invención se refiere a un método para la preparación de una composición farmacéutica según la invención. En general, puede ser utilizado cualquier método adecuado del campo farmacéutico. No obstante, para permitir la incorporación de una cantidad relativamente alta de un aceite o un material tipo oleaginoso el método descrito en el documento WO 03/004001 ha demostrado ser especialmente útil. El método comprende la pulverización de una primera composición en forma líquida, comprendiendo dicha composición un primer vehículo o portador y con un punto de fusión superior a 5°C sobre una segunda composición comprendiendo un segundo soporte o material portador, dicha segunda composición estando por ejemplo en estado fluidizado y teniendo una temperatura por debajo del punto de fusión del primer vehículo o portador. La sustancia activa puede estar presente en el primer vehículo o composición portadora y/o en el segundo soporte o composición portadora. No obstante, en aquellos casos en los que el tacrolimus está presente, al menos parcialmente, en forma de una dispersión sólida, es ventajoso incorporar o disolver el tacrolimus en el primer vehículo o composición portadora.

#### *Formas de dosificación sólida*

60 [0138] La composición farmacéutica según la invención está en forma particulada y se puede emplear como tal. No obstante, en muchos casos es más conveniente presentar la composición en forma de gránulos, granulados, microesferas, nanopartículas y similares o en forma de formas de dosificación sólidas, incluyendo pastillas, cápsulas y sobres y similares. Una forma de dosificación sólida según la invención puede ser una forma de dosificación unitaria o puede contener en forma de dosificación de polidepósito una pluralidad de unidades individuales tal como, por ejemplo, comprimidos, perlas y/o gránulos.

[0139] Normalmente, una composición farmacéutica o una forma de dosificación sólida de la invención se destina para la administración vía ruta oral, bucal o sublingual.

5 [0140] La invención también se refiere a la forma de presentación mencionada anteriormente. Dentro del campo de la invención hay composiciones/formas de dosificación sólida que se destinan a liberar tacrolimus y/o análogos de los mismos en una manera de liberación rápida, una liberación retardada o liberación modificada. Todas estas maneras se consideran como una manera controlada. Además, una liberación dependiente de pH también queda cubierta por el término "manera controlada".

10 [0141] Una forma de dosificación sólida según la presente invención comprende una composición farmacéutica en forma particulada como se ha descrito anteriormente. Los detalles y particularidades descritos en este aspecto principal de la invención aplican mutatis mutandis a los otros aspectos de la invención. Por consiguiente, las propiedades con respecto al aumento en la biodisponibilidad, los cambios en los parámetros de biodisponibilidad, la reducción en el efecto adverso de los alimentos, al igual que la liberación de tacrolimus y/o un análogo etc., descritos y/o reivindicados aquí para composiciones farmacéuticas en forma particulada son análogos para una forma de dosificación sólida según la presente invención.

15 [0142] Normalmente, la concentración de la composición farmacéutica en forma particulada está en un intervalo desde aproximadamente 5 hasta 100% p/p tal como, por ejemplo, desde aproximadamente 10% hasta aproximadamente 90% p/p, desde aproximadamente 15% hasta aproximadamente 85% p/p, desde aproximadamente 20% hasta aproximadamente 80% p/p, desde aproximadamente 25% hasta aproximadamente 80% p/p, desde aproximadamente 30% hasta aproximadamente 80% p/p, desde aproximadamente 35% hasta aproximadamente 80% p/p, desde aproximadamente 40% hasta aproximadamente 75% p/p, desde aproximadamente 45% hasta aproximadamente 75% p/p o desde aproximadamente 50% hasta aproximadamente 70% p/p de la forma de dosificación. Por ejemplo, la concentración de la composición farmacéutica en la forma particulada es de un 50% p/p o más de la forma de dosificación.

20 [0143] Una forma de dosificación sólida según la invención se obtiene por tratamiento del material particulado según la invención mediante técnicas bien conocidas por un experto en la técnica. Normalmente, implica otra adición de uno o más de los excipientes farmacéuticamente aceptables aquí mencionados.

25 [0144] La composición o forma de dosificación sólida según la invención se puede diseñar para liberar tacrolimus y/o un análogo del mismo de cualquier manera adecuada siempre y cuando el aumento en la biodisponibilidad está presente. Así, la sustancia activa se puede liberar relativamente rápido para obtener un inicio realzado de la acción, se puede liberar para seguir cinéticas de orden cero y primer orden o se puede liberar de forma modificada para obtener un modelo predeterminado de liberación. Todas estas vías se consideran maneras controladas. También están dentro del campo de la presente invención formulaciones sencillas.

30 [0145] La gama de dosificación recomendada para Prograf® es de 0.1 a 0.2 mg/kg/día cada 12 horas en dos dosis divididas. De forma más importante los niveles de sangre tienen que ser monitorizados.

[0146] El nivel típico durante 1 - 3 meses es de 7 -20 ng/mL y 4 - 12 meses los niveles deberían ser de 5 - 15 ng/mL. Estos solo son valores guía y pueden variar dependiendo del tipo de transplante y etnicidad.

35 [0147] Se han descubierto los siguientes datos para pacientes de transplante de riñón.

Tiempo después del transplante	dosis (mg/kg)	Caucásico n=114		negro n=56	
		concentraciones mínimas (ng/mL)	dosis (mg/kg)	concentraciones mínimas (ng/mL)	dosis (mg/kg)
Día 7	0.18	12.0	0.23	10.9	
Mes 1	0.17	12.8	0.26	12.9	
Mes 6	0.14	11.8	0.24	11.5	
Mes 12	0.13	10.1	0.19	11.0	

40 [0148] La recomendación de dosis esperada de los productos de la presente invención será de 0.02 mg/kg/día a 0.15 mg/kg/día, dosificada una vez al día.

45 [0149] La composición o forma de dosificación sólida según la invención también puede ser recubierta con un recubrimiento de película, un recubrimiento entérico, un recubrimiento de liberación modificada, un recubrimiento de protección, un recubrimiento antiadhesivo, etc.

50 [0150] Una forma de dosificación sólida según la invención puede ser cubierta también para obtener propiedades adecuadas p. ej. con respecto a la liberación controlada de la sustancia activa. El recubrimiento se puede aplicar en formas de dosificación unitaria individuales (p. ej. pastillas, cápsulas) o se puede aplicar en una forma de dosificación de polidépósito o en sus unidades individuales.

[0151] Materiales de recubrimiento adecuados son p. ej. metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, polímeros acrílicos, etilcelulosa, ftalato acetato de celulosa, ftalato acetato de polivinilo, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, polivinilalcohol, carboximetilcelulosa sódica, acetato de celulosa, ftalato acetato de celulosa, gelatina, copolímero ácido metacrílico, polietilenglicol, goma laca, sacarosa, dióxido de titanio, cera carnauba, cera microcristalina, monoestearato de glicerilo, ceína.

[0152] Se pueden adicionar al material de recubrimiento plastificantes y otros ingredientes. También puede adicionarse al material de recubrimiento la misma o diferente sustancia activa.

[0153] En formas de realización preferidas de la invención, las formas de dosificación sólida se diseñan para liberar tacrolimus y/o un análogo del mismo de manera controlada. En el presente contexto, el término "manera controlada" se destina a incluir todos los tipos de liberación que difieren de la liberación de pastillas simples. Así, el término incluye las denominadas "liberación controlada", "liberación modificada", "liberación sostenida", "liberación pulsada", "liberación prolongada", "liberación de estallido", "liberación lenta", "liberación extendida", al igual que los términos "liberación retardada" y liberación dependiente de pH. No obstante, un aspecto específico de la invención se refiere a una composición o forma de dosificación de liberación retardada, que en este contexto se destina a indicar una composición o forma de dosificación que como mucho libera un 10% p/p de la sustancia activa en las 2 primeras horas después de la administración y/o después del inicio de una prueba de disolución que utiliza un medio de disolución con un pH de como mucho aproximadamente 3.

