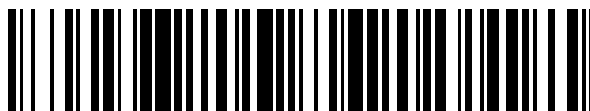


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 591 352**

51 Int. Cl.:

A61K 9/14

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **17.02.2011 PCT/DK2011/050046**

87 Fecha y número de publicación internacional: **25.08.2011 WO11100975**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.02.2011 E 11704177 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.06.2016 EP 2575769**

54 Título: **Composición de tacrolimus estabilizada**

30 Prioridad:

18.02.2010 US 305941 P
17.02.2010 DK 201000137

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
28.11.2016

73 Titular/es:

VELOXIS PHARMACEUTICALS A/S (100.0%)
Agern allé 24, 4.2
2970 Hørsholm, DK

72 Inventor/es:

SKAK, NIKOLAJ y
HANSEN, LISELOTTE

74 Agente/Representante:

MILTENYI, Peter

ES 2 591 352 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

Composición de tacrolimus estabilizada

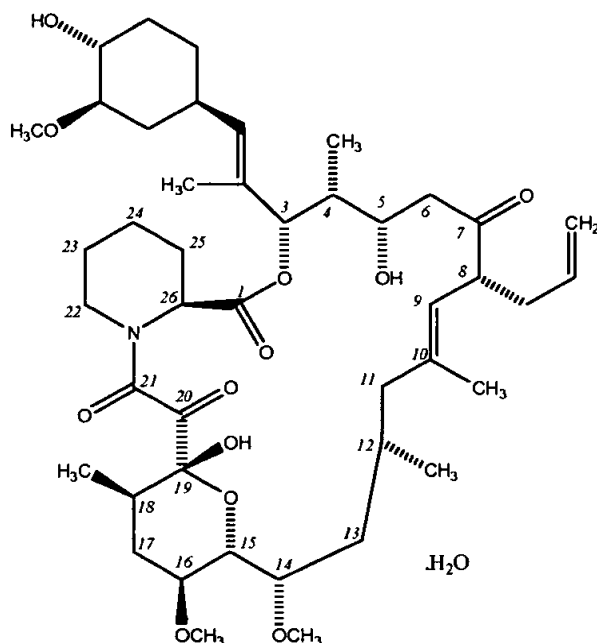
Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas estabilizadas que comprenden tacrolimus. Las composiciones de tacrolimus de la invención comprenden un agente estabilizante útil para prevenir o reducir la formación de productos de degradación de tacrolimus tras el almacenamiento. La presente invención también se refiere a un método de preparación de una composición farmacéutica de tacrolimus estable.

Antecedentes de la invención

10 El tacrolimus es una macrólido-lactona también conocida como FK506, fugimicina o tsukubaenólido, que es un compuesto farmacéuticamente activo, es decir una sustancia farmacológica. Se comercializan varias formulaciones de tacrolimus, por ejemplo con los nombres comerciales Prograf®, Advagraf® y Protopic®, y se usan como agentes inmunosupresores para prevenir el rechazo de aloinjerto, es decir el rechazo de órganos trasplantados. Las formulaciones de tacrolimus también pueden usarse por vía tópica en varios estados.

15 El tacrolimus se produce por la bacteria *Streptomyces tsukubaensis* y el nombre es un acrónimo derivado supuestamente de "tsukuba macrofide immunosuppressant" (inmunosupresor macrólido de tsukuba). El tacrolimus pertenece a la clase de macrólidos derivados de ácido L-pipecólico producidos por especies de *Streptomyces* que también comprenden por ejemplo rapamicina (sirolimús), ascomicina y meridamicina, que pueden tener propiedades farmacológicas valiosas.



20 Tacrolimus (numeración de tricosina de la USP)

25 En 2009, la USP presentó un borrador de monografía para tacrolimus monohidratado (Pharmacopeial Forum 35(2) [Mar-Abr de 2009], págs. 310-314, USP Pharmacopeial Convention Inc.) usando un nombre sistemático para tacrolimus basado no en el convenio de la IUPAC/estructura de octacosina, sino en el convenio de productos naturales, en el que se considera que la estructura de base es tricosina (un macrociclo de tres miembros). Esto es diferente de la nomenclatura de estilo IUPAC usado en la patente estadounidense n.º 4,894,366 para la estructura de tacrolimus basada en un anillo de 28 miembros (octacosina-) numerado en sentido horario desde un carbono en el anillo de tetrahidropirano.