#### *Sistemas de liberación modificada*

[0154] Un primer sistema de liberación modificada incluye sistemas matriciales, en los que el tacrolimus se introduce o dispersa en una matriz de otro material que sirve para retardar la liberación de tacrolimus en un entorno acuoso (es decir, el fluido luminal del tracto GI). Cuando el tacrolimus se dispersa en una matriz de este tipo, la liberación del medicamento se desarrolla principalmente desde la superficie de la matriz. Así, el medicamento se libera desde la superficie de un dispositivo, que incorpora la matriz después de que se difunda a través de la matriz o cuando la superficie del dispositivo se erosiona, exponiendo el medicamento. En algunas formas de realización, ambos mecanismos pueden operar simultáneamente. Los sistemas matriciales pueden ser grandes, es decir, de tamaño de pastilla (aproximadamente 1 cm), o pequeños (< 0.3cm). El sistema puede ser unitario (p. ej. un bolo), puede estar dividido en virtud de estar compuesto por diferentes subunidades (por ejemplo, diferentes cápsulas que constituyen una única dosis) que se administran sustancialmente simultáneamente, o puede comprender una pluralidad de partículas, también denominado un multiparticulado. Un multiparticulado puede tener numerosas aplicaciones de formulación. Por ejemplo, un multiparticulado se puede utilizar como un polvo para rellenar una carcasa de cápsula, o usarse per se para mezclarse con alimentos para facilitar la ingestión.

[0155] Una matriz multiparticulada útil, comprende una pluralidad de partículas con tacrolimus, comprendiendo cada partícula tacrolimus y/o análogo del mismo p. ej. en forma de una solución/dispersión sólida con uno o más excipientes seleccionados para formar una matriz capaz de controlar la velocidad de disolución del tacrolimus en un medio acuoso. Los materiales matriciales son materiales generalmente hidrofóbicos tales como ceras, algunos derivados de la celulosa, u otros polímeros hidrofóbicos. Si se necesita, los materiales matriciales pueden ser formulados opcionalmente con materiales hidrofóbicos, que se pueden usar como ligantes o como potenciadores. Materiales matriciales útiles para la producción de estas formas de dosificación tales como: etilcelulosa, ceras tales como parafina, aceites vegetales modificados, cera carnauba, aceite de ricino hidrogenado, cera de abejas, y similares, al igual que polímeros sintéticos tales como, poli(vinilo cloruro), poli(vinilo acetato), copolímeros de acetato de vinilo y etileno, poliestireno, y similares. Ligantes hidrofílicos o solubles en agua o agentes de liberación modificada que pueden ser opcionalmente formulados en la matriz incluyen polímeros hidrofílicos tales como hidroxipropilcelulosa (HPC), hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), metilcelulosa, poli(N-vinil-2-pirrolidinona) (PVP), poli(etileno óxido) (PEO), poli(vinilo alcohol) (PVA), goma xantano, carragenina, y otros materiales naturales y sintéticos de este tipo. Además, materiales cuya función como agentes modificadores de liberación incluyen materiales hidrosolubles tales como azúcares o sales. Materiales hidrosolubles preferidos incluyen lactosa, sacarosa, glucosa, y manitol, al igual que polímeros hidrofílicos como p. ej. HPC, HPMC, y PVP.

[0156] Un producto multiparticulado también puede ser tratado por aglomeración controlada. En este caso el tacrolimus es disuelto o parcialmente disuelto en un portador fundible adecuado y pulverizado sobre partículas portadoras comprendiendo la sustancia matricial. Portadores fundibles adecuados se han mencionado aquí previamente.

[0157] Alternativamente, el tacrolimus está disuelto en un solvente orgánico junto con la sustancia matricial y secado por pulverización o aplicado sobre partículas portadoras, cf. a continuación. Los solventes típicamente empleados para el proceso incluyen acetona, etanol, isopropanol, etilacetato, y mezclas de dos o más.

[0158] Una vez formada, la matriz multiparticulada de tacrolimus se puede mezclar con excipientes comprimibles, tales como lactosa, celulosa microcristalina, fosfato dicálcico, y similares, y la mezcla se puede comprimir para formar una pastilla. También se emplean útilmente desintegrantes tales como glicolato almidón sódico o pirrolidona poli(vinílica) reticulada. Las pastillas preparadas por este método se desintegran cuando se colocan en un medio acuoso (tal como el

tracto GI), exponiendo así la matriz multiparticulada, que libera tacrolimus desde allí.

5 [0159] El sistema matricial también puede estar en forma de una pastilla de matriz hidrofílica con tacrolimus y/o un análogo del mismo (p. ej. en forma de una dispersión sólida) como un producto multiparticulado y una cantidad de polímero hidrofílico suficiente para proporcionar un grado útil de control sobre la disolución de tacrolimus. Los polímeros hidrofílicos útiles para la formación de la matriz incluyen hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), hidroxipropilcelulosa (HPC), poli (etileno óxido), poli(vinilo alcohol), goma xantano, carbómero, carragenina, y zooglan. Un material preferido es HPMC. También pueden ser empleados otros polímeros hidrofílicos similares. En el uso, el material hidrofílico es hinchado por, y eventualmente disuelto en, agua. El tacrolimus se libera por ambos, por difusión de la matriz y por erosión de la matriz. La velocidad de disolución de tacrolimus de estas pastillas matriz hidrofílicas se puede controlar por la cantidad, peso molecular y fuerzas de gel del polímero hidrofílico empleado. En general, usando una cantidad superior del polímero hidrofílico se reduce la velocidad de disolución, como se hace usando un polímero de peso molecular más alto. Usando un polímero de peso molecular inferior normalmente aumenta la velocidad de disolución. Una pastilla matriz comprende típicamente aproximadamente de 20 a 90% en peso de tacrolimus y aproximadamente de 80 a 10% en peso de polímero.

20 [0160] Una pastilla matriz preferida comprende en peso, aproximadamente de 30% hasta aproximadamente 80% de dispersión sólida con tacrolimus y/o un análogo del mismo, aproximadamente de 15% hasta aproximadamente 35% de formador de matriz (tal como, p. ej. HPMC), 0% hasta aproximadamente 35% de lactosa, 0% hasta aproximadamente 20% de celulosa microcristalina, y aproximadamente de 0.25% hasta aproximadamente 2% de lubricante (tal como, p. ej. estearato de magnesio).

25 [0161] Los sistemas matriciales como clase exhiben frecuentemente liberación no constante del medicamento de la matriz. Este resultado puede ser una consecuencia del mecanismo difusivo de liberación de medicamento, y se pueden usar ventajosamente modificaciones en la geometría de la forma de dosificación para hacer la velocidad de liberación del medicamento más constante.

30 [0162] Una segunda clase de formas de dosificación de liberación controlada de tacrolimus de esta invención incluye sistemas moderados de membrana o de depósito. En esta clase, un depósito de tacrolimus p. ej. en una solución/dispersión sólida como un producto multiparticulado está rodeado por una membrana limitadora de velocidad. El tacrolimus atraviesa la membrana por mecanismos de transporte de masa bien conocidos en la técnica, incluyendo pero no limitándose a disolución en la membrana seguida de difusión a través de la membrana o difusión a través de poros llenos de líquido en la membrana. Estas formas de dosificación individuales de sistema de depósito pueden ser grandes, como en el caso de una pastilla con un único depósito grande, o multiparticuladas, como en el caso de una cápsula o comprimidos de polidepósito con una pluralidad de partículas de depósito, cada una revestida individualmente con una membrana. El recubrimiento puede ser no poroso, aún permeable a tacrolimus (por ejemplo el tacrolimus se puede difundir directamente a través de la membrana), o puede ser poroso. Como con otras formas de realización de esta invención, el mecanismo particular de transporte no se cree sea crítico.

40 [0163] Los recubrimientos de liberación sostenida como se conocen en la técnica se pueden emplear para fabricar la membrana, especialmente recubrimientos poliméricos, tales como un éster o éter de celulosa, un polímero acrílico, o una mezcla de polímeros. Los materiales preferidos incluyen etilcelulosa, acetato de celulosa y butirato de acetato de celulosa. El polímero se puede aplicar como una solución en un solvente orgánico o como una dispersión acuosa o látex. La operación de recubrimiento se puede llevar a cabo en equipamiento estándar tal como un revestidor de lecho fluido, un revestidor Wurster, o un revestidor de lecho fluido giratorio.

50 [0164] Si se desea, la permeabilidad del recubrimiento puede ser ajustada mezclando dos o más materiales. Un proceso particularmente útil para confeccionar la porosidad del recubrimiento comprende la adición de una cantidad predeterminada de un material hidrosoluble finamente dividido, tal como azúcares o sales o polímeros hidrosolubles a una solución o dispersión (p. ej. un látex acuoso) del polímero de formador de membrana a ser usado. Cuando la forma de dosificación es ingerida en el medio acuoso del tracto GI, estos aditivos de membrana solubles en agua se filtran fuera de la membrana, dejando poros que facilitan la liberación del medicamento. El recubrimiento de membrana también puede ser modificado por la adición de plastificantes, tal y como se conoce en la técnica.

55 [0165] Una variación particularmente útil del proceso para aplicar un recubrimiento de membrana comprende la disolución del polímero de recubrimiento en una mezcla de solventes elegida de manera que el recubrimiento se seca, tiene lugar una inversión de fase en la solución de recubrimiento aplicada, dando como resultado una membrana con una estructura porosa.

60 [0166] En general, no se requiere un soporte para reforzar mecánicamente la membrana.

65 [0167] La morfología de la membrana no es de importancia crítica mientras se logren las características de permeabilidad aquí enumeradas. La membrana puede ser amorfa o cristalina. Puede tener cualquier categoría de morfología producida por cualquier proceso particular y puede ser, por ejemplo, una membrana polimerizadas interfacialmente (que comprende una piel fina de limitación de velocidad en un soporte poroso), una membrana porosa hidrofílica, una membrana porosa hidrofóbica, una membrana de hidrogel, una membrana iónica, y otros materiales de

este tipo que se caracterizan por la permeabilidad controlada frente a tacrolimus.

5 [0168] Es un objetivo reducir la exposición del tracto GI superior a altas concentraciones de tacrolimus. Por consiguiente, las formas de dosificación adecuadas incluyen aquellas formas, que incorporan un retraso específico antes de la aparición de la liberación controlada de tacrolimus. Una forma de realización ejemplar puede ser ilustrada por una pastilla (o un material particulado) comprendiendo un núcleo con tacrolimus recubierto con un primer recubrimiento de un material polimérico del tipo útil para la liberación sostenida de tacrolimus y un segundo recubrimiento del tipo útil para la liberación retardada de fármacos cuando la forma de dosificación es ingerida. El primer recubrimiento se aplica sobre y rodea la pastilla o las partículas individuales. El segundo recubrimiento se aplica sobre y rodea el primer recubrimiento.

10 [0169] Una pastilla se puede preparar mediante técnicas bien conocidas en la técnica y contiene una cantidad terapéuticamente útil de tacrolimus más aquellos excipientes que son necesarios para formar la pastilla mediante tales técnicas.

15 [0170] El primer recubrimiento puede ser un recubrimiento de liberación sostenida como se conoce en la técnica, especialmente recubrimientos poliméricos para fabricar la membrana, como se han tratado anteriormente para sistemas de depósito. O éste podría ser un núcleo de matriz de liberación controlada, que se reviste una segunda vez con un material de liberación retardada.

20 [0171] Materiales útiles para preparar el segundo recubrimiento en la pastilla incluyen polímeros conocidos en la técnica como recubrimientos entéricos para la liberación retardada de fármacos. Éstos muy comúnmente son materiales sensibles al pH, tal como ftalato acetato de celulosa, trimelitato acetato de celulosa, ftalato de hidroxipropilcelulosa, poli (ftalato acetato de vinilo) y copolímeros acrílicos tales como Eudragit L-100 (Röhm Pharma) y materiales relacionados, como se detalla más completamente a continuación en "liberación retardada". El espesor del recubrimiento de liberación retardada se ajusta para dar la propiedad de retraso deseada. En general, recubrimientos más espesos son más resistentes a la erosión y, consecuentemente, producen un retraso más largo y más eficaz. Los recubrimientos preferidos oscilan desde aproximadamente 30 µm de espesor hasta aproximadamente 3 mm de espesor.

25 [0172] Cuando se usa un material matricial hidrofóbico como monoestearato de glicerilo, no es necesario ningún recubrimiento de retraso. La pastilla no liberará tacrolimus hasta que haya sido alcanzado un área de degradación enzimática, más específicamente después del duodeno.

30 [0173] Cuando se ingiere, la pastilla doblemente recubierta pasa a través del estómago, dónde el segundo recubrimiento impide la liberación del tacrolimus en las condiciones ácidas predominantes allí. Cuando la pastilla sale del estómago y entra en el intestino delgado, dónde el pH es más alto, el segundo recubrimiento se erosiona o disuelve según las propiedades fisicoquímicas del material elegido. Tras la erosión o disolución del segundo recubrimiento, el primer recubrimiento impide la liberación inmediata o rápida del tacrolimus y modula la liberación para prevenir la producción de altas concentraciones de valor máximo alto, minimizando así los efectos secundarios.

35 [0174] Otro ejemplo es un multiparticulado en el que cada partícula es doblemente recubierta como se ha descrito anteriormente en el caso de las pastillas, primero con un polímero diseñado para producir una liberación sostenida del tacrolimus y luego recubierta con un polímero diseñado para retrasar el inicio de la liberación en el entorno del tracto GI cuando la forma de dosificación es ingerida.

40 [0175] La velocidad de liberación de tacrolimus de los multiparticulados de liberación sostenida (es decir, los multiparticulados antes de recibir el recubrimiento de liberación retardada) y los métodos de modificación del recubrimiento también son controlados por los factores previamente tratados para multiparticulados de tacrolimus de sistema de depósito.

45 [0176] La segunda membrana o recubrimiento para multiparticulados con doble recubrimiento es un recubrimiento de liberación retardada que se aplica sobre el primer recubrimiento de liberación sostenida, como se ha descrito anteriormente en el caso de las pastillas, y puede estar formada por los mismos materiales. Debe notarse que el uso de los materiales denominados "entéricos" para practicar esta forma de realización difiere significativamente de su uso para producir formas de dosificación entéricas convencionales. Con formas entéricas convencionales, el objeto es retardar la liberación del medicamento hasta que la forma de dosificación ha pasado el estómago y luego entregar la dosis en el duodeno. La dosificación de tacrolimus directamente y completamente al duodeno puede ser indeseable, no obstante, debido a los efectos secundarios que se pretenden minimizar o evitar con esta invención. Por lo tanto, si han de usarse polímeros entéricos convencionales para poner en práctica esta forma de realización, puede ser necesario aplicarlos de forma significativamente más espesa que en la práctica convencional, para retardar la liberación del medicamento hasta que la forma de dosificación alcanza el tracto GI inferior. No obstante, también es posible efectuar una entrega controlada o sostenida de tacrolimus después de que el recubrimiento de liberación retardada se ha disuelto o erosionado, por lo tanto, los beneficios de esta forma de realización se pueden realizar con una combinación apropiada de carácter de liberación retardada con carácter de liberación sostenida, y la parte de liberación retardada sola puede o puede no necesariamente ajustarse al criterio entérico de USP. El espesor del recubrimiento de liberación retardada se ajusta para dar la propiedad de retraso deseada. En general, los recubrimientos más espesos son más resistentes a la

erosión y, consecuentemente, producen un retraso más largo.

[0177] Una primera forma de dosificación de liberación retardada es una "forma de dosificación recubierta dependiente del pH" tal como, p. ej. una pastilla o una cápsula. En el caso de una pastilla comprende un núcleo de pastilla comprendiendo tacrolimus p. ej. en una solución/dispersión sólida como un producto multiparticulado, una matriz de liberación controlada de p. ej. HPMC, un desintegante, un lubricante, y uno o más portadores farmacéuticos, estando dicho núcleo estando con un material, preferiblemente un polímero, que es sustancialmente insoluble e impermeable al pH del estómago, y que es más soluble y permeable al pH del intestino delgado. Preferiblemente, el polímero de recubrimiento es sustancialmente insoluble e impermeable a pH <5.0, e hidrosoluble a pH >5.0. El núcleo de la pastilla puede ser recubierto con una cantidad suficiente de polímero para asegurar que no ocurra sustancialmente ninguna liberación de tacrolimus desde la forma de dosificación hasta que la forma de dosificación ha salido del estómago y ha permanecido en el intestino delgado durante aproximadamente 15 minutos o más, preferiblemente aproximadamente 30 minutos o más, asegurando así que un mínimo de tacrolimus sea liberado en el duodeno. También pueden ser empleadas las mezclas de un polímero sensible al pH con un polímero insoluble en agua. Las pastillas están recubiertas con una cantidad de polímero comprendiendo desde aproximadamente un 10% hasta aproximadamente un 80% del peso del núcleo de la pastilla conteniendo tacrolimus. Las pastillas preferidas están recubiertas con una cantidad de polímero comprendiendo aproximadamente un 15% hasta aproximadamente un 50% del peso del núcleo de pastilla de tacrolimus.