30 El tacrolimus ejerce su acción mediante la unión a la inmunofilina FKBP12 para dar un complejo que inhibe la calcineurina, una fosfatasa dependiente de calcio que participa en la transducción de señales que conduce a la transcripción del gel de linfocina.

La presencia de productos de degradación en una formulación farmacéutica, incluyendo una composición farmacéutica que comprende tacrolimus como principio farmacéutico activo, es altamente indeseable, puesto que supone un riesgo aumentado para los pacientes.

Además, existen restricciones normativas muy estrictas con respecto a las impurezas presentes en una formulación farmacéutica, tanto en una formulación farmacéutica recién preparada como en formulaciones farmacéuticas tras el almacenamiento, es decir durante su vida útil de almacenamiento. Por consiguiente, es necesario monitorizar y documentar la formación de cualquier posible producto de degradación que se derive de la propia formulación farmacéutica, notablemente cualquier producto de degradación que surja del principio activo, y o bien controlar la cantidad de producto de degradación presente en la formulación durante la vida útil de almacenamiento, o bien prevenir o reducir la formación de producto de degradación durante la fabricación o la vida útil de almacenamiento de la formulación, dependiendo de la naturaleza de cada producto de degradación que pueda estar presente o en el producto de formulación farmacéutica.

El tacrolimus es una sustancia escasamente soluble, que cuando se administra en forma cristalina, es probable que tenga una biodisponibilidad muy baja debido a la cantidad relativa baja de líquido disponible para solubilización en el tracto gastrointestinal, especialmente en la parte inferior de los intestinos incluyendo el colon. Por consiguiente, se han realizado varios intentos para preparar una disolución sólida, preferiblemente en forma de dispersiones sólidas tal como también dadas a conocer de manera temprana en el desarrollo de formulaciones de tacrolimus por Hone *et al*, Transplantation Proceedings, Vol XIX, n.º 5, Supl 6 (octubre), 1987: págs. 17-22, que da a conocer dispersiones sólidas con diferentes formulaciones. "Establishment of new preparation method for solid dispersion formulation of tacrolimus" de YAMASHITA Kazunari *et al*, International Journal of Pharmaceutics 2003, vol. 267, n.ºs 1-2, págs. 79-91 da a conocer un método de disolvente mejorado con el fin de prevenir el uso de diclorometano.

Los disolventes generalmente no se desean en la fabricación de productos farmacéuticos, es necesario monitorizar las posibles cantidades traza y la fabricación que implica disolventes es costosa. Por tanto, es altamente deseable para muchas empresas farmacéuticas poder preparar dispersiones sólidas sin el uso de disolventes, de modo que se pueden introducir en el mercado de fármacos productos aprobados que tengan suficiente capacidad de absorción pese a la baja solubilización del principio activo. Sin embargo, la desventaja de tales dispersiones sólidas, especialmente las dispersiones moleculares, es la motilidad y la exposición aumentada de las moléculas en la formulación, que aumenta el riesgo de degradación química en comparación con las formulaciones cristalinas convencionales. La identificación y la prevención de los productos de degradación constituye una parte considerable del coste durante el desarrollo de nuevas formulaciones o composiciones farmacéuticas, y, finalmente, formulaciones mejoradas de otro modo pueden no llegar al mercado, si no puede controlarse la degradación en los vehículos preferidos de la dispersión molecular del principio activo, es decir la sustancia farmacológica.

Los documentos WO2005/020993, WO2005/020994, WO2008/0145143 y WO2010/005980 dan a conocer composiciones farmacéuticas que contienen tacrolimus con biodisponibilidad mejorada y un nivel de pico a valle reducido en comparación con los productos de tacrolimus disponibles comercialmente, en particular composiciones de tacrolimus que comprenden una dispersión sólida de tacrolimus en polietilenglicol (PEG).

Para las formulaciones que contienen tacrolimus, en particular formulaciones que contienen componentes que pueden contener, como materiales de partida en el procedimiento de fabricación, trazas de metales o compuestos metálicos, oxidantes y otros contaminantes indeseables pero inevitables, existe la necesidad de prevenir la formación de productos de degradación a partir de tacrolimus o, al menos, para mantener una concentración aceptable, baja de tales productos de degradación a lo largo de toda la vida útil de almacenamiento de la formulación, que normalmente es una formulación en una forma de dosificación unitaria tal como una cápsula (blanda o dura), un comprimido, o gránulos en un sobre, o como líquido de inyección, o como producto tópico.