[0178] Los polímeros sensibles al pH que son muy insolubles e impermeables al pH del estómago, pero que son más solubles y permeables al pH del intestino delgado y colon incluyen poli(acrilamidas), derivados de ftalatos tales como ftalatos ácidos de carbohidratos, ftalato acetato de amilosa, ftalato acetato de celulosa, otros ftalatos de éster de celulosa, ftalatos de éter de celulosa, ftalato de hidroxipropilcelulosa, ftalato de hidroxipropilcelulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, ftalato de metilcelulosa, ftalato acetato de polivinilo, ftalato acetato de polivinilo de hidrógeno, ftalato acetato de celulosa sódica, ftalato de ácido de almidón, copolímero de estireno- dibutil ftalato de ácido maléico, copolímero de estireno-ftalato polivinil acetato de ácido maléico, copolímeros de ácido maleico y estireno, derivados de ácido poliacrílico, tales como copolímeros de ácido acrílico y de éster acrílico, ácido polimetacrílico y sus ésteres, copolímeros de ácido poli acrílico metacrílico, goma laca, y copolímeros de acetato de vinilo y ácido crotonico.

[0179] Los polímeros sensibles al pH preferidos incluyen goma laca, derivados de ftalatos, particularmente ftalato acetato de celulosa, ftalato acetato de polivinilo, y ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, derivados del ácido poliacrílico, particularmente polimetil metacrilato mezclado con copolímeros de ácido acrílico y de éster acrílico, y copolímeros de acetato de vinilo y ácido crotonico.

[0180] El tiempo de retardo antes de la liberación de tacrolimus, después de que la forma de dosificación "pastilla recubierta dependiente de pH" ha salido del estómago, puede ser controlado por la elección de las cantidades relativas de Eudragit-L® y Eudragit-S® en el recubrimiento, y por la elección del grosor del recubrimiento. Las películas Eudragit-L® se disuelven por encima de pH 6.0, y las películas Eudragit-S® se disuelven por encima de 7.0, y las mezclas se disuelven a un pH intermedio. Ya que el pH del duodeno es de aproximadamente 6.0 y el pH del colon es de aproximadamente 7.0, los recubrimientos compuestos de mezclas de Eudragit-L® y Eudragit-S® proporcionan protección al duodeno del tacrolimus. Si se desea retardar la liberación de tacrolimus hasta que la "pastilla recubierta dependiente de pH" con tacrolimus haya alcanzado el colon, debe usarse Eudragit-S® como material de recubrimiento, como se describe por Dew y colaboradores (Br. J. Clin. Pharmac. 14 (1982) 405-408). A fin de retardar la liberación de tacrolimus durante aproximadamente 15 minutos o más, preferiblemente 30 minutos o más, después de que la forma de dosificación haya salido el estómago, los recubrimientos preferidos comprenden desde aproximadamente 9:1 hasta aproximadamente 1:9 de Eudragit-L®/Eudragit-S®, más preferiblemente desde aproximadamente 9:1 hasta aproximadamente 1:4 de Eudragit-L®/Eudragit-S®. El recubrimiento puede comprender desde aproximadamente un 3% hasta aproximadamente un 70% del peso del núcleo de la pastilla sin recubrir. Preferiblemente, el recubrimiento comprende desde aproximadamente un 5% hasta aproximadamente un 50% del peso del núcleo de la pastilla.

#### Usos

[0181] La composición farmacéutica de la invención se puede utilizar en la preparación de una forma de dosificación oral sólida tal como pastillas, cápsulas o sobres, o para la preparación de gránulos, granulados, microesferas o nanopartículas.

[0182] Preferiblemente la composición farmacéutica se usa en la preparación de una forma de dosificación sólida de liberación inmediata o una forma de dosificación sólida de liberación retardada.

[0183] Otra ventaja de una composición de la presente invención es la posibilidad de obtener una respuesta terapéutica eficaz con una dosificación disminuida en comparación con un tratamiento oral tradicional. Así, se contempla que la forma de dosificación sólida de la invención, cuando administrada por vía oral a un mamífero que lo necesita en una dosis que es como mucho aproximadamente de 85% p/p tal como, p. ej. como mucho aproximadamente de 80% p/p, como mucho aproximadamente de 75%, como mucho aproximadamente de 70% p/p, como mucho aproximadamente de 65% p/p, como mucho aproximadamente de 60% p/p, como mucho aproximadamente de 55% p/p o como mucho aproximadamente de 50% p/p de la dosis de tacrolimus administrada en forma de Prograf® o un producto similar

disponible comercialmente con tacrolimus, es esencialmente bioequivalente con Prograf® o un producto similar disponible comercialmente con tacrolimus.

5 [0184] Cualquiera de las formas de dosificación y composiciones con tacrolimus de la invención pueden mejorar el tratamiento de condiciones que responden al tratamiento de tacrolimus.

[0185] El tacrolimus está indicado (o ha sido recomendado) para el tratamiento de enfermedades tales como, p. ej. reacciones de rechazo por el trasplante de órganos o tejidos tales como el corazón, riñón, hígado, médula ósea, piel, córnea, pulmón, páncreas, intestino delgado, extremidad, músculo, nervio, disco intervertebral, tráquea, mioblasto, cartílago, etc., reacciones de injerto contra huésped tras el trasplante de médula ósea, enfermedades autoinmunes tales como la artritis reumatoide, lupus sistémico eritematoso, tiroiditis de Hashimoto, esclerosis múltiple, miastenia grave, diabetes tipo I, etc., infecciones provocadas por microorganismos patógenos (p. ej. *Aspergillus fumigatus*, *Fusarium oxysporum*, *Trichophyton asteroides*, etc.), enfermedades inflamatorias o hiperproliferativas de la piel o manifestaciones cutáneas de enfermedades mediadas inmunológicamente (p. ej. psoriasis, dermatitis atópica, dermatitis de contacto, dermatitis eczematode, dermatitis seborreica, líquen plano, pénfigo, pénfigoide ampoloso, epidermolisis ampolosa, urticaria, angioedema, vasculitis, eritema, eosinofilia dérmica, lupus eritematoso, acné, y alopecia areata), enfermedades autoinmunes del ojo (p. ej. queratoconjuntivitis, conjuntivitis vernal, uveítis asociada a la enfermedad de Behcet, queratitis, queratitis herpética, queratitis cónica, distrofia epitelial corneal, queratoleucoma, pénfigo ocular, úlcera de Mooren, escleritis, oftalmopatía de Graves, síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada, queratoconjuntivitis sicca (ojo seco), flictenulo, iridociclitis, sarcoidosis, oftalmopatía endocrina, etc.), enfermedades reversibles de obstrucción de las vías respiratorias [asma (p. ej. asma bronquial, asma alérgico, asma intrínseco, asma extrínseco, y asma por polvo), particularmente asma crónico o inveterado (p. ej. asma tardío e hiperreactividad de las vías respiratorias) bronquitis, etc., inflamaciones mucosales o vasculares (p. ej. úlcera gástrica, lesión vascular isquémica o trombótica, enfermedades isquémicas del intestino, enteritis, enterocolitis necrotizante, daños intestinales asociados con las quemaduras térmicas, enfermedades mediadas por leucotrieno B4), inflamaciones/alergias intestinales (p. ej. enfermedades celíacas, proctitis, gastroenteritis eosinofílica, mastocitosis, enfermedad de Crohn y colitis ulcerativa), enfermedades alérgicas relacionadas con los alimentos con manifestación sintomática remota del tracto gastrointestinal (p. ej. migraña, rinitis y eczema), enfermedades renales (p. ej. nefritis intestinal, síndrome de Goodpasture, síndrome hemolítico urémico, y nefropatía diabética), enfermedades nerviosas (p. ej. miositis múltiple, síndrome de Guillain-Barre, enfermedad de Meniere, neuritis múltiple, neuritis solitaria, infarto cerebral, enfermedades de Alzheimer, enfermedades de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica (ELA) y radiculopatía), enfermedad cerebral isquémica (p. ej. traumatismo craneal, hemorragia en cerebro (p. ej. hemorragia subaracnoidea, hemorragia intracerebral), trombosis cerebral, embolia cerebral, paro cardíaco, derrame cerebral, ataque transitorio isquémico (ATI), encefalopatía hipertensa, infarto cerebral), enfermedades endocrinas (p. ej. hipertiroidismo, y enfermedad de Basedow), enfermedades hemáticas (p. ej. aplasia pura de células rojas, anemia aplásica, anemia hipoplásica, púrpura trombocitopénica idiopática, anemia hemolítica autoinmune, agranulocitosis, anemia perniciosa, anemia megaloblástica, y aneritropiasia), enfermedades óseas (p. ej. osteoporosis), enfermedades respiratorias (p. ej. sarcoidosis, fibrosis pulmonar, y neumonía idiopática intersticial), enfermedades cutáneas (p. ej. dermatomiositis, leucoderma vulgar, ictiosis vulgar, fotosensibilidad y linfoma cutáneo de las células T), enfermedades circulatorias (p. ej. arteriosclerosis, aterosclerosis, síndrome de aortitis, poliarteritis nodosa, y miocardosis), enfermedades del colágeno (p. ej. esclerodermia, granuloma de Wegener, y síndrome de Sjogren), adiposis, fascitis eosinofílica, enfermedades periodontales (p. ej. daño a la encía, periodonto, hueso alveolar o substantia ossea dentis), síndrome nefrótico (p. ej. glomerulonefritis), alopecia de patrón masculino, alopecia senil, distrofia muscular, síndrome de pioderma y síndrome de Sezary, enfermedades asociadas a anomalías cromosómicas (p. ej. síndrome de Down), enfermedad de Addison, enfermedades mediadas por oxígeno activo [p. ej. lesión de los órganos (p. ej. los trastornos de circulación isquémica de los órganos (p. ej. corazón, hígado, riñón, tracto digestivo, etc.) asociados con la conservación, trasplante, o enfermedades isquémicas (p. ej. trombosis, infarto cardiaco, etc.)], enfermedades intestinales (p. ej. shock endotóxico, colitis pseudomembranosa, y colitis inducida por fármacos o radiación), enfermedades renales (p. ej. insuficiencia renal isquémica aguda, fallo renal crónico), enfermedades pulmonares (p. ej. la toxicosis provocada por oxígeno pulmonar o fármacos (p. ej. paracort, bleomicina, etc.), cáncer pulmonar, y efisema pulmonar), enfermedades oculares (p. ej. cataratas, enfermedad de almacenamiento de hierro (siderosis bulbi), retinitis, pigmentosa, placas seniles, cicatrización del vítreo, quemadura corneal por álcali), dermatitis (p. ej. eritema multiforme, dermatitis ampolosa lineal por inmunoglobulina A, dermatitis por cemento), y otras enfermedades (p. ej. gingivitis, periodontitis, sepsis, pancreatitis, y enfermedades provocadas por la contaminación ambiental (p. ej. contaminación del aire), envejecimiento, carcinógeno, metástasis de carcinoma, e hipobaropatía)], enfermedades provocadas por la liberación de histamina o leucotrienos C4, restenosis de la arteria coronaria tras la angioplastia y prevención de adhesiones postoperatorias, enfermedades autoinmunes y condiciones inflamatorias (p. ej. edema primario de las mucosas, gastritis atrófica autoinmunitaria, menopausia prematura, esterilidad masculina, diabetes mellitus juvenil, pénfigo vulgar, pénfigoide, oftalmitis simpática, uveítis inducida por lentes, leucopenia idiopática, hepatitis crónica activa, cirrosis idiopática, lupus eritematoso discoide, orquitis autoinmune, artritis (p. ej. artritis deformante), o policondritis), infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), SIDA, conjuntivitis alérgica, cicatriz hipertrófica y queloide debido al trauma, quemadura, o cirugía.

[0186] Además, los macrólidos tricíclicos como p. ej. el tacrolimus tienen actividad regeneradora del hígado y/o actividades de estímulo de la hipertrofia e hiperplasia de los hepatocitos. Por lo tanto, la composición farmacéutica de la presente invención es útil para aumentar el efecto de la terapia y/o la profilaxis de las enfermedades hepáticas [p. ej. enfermedades inmunogénicas (p. ej. enfermedades hepáticas crónicas autoinmunes tales como las enfermedades

hepáticas autoinmunes, cirrosis biliar primaria o colangitis esclerosante), resección parcial del hígado, necrosis aguda del hígado (p. ej. necrosis provocada por toxinas, hepatitis vírica, shock, o anoxia), hepatitis B, hepatitis no A no B, hepatocirrosis, y fallo hepático (p. ej. hepatitis fulminante, hepatitis de aparición tardía y fallo hepático "agudo-a-crónico" (fallo hepático agudo en enfermedades hepáticas crónicas)).

5 [0187] Además, una composición de la presente invención es útil para aumentar el efecto de la prevención y/o tratamiento de varias enfermedades debido a la actividad farmacológica útil de los macrólidos tricíclicos, tal como actividad de aumentar la actividad de efecto quimioterapéutico, actividad de infección de citomegalovirus, actividad antiinflamatoria, inhibiendo la actividad contra peptidil-propil isomerasa o rotamasa, actividad antimalárica, actividad antitumoral y así sucesivamente.

#### *Materiales y métodos*

##### *Materiales*

15 [0188]

Tacrolimus (suministrado por Eurotrade), lote n.º RD 03-111  
 Malla de Monohidrato de lactosa 200 (de DMV)  
 20 Óxido de silicio granulado, Aeroperl<sup>®</sup> 300, (Degussa)  
 Polietilenglicol 6000, Pluracol<sup>®</sup> E6000 (de BASF)  
 Poloxámero 188, Pluronic<sup>®</sup> F-68 (de BASF)  
 Monoestearato de glicerilo, Rylo<sup>®</sup> MD50, (de Danisco Cultor), Ph.Eur., lote n.º 4010056276  
 Avicel PH200 (celulosa microcristalina) (de FMC)  
 25 Lactosa DCL 11 (de DMV)  
 Estearato de magnesio  
 Croscarmelosa de sodio, Ac-Di-Sol<sup>®</sup>(de FMC)  
 Eudragit<sup>®</sup> L30D.55 (de Degussa),  
 Citrato de trietilo (de Merck),  
 30 Emulsión anti-espuma (de Unilever)  
 Micro talco  
 HPMC se refiere a Metalose 90SH (tipo 2910, 2208) o Metolose 60SH (tipo 2910) de ShinEtsu disponible en varios grados de polimerización (viscosidad 3-100,000cP).

35 [0189] Las pastillas, cápsulas o gránulos pueden estar recubiertos de forma entérica con diferentes tipos de polímeros tales como succinato de acetato de hidroxipropilmetilcelulosa (Aqoat), ftalato acetato de celulosa CAP, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa HPMCP o copolímeros de ácido metacrílico tales como Eudragit L30D, Eudragit 100/S, Eudragit 100/L.

40 *Comparación de la técnica anterior de formulación de tacrolimus:*

[0190] Cápsulas de gelatina dura Prograf<sup>®</sup>, fabricadas por Fujisawa Ireland Ltd.

Ingredientes	mg
45 Tacrolimus, anhídrido	1.0
Gelatina	6.9
Hipromelosa	1.0
Monohidrato de lactosa	24.7
Estearato de magnesio	0.3
50 Goma laca	c.s.
Lecitina de semilla de soja	c.s.
Oxido de hierro rojo (E172)	c.s.
Dióxido de titanio (E171)	c.s.
55 Dimeticona (E900)	c.s.

#### *Métodos*

##### Determinación de las variaciones de peso

60 [0191] Las pastillas preparadas en los ejemplos de este documento, se sometieron a una prueba para variación de peso realizada conforme a Ph. Eur.