Breve resumen de la invención

La presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas estabilizadas. Según una realización de la invención, la composición farmacéutica comprende tacrolimus o un análogo de tacrolimus disuelto o dispersado en un vehículo y un agente estabilizante. El agente estabilizante puede ser un excipiente farmacéutico de regulación del pH. Preferiblemente, el agente estabilizante puede proporcionar un pH por debajo de 7 en la composición, tal como se mide tras volver a dispersar la composición en agua, más preferiblemente un pH en el intervalo de 2,5 a 5 o de 2,5 a 4 o de 3 a 3,6 o de 3 a 3,5. Los agentes estabilizantes adecuados incluyen, pero no se limitan a, ácidos inorgánicos, bases inorgánicas, sales inorgánicas, ácidos orgánicos, bases orgánicas y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. El agente estabilizante puede ser un agente quelante. Por ejemplo, el compuesto estabilizante puede ser un ácido orgánico seleccionado de ácidos mono, di, oligo y policarboxílicos, por ejemplo ácido succínico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido acrílico, ácido benzoico, ácido málico, ácido maleico, ácido oxálico, ácido sórbico y mezclas de los mismos. En una realización preferida, el agente estabilizante es ácido oxálico, ácido tartárico y/o ácido cítrico. Un agente estabilizante preferido es ácido tartárico.

La composición preferiblemente incluye una cantidad eficaz como estabilizante de agente estabilizante (por ejemplo, una cantidad eficaz para prevenir o disminuir la tasa de formación de productos de degradación de tacrolimus).

En una realización, la cantidad de agente estabilizante oscila entre aproximadamente el 0,05% p/p y aproximadamente el 5% p/p, basado en el peso total de tacrolimus, vehículo y agente estabilizante. La composición puede contener al menos el 0,05% p/p, al menos el 0,1% p/p o al menos el 0,2% p/p y menos del 3% p/p, menos del 2% p/p, menos del 1% p/p, menos del 0,8% p/p o no más del 0,6% p/p del agente estabilizante.

Los vehículos adecuados incluyen polímeros hidrófilos, anfífilos o miscibles en agua. Un vehículo preferido es una mezcla de un polietilenglicol y un poloxámero.

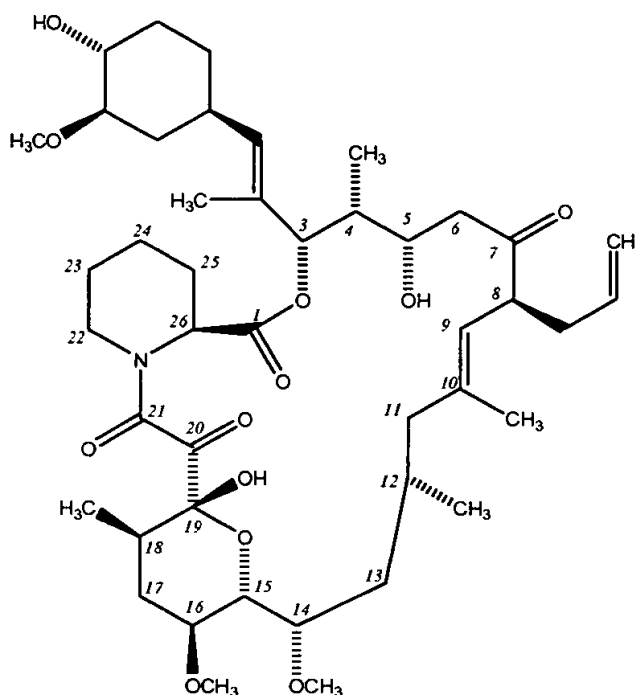
La composición puede contener menos del 0,5% p/p de 8-epitacrolimus, el producto de degradación principal de tacrolimus tras el almacenamiento. Además, la composición puede estar sustancialmente libre (por ejemplo, contener menos del 1, el 0,5, el 0,2, el 0,1 o el 0,05% p/p) de un disolvente orgánico o residuos de disolvente orgánico.

La invención se refiere además a cualquier forma de dosificación oral incluyendo, pero sin limitarse a, comprimidos, cápsulas y sobres, donde la formación de los productos de degradación de tacrolimus dados a conocer en el presente documento (8-epitacrolimus, dieno, C4-epímero, regioisómero A), especialmente 8-epitacrolimus, está disminuida por la presencia de un agente estabilizante o excipiente tal como un ácido orgánico. Un ácido orgánico preferido es ácido tartárico.