##### Determinación de la dureza media de la pastilla

65 [0192] Las pastillas preparadas en los ejemplos de este documento se sometieron a una prueba de dureza de la pastilla, empleando el aparato Schleuniger modelo 6D y realizada conforme a las instrucciones generales para el aparato.

Determinación del tiempo de desintegración

5 [0193] El tiempo para que se desintegre una pastilla, es decir, para descomponerse en partículas o aglomerados, se determinó conforme a Ph. Eur.

Determinación del diámetro medio del peso geométrico  $d_{gw}$

10 [0194] El diámetro medio de peso geométrico se determinó por el empleo de un método de difracción láser dispersando el material particulado obtenido (o la materia prima) en el aire. Las mediciones se realizaron a 1 bar de presión dispersiva en equipo Sympatec Helos, que registra la distribución del equivalente diámetro esférico. Esta distribución se ajusta a una distribución log normal del volumen-tamaño.

15 [0195] Cuando se usa aquí, "diámetro medio del peso geométrico" significa el diámetro medio de la distribución log normal de volumen-tamaño.

Pruebas de disolución in vitro

20 [0196] Los siguientes métodos de prueba se aplicaron a las composiciones y formas de dosificación de la presente invención.

*Prueba 1:*

25 [0197] Prueba de disolución in vitro según el método A USP, artículos de liberación retardada (método de paleta USP; velocidad de rotación: 50 r.p.m., 37°C, después de 2 horas en medio ácido, el medio se cambia a tampón de fosfato pH 6.8.).

*Prueba 2:*

30 [0198] Prueba de disolución in vitro en medio de disolución acuoso ajustado a pH 4.5 (900 ml de agua con 0.005% de HPC (hidroxipropilcelulosa) ajustado a pH 4.5, 37°C, método de paleta USP, velocidad de rotación: 50 r.p.m.).

35 [0199] Las composiciones farmacéuticas y formas de dosificación de la invención se ejemplifican en los ejemplos 1-7. Los resultados de las pruebas de disolución in vitro de las composiciones y formas de dosificación de la invención se encuentran en el ejemplo 8.

**EJEMPLO 1**

40 [0200] Cápsula de polidepósito de liberación modificada basada en una matriz hidrocoloide hinchada de hidroxipropilcelulosa

Sustancia	%	mg
Tacrolimus	0.50	1.00
HPMC	20.00	40.00
Malla de lactosa 200	30.00	60.00
PEG 6000	34.65	69.30
Poloxámero 188	14.85	29.70
Total	100.00	200.00

50 [0201] El tacrolimus se disolvió en el polietilenglicol 6000 y poloxámero 188 (proporción 70:30 p/p) a 70 °C. La solución se pulverizó sobre una mezcla de 150 g de lactosa y 100 g de HPMC en un lecho fluido Strea-1. El producto granulado se tamizó a través de tamiz de 0.7 mm y se rellenó en cápsulas duras de gelatina (200 mg).

**EJEMPLO 2**

55 [0202] Pastilla matriz de liberación modificada basada en matriz hidrocoloide hinchada de hidroxipropilcelulosa

Sustancia	%	mg
Tacrolimus	0.50	1.00
HPMC	19.90	40.00
Malla de lactosa 200	29.85	60.00
PEG 6000	34.48	69.30
Poloxámero 188	14.78	29.70
Estearato de magnesio	0.50	1.01
Total	100.00	201.01

[0203] El tacrolimus se disolvió en polietilenglicol 6000 y poloxámero 188 (proporción 70:30 p/p) a 70 °C. La solución se pulverizó sobre 250 g de lactosa en un lecho fluido Strea-1. El producto granulado resultante se tamizó a través de tamiz de 0.7 mm y se mezcló con HPMC y estearato de magnesio durante 0.5 min en una mezcladora Turbula.

5 [0204] La mezcla se comprimió en pastillas de 8 mm de 1 mg de ingrediente activo (pastilla de 200 mg) con compuesto en forma de copa.

[0205] Tiempo medio de desintegración: 20 minutos. Dureza: 45 N

10 **EJEMPLO 3**

Recubrimiento entérico

15 [0206] Las cápsulas y pastillas de los ejemplos 1 y 2 se recubrieron posteriormente con el siguiente recubrimiento entérico para obtener una liberación retardada de ingrediente activo después de la administración.

Ingredientes	%
Eudragit <sup>®</sup> L30D	40
Agua purificada	52
Acetilcitrato de trietilo	1.8
Emulsión anti-espuma	0.2
Talco	6
Total	100

20 [0207] La suspensión de recubrimiento se preparó mezclando acetilcitrato de trietilo, emulsión anti-espuma y agua purificada en el aparato Ultra Turrax a 9500 r.p.m. durante 30 min. Después de 1 minuto se adicionó talco. La mezcla se pasó a través de tamiz n.º 300 y se agitó con un agitador magnético. El Eudragit se pasó a través de tamiz n.º 300 y se adicionó a la mezcla, que fue agitada durante 5 minutos.

25 [0208] Las condiciones del proceso de recubrimiento fueron las siguientes, una temperatura de entrada de 40°C, una temperatura de salida de 31 °C, una entrada de aire de 140 cbm por hora y un tiempo de recubrimiento de aprox. 50 minutos (300 g de material de recubrimiento). Se recubrieron aprox. 400 g de pastillas, o 200 g de cápsulas.

[0209] Los comprimidos y cápsulas recubiertos de película fueron polimerizados durante 48 horas a 30 °C antes de la prueba de disolución.

30 **EJEMPLO 4**

[0210] Pastilla revestida de forma entérica con núcleo basado en PEG 6000/Poloxámero 188 y recubrimiento entérico basado en Eudragit L30D 55

Composición del núcleo de la pastilla:

35 [0211]

Sustancia	%	mg
Tacrolimus	1.98	2.00
Monohidrato de lactosa, malla de lactosa 200	40.50	40.91
PEG 6000	33.26	33.60
Poloxámero 188, Lutrol 68	14.40	14.40
Estearato de magnesio	0.50	0.51
Talco	4.50	4.55
Croscarmelosa de sodio, Ac-di-sol	5.00	5.05
	100.00	101.01

40 [0212] El núcleo de pastilla de tacrolimus se produjo por disolución en PEG 6000 a una temperatura superior a 80°C. Se adicionó el poloxámero 188, y la solución se calentó a una temperatura superior a 80 °C. La solución se pulverizó usando la unidad de alimento Phast FS1.7 sobre 200 g de monohidrato de lactosa en un lecho fluido Phast FB100. El granulado resultante se tamizó a través de un triturador 1397, 4500rpm, y se mezcló con croscarmelosa de sodio durante 3 minutos en un mezclador Turbula.

45 [0213] El estearato de magnesio y el talco se tamizaron a través del tamiz n.º 300 y se mezclaron en un mezclador Turbula durante 3 minutos. El granulado se mezcló con el estearato de magnesio y el talco (1:9) durante 0.5 minutos en un mezclador Turbula.

[0214] La mezcla resultante se comprimió en pastillas de 6 mm de 2 mg de ingrediente activo (pastilla de 100 mg) con

compuesto en forma de copa.

[0215] Tiempo medio de desintegración: 7 minutos. Dureza: 65 N

5 Recubrimiento entérico:

[0216] El recubrimiento entérico se basa en un polímero acrílico Eudragit L30D-55. El Eudragit L30D se suministra como una suspensión de látex acuosa creando una película insoluble en agua cuando el agua se evapora durante el recubrimiento. El polímero es insoluble con valores de pH inferiores a 5.0 y fácilmente soluble con valores de pH superiores a 6.0. La composición del recubrimiento de película es:

Sustancia	% p/p
Eudragit L30D-55	40
Agua	52
Citrato de trietilo	1.8
Emulsión anti-espuma	0.2
Talco (micro)	6
Total	100

[0217] La cantidad de polímero de película aplicada (Eudragit) se basó en un cálculo de mg de película polímero por cada cm<sup>2</sup> de la superficie de la pastilla. El grosor del recubrimiento entérico fue de 80 µm. Una verificación del grosor de la película aplicada se basó en la medición del aumento en la altura de la pastilla con un micrómetro digital. El proceso de recubrimiento pelicular se realizó en un lecho fluido Phast FB100 equipado con un inserto tipo Wurster. Las condiciones del proceso fueron: temperatura del aire entrante 50°C, flujo del aire entrante 100m<sup>3</sup> por hora, temperatura del producto 38°C, velocidad de suministro 15g/min.

[0218] Después del recubrimiento la formación de película apropiada requiere polimerización de las pastillas revestidas, es decir, 30 °C en 48 horas en un horno. Alternativamente, las pastillas recubiertas podrían ser polimerizadas más eficazmente a 40°C en 24 horas.

**EJEMPLO 5**

[0219] Pastilla de liberación controlada de PEG6000/Poloxamer 188 basada en una matriz de HPMC.

Composición de la pastilla:

[0220]

Sustancia	%	mg
Tacrolimus	1.21	2.00
Monohidrato de lactosa, malla de lactosa 200	24.75	40.91
PEG 6000	20.33	33.60
Poloxámero 188, Lutrol 68	8.71	14.40
Estearato de magnesio	0.50	0.83
Talco	4.50	7.44
Hidroxipropilmetilcelulosa, Metolose 90SH 15000	40.00	66.12
	100.00	165.29

[0221] El tacrolimus se disolvió en PEG 6000 a una temperatura superior a 80°C. Se adicionó poloxámero 188 y la solución se calentó a una temperatura superior a 80 °C. La solución fue pulverizada usando la unidad de alimento Phast FS1.7 sobre 200 g de monohidrato de lactosa en un lecho fluido Phast FB100. El producto granulado se tamizó a través de un triturador 1397, 4500 r.p.m, y se mezcló con hidroxipropilmetilcelulosa durante 3 min en un mezclador Turbula.

[0222] El estearato de magnesio y el talco se tamizaron a través de tamiz 300 y se mezclaron en un mezclador Turbula durante 3 min. El granulado se mezcló con el estearato de magnesio : talco (1:9) durante 0.5 min en un mezclador Turbula.

[0223] La mezcla se comprimió en pastillas de 8 mm comprimidos con fuerza de 2 mg (pastilla de 165 mg con compuesto en forma de copa).

[0224] Tiempo medio de desintegración: 2 horas 34 minutos, dureza: 50 N

**EJEMPLO 6**

[0225] Formulación de pastilla de liberación controlada basada en matriz de erosión de HPMC HPMC adicionado como

parte de la fase intragranular. Granulación de fusión

Composición de la pastilla:

5 [0226]

Ingrediente	mg
Tacrolimus	2
Lactosa	80
PEG 6000	15
Poloxámero 188	6
Metolose SH 90	80
Avicel PH200	60
Estearato de magnesio	2
Total	245

[0227] La formulación de la pastilla se basó en granulación de fusión en un mezclador de alto cizallamiento Pellmix 1/8. 16g de tacrolimus micronizado se mezcló con 640 g de malla de lactosa 125 y 120 g

10 [0228] El polietilenglicol 6000, 48g de poloxámero 188 y 640 g de hidroxipropilmetilcelulosa Metolose SH 90 15.000 cP en el mezclador de alto cizallamiento. La envoltura del recipiente mezclador se calentó a 80 °C y la mezcla se calentó a una velocidad de rotación de impulsor de 1000 r.p.m. hasta el punto de fusión del PEG y el poloxámero. Después de la fusión se continuó el amasamiento durante 4 minutos a 800 r.p.m. El granulado se tamizó a través de tamaño de tamiz de 0.7 mm y se enfrió en una bandeja. El granulado se mezcló con 480 g de Avicel PH200 durante 3 minutos y para y después de la adición de 16 g de estearato de magnesio durante otros 0.5 minutos. La mezcla se comprimió en pastillas en una máquina de fabricación de pastillas monopunzón Diaf TM20. Diámetro de pastilla: 8 mm. Forma de pastilla: redonda, compuesto en forma de copa.

**EJEMPLO 7**

20

[0229] Formulación de pastilla recubierta de forma entérica (granulación de fusión y pastillas de recubrimiento entérico)

Composición de la pastilla:

25 [0230]

Ingrediente	mg
Tacrolimus	2
Lactosa	80
PEG 6000	15
Poloxámero 188	6
Avicel PH200	60
Estearato de magnesio	2
Total	165

30 [0231] La formulación de la pastilla se basó en granulación de fusión en un mezclador de alto cizallamiento Pellmix 1/8. 16g de tacrolimus micronizado se mezcló con 640 g de malla de lactosa 125 y 120 g de polietilenglicol 6000, 48g de poloxámero 188 en el mezclador de alto cizallamiento. La envoltura del recipiente mezclador se calentó a 80 °C y la mezcla se calentó a una velocidad de rotación de propulsor de 1000 r.p.m. hasta el punto de fusión del PEG y del poloxámero. Después de la fusión se continuó el amasamiento durante 4 minutos a 800 r.p.m. El granulado se tamizó a través de tamaño de tamiz de 0.7 mm y se enfrió en una bandeja. El granulado se mezcló con 480 g de Avicel PH200 durante 3 minutos y para y después de la adición de 16 g de estearato de magnesio durante otros 0.5 minutos. La mezcla se comprimió en pastillas en una máquina de fabricación de pastillas monopunzón Diaf TM20. Diámetro de pastilla: 7 mm. Forma de pastilla: redonda, compuesto en forma de copa.

[0232] El recubrimiento entérico de las pastillas se realizó conforme al procedimiento descrito en el ejemplo 11.

**EJEMPLO 8**

40

[0233] Datos de disolución in vitro

45 [0234] Las composiciones y formas de dosificación según los ejemplos precedentes se sometieron a pruebas de disolución in vitro usando dos medios/pruebas de disolución diferentes.  
A. Usando el medio/prueba de disolución: 900 ml de medio acuoso con 0.005% de HPC (hidroxipropilcelulosa) ajustado a pH = 4.5 (método de paleta USP, velocidad de rotación: 50 r.p.m.), se encontraron los siguientes perfiles de disolución:

ES 2 376 238 T3

Tiempo (horas)	% liberación			
	Ex. 1	Ex. 2	Ex. 4 - EC (Rsd%)	Ex. 5 (Rsd%)
0	0	0	0 (0)	0 (0)
0.5				
1				
1.5	0			
2	0	0		
3				
4	1	3	0.8 (32.3)	7.4 (9.8)
5				
6	3	4		
8	5	7	0.4 (61.1)	13.3 (16.5)
10	20	14		
15		40	11.0 (17.3)	36.0 (5.8)
16		38		
17			13.2 (12.1)	44.5 (5.4)
20				
24				

5 [0235] El perfil de disolución para núcleos de pastilla del ejemplo 4 en los medios de disolución: 900 ml, de medio acuoso con 0.005% de HPC (hidroxipropilcelulosa) ajustado a pH = 4.5. Método de paleta de USP. Velocidad de rotación: 50 r.p.m.:

Tiempo (minutos)	% liberación	Rsd%
0	0	0
5	27.2	15.1
10	49.1	10.9
20	80.7	8.0
35	98.9	5.4
42	102.7	3.6
52	104.9	2.0

[0236] Perfil de disolución de pastillas con recubrimiento entérico del ejemplo 4 en medio de disolución según el método USP A, artículos de liberación retardada. Método de paleta USP. Velocidad de rotación: 50 r.p.m.:

Tiempo (minutos)	% liberación	Rsd%
0	0	NA
120	0	NA
155	84.8	12.8
165	102.9	NA
175	101.0	3.5

## REIVINDICACIONES

1. Composición farmacéutica sólida comprendiendo una dispersión sólida o solución sólida de tacrolimus en un vehículo hidrofílico o miscible con agua y uno o más agentes de modificación de liberación seleccionados del grupo consistente en polímeros miscibles con agua, polímeros insolubles en agua, aceites y materiales oleaginosos, donde (i) menos de un 20% p/p de tacrolimus se libera en 0.5 horas, cuando se somete a una prueba de disolución *in vitro* usando el método de paleta USP y usando 0.1 de N HCl como medio de disolución, (ii) menos de un 50% p/p de tacrolimus se libera en 8 horas cuando se somete a una prueba de disolución *in vitro* usando el método de paleta USP y un medio de disolución acuoso ajustado a pH 4.5 con 0.005% de hidroxipropilcelulosa, y (iii) el vehículo comprende polietilenglicol y un poloxámero en una proporción de entre 1:3 y 10:1.
2. Composición según la reivindicación 1, donde menos de un 40% p/p del ingrediente activo farmacéutico se libera en 8 horas cuando se somete a una prueba de disolución *in vitro* usando el método de paleta USP y un medio de disolución acuoso ajustado a pH 4.5 con 0.005% de hidroxipropilcelulosa.
3. La composición según la reivindicación 1 o 2 en forma de un sistema moderado de membrana comprendiendo un depósito de tacrolimus en una dispersión sólida como un producto multiparticulado rodeado por una membrana limitadora de velocidad.
4. Composición según la reivindicación 1, donde el polietilenglicol tiene un peso molecular medio de al menos 1500.
5. Composición según la reivindicación 1, donde el poloxámero es poloxámero 188.
6. Composición según la reivindicación 4, donde el polietilenglicol tiene un peso molecular medio de aproximadamente 6000 (PEG6000).
7. Composición según la reivindicación 1 en forma particulada.
8. Composición según la reivindicación 1, donde el polímero insoluble en agua se selecciona del grupo consistente en etilcelulosa, acetato de celulosa, nitrato de celulosa, y mezclas de los mismos.
9. Composición según la reivindicación 1, donde el aceite o material oleaginoso es hidrofílico y seleccionado del grupo consistente en glicoles de poliéter tales como polipropilenglicoles, polioxietilenos, polioxipropilenos, poloxámeros, glicéridos poliglicolizados y mezclas de los mismos.
10. Composición según la reivindicación 1, donde el aceite o material oleaginoso es hidrofóbico y seleccionado del grupo consistente en hidrocarburos saturados de cadena lineal, ésteres de sorbitan, parafinas, grasas y aceites tales como manteca de cacao, sebo bovino, manteca de cerdo, ésteres de glicol de poliéter, ácido graso superior tal como ácido esteárico, ácido mirístico, ácido palmítico, alcoholes superiores tales como cetanol, alcohol de estearilo, ceras de punto de fusión bajo tales como monoestearato de glicerilo, monooleato de glicerilo, sebo hidrogenado, alcohol de miristilo, alcohol de estearilo, monoglicéridos sustituidos y/o no sustituidos, diglicéridos sustituidos y/o no sustituidos, triglicéridos sustituidos y/o no sustituidos, cera de abejas amarilla, cera de abejas blanca, cera carnauba, cera de ricino, cera de Japón, monoglicéridos de acetilato, polímeros NVP, polímeros PVP, polímeros acrílicos, y mezclas de los mismos.
11. Composición según la reivindicación 1, donde el aceite o material oleaginoso hidrofóbico tiene un punto de fusión de al menos aproximadamente 20°C.
12. Composición según la reivindicación 1, donde el polímero miscible con agua es un derivado de celulosa seleccionado del grupo consistente en hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), hidroxipropilcelulosa (HPC), metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, celulosa de hidroxietilo, poloxámeros, estearatos de polioxietileno, poli  $\epsilon$ -caprolactona, polivinilpirrolidona (PVP), copolímero de polivinilpirrolidona-acetato de polivinilo PVP-PVA, polímeros polimetacrílicos y alcohol polivinílico (APV), poli(etileno óxido) (PEO) y mezclas de los mismos.
13. Composición según la reivindicación 1, que es entero-recubierta usando un polímero miscible con agua con una solubilidad en agua dependiente del pH.
14. Composición según la reivindicación 13, donde el polímero miscible con agua se selecciona del grupo consistente en poliacrilamidas, derivados de ftalatos tales como ftalatos ácidos de carbohidratos incluyendo ftalato acetato de amilosa, ftalato acetato de celulosa, tereftalato acetato de celulosa, isoftalato acetato de celulosa, otros ftalatos de éster de celulosa, ftalatos de éter de celulosa, ftalato de hidroxipropilcelulosa, ftalato acetato de hidroxipropilcelulosa, ftalato de hidroxipropilcelulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMPCP), ftalato de metilcelulosa, ftalato acetato de metilcelulosa, ftalato acetato de polivinilo, ftalato acetato de polivinilo de hidrógeno, ftalato acetato de celulosa de sodio, ftalato ácido de almidón, ftalatos de otros compuestos incluyendo ftalato acetato de polivinilo (PVAP), otros derivados de celulosa incluyendo succinato acetato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMCAS), carboximetilcelulosa, trimelitato acetato de celulosa, alginatos, carbómeros, derivados de ácido poliacrílico tal como copolímeros de ácido acrílico y de éster

- acrílico, ácido polimetacrílico y ésteres del mismo, copolímeros de ácido poliacrílico metacrílico, copolímeros de ácido metacrílico, copolímero de estireno-dibutil ftalato de ácido maléico, copolímero de estireno-ftalato polivinilacetato de ácido maléico, copolímeros de estireno y de ácido maleico, goma laca, glicolato de almidón, polacrilina, acetato de vinilo y copolímeros de ácido crotonico y mezclas de los mismos.
- 5 15. Composición según la reivindicación 1, que comprende además uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables seleccionados del grupo consistente en rellenos, diluyentes, desintegrantes, ligantes y lubricantes.
- 10 16. Composición farmacéutica según la reivindicación 15 en forma particulada, donde las partículas tienen un diámetro medio de peso geométrico medio  $d_{gw}$  desde aproximadamente 10  $\mu\text{m}$  hasta aproximadamente 2000  $\mu\text{m}$ .
17. Composición farmacéutica según la reivindicación 15 en forma particulada, donde las partículas tienen un diámetro medio de peso geométrico  $d_{gw}$  desde aproximadamente 50  $\mu\text{m}$  hasta aproximadamente 300  $\mu\text{m}$ .
- 15 18. Forma de dosificación oral sólida comprendiendo la composición farmacéutica según la reivindicación 15.
19. Forma de dosificación según la reivindicación 18, que es una forma de dosificación unitaria.
- 20 20. Forma de dosificación según la reivindicación 18, comprendiendo además un aditivo farmacéuticamente aceptable seleccionado del grupo consistente en agentes aromatizantes, agentes colorantes, agentes de enmascarado del sabor, agentes ajustadores de pH, agentes de tampón, conservantes, agentes estabilizantes, antioxidantes, agentes humectantes, agentes ajustadores de la humedad, agentes tensioactivos, agentes de suspensión y agentes intensificadores de la absorción.
- 25 21. Forma de dosificación según la reivindicación 20, donde al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable se selecciona del grupo consistente en ácido de sílice o un derivado o sal del mismo incluyendo silicatos, dióxido de silicio y polímeros de los mismos, aluminosilicato de magnesio y/o aluminometasilicato de magnesio, bentonita, caolín, trisilicato de magnesio, montmorilonita y/o saponita.
- 30 22. Forma de dosificación según la reivindicación 21, donde al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable es dióxido de silicio o un polímero del mismo.
23. Uso de la composición sólida según la reivindicación 1, para la preparación de una forma de dosificación oral, preferiblemente pastillas, cápsulas o sobres.
- 35 24. Uso de la composición sólida según la reivindicación 1, para la preparación de gránulos, granulados, microesferas o nanopartículas.
25. Uso de la composición sólida según la reivindicación 1, para la preparación de una forma de dosificación sólida de liberación controlada o modificada.
- 40 26. Uso de la composición sólida según la reivindicación 1, para la preparación de una forma de dosificación sólida de liberación retardada.
- 45 27. Forma de dosificación según cualquiera de las reivindicaciones 18 a 22, para uso en el tratamiento de un paciente que lo necesita con una dosificación de tacrolimus desde 0.02 mg/kg/día hasta 0.15mg/kg/día, dosificado una vez al día.
28. Forma de dosificación según cualquiera de las reivindicaciones 18 a 22, para uso en el tratamiento mejorado de condiciones que responden a tacrolimus.
- 50 29. Método para la preparación de la composición según la reivindicación 1, comprendiendo el método el paso de disolución o dispersión de tacrolimus en el vehículo para obtener una solución o dispersión sólida a temperatura ambiente.