Mediante la presente invención, es posible prevenir o reducir la formación de un posible producto de degradación en la formulación farmacéutica, notablemente cualquier producto de degradación de tacrolimus, y de ese modo o bien controlar la cantidad tolerable máxima de producto de degradación presente en la formulación durante la vida útil de almacenamiento, o bien prevenir o reducir la formación de producto de degradación durante la fabricación o la vida útil de almacenamiento de la formulación, dependiendo de la naturaleza del producto de degradación que pueda estar presente o en el producto de formulación farmacéutica.

Descripción detallada de la invención

La presente invención se basa en el hallazgo de que un producto de degradación de tacrolimus muy importante, es decir principal, es el C8-epímero de tacrolimus, también designado 8-epitacrolimus, no dado a conocer hasta ahora que tiene la fórmula:



C8-epímero (8-epitacrolimus) (designado anteriormente C2-epímero)

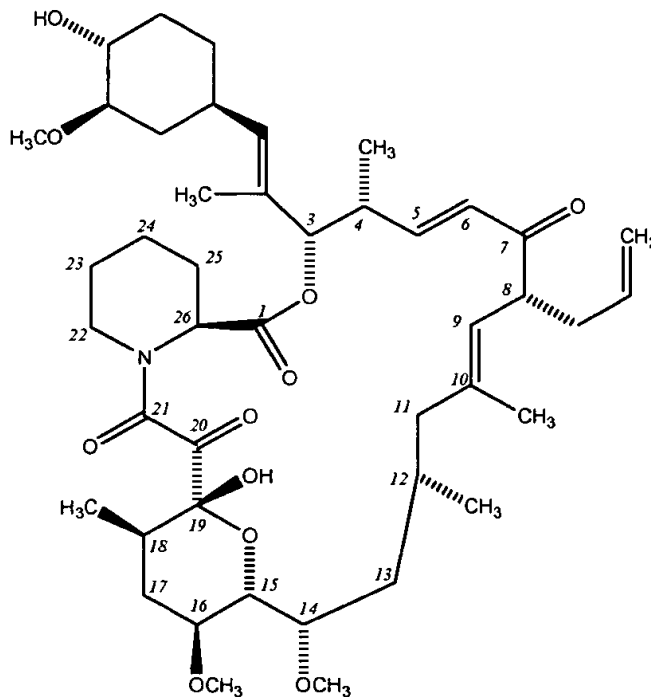
La estructura del 8-epitacrolimus se determinó mediante difracción de rayos X de monocristal usando radiación de Mo K α monocromada con grafito ($\lambda=0,71073$ Å) en un difractor KappaCCD, y recogida de datos usando COLLECT y reducción de datos usando EvalCCD (Skytte, D.M. *et al.*: Synthesis and characterization of an epimer of tacrolimus, an immunosuppressive drug en J. Nat. Prod., 23 de abril de 2010; 73(4):776-9, que se incorpora al presente documento como referencia).

Este compuesto 8S-epímero (isómero) se caracterizó completamente mediante técnicas espectroscópicas: 8-epitacrolimus (3S, 4R, 5S, 8S, 9E, 12S, 14S, 15R, 16S, 18R, 19R, 26aS)-5,19-dihidroxi-14,16-dimetoxi-15,19-epoxi-5,6,8,11,12,13,14,15,16,17,18,19,24,25,26,26a-hexadecahidro-3-[(1E)-2-[(1R,3R,4R)-4-hidroxi-3-metoxiciclohexil]-1-metiletetil]-8-(2-propen-1-il)-4,10,12,18-tetrametil-3H-pirido[2,1-c][1,4]oxaazaciclotricosin-1,7,20,21(4H,23H)-tetrona: Prismas incoloros, punto de fusión 179-182°C [CH₃CN-H₂O (60:40)]; [α]²⁵_D -1,2 (c 0,725, CHCl₃); UV (CH₃CN) $\lambda_{m\acute{a}x}$ (ε) 202 nm (9500); CD (CH₃CN) $\lambda_{m\acute{a}x}$ ([θ]) 231 (-18 300), 297 (+23 400); IR (KBr) $\lambda_{m\acute{a}x}$ 3580, 3431, 2934, 1753, 1724,

1704, 1633, 1452, 1193, 1170, 1091, 1050 cm^{-1} .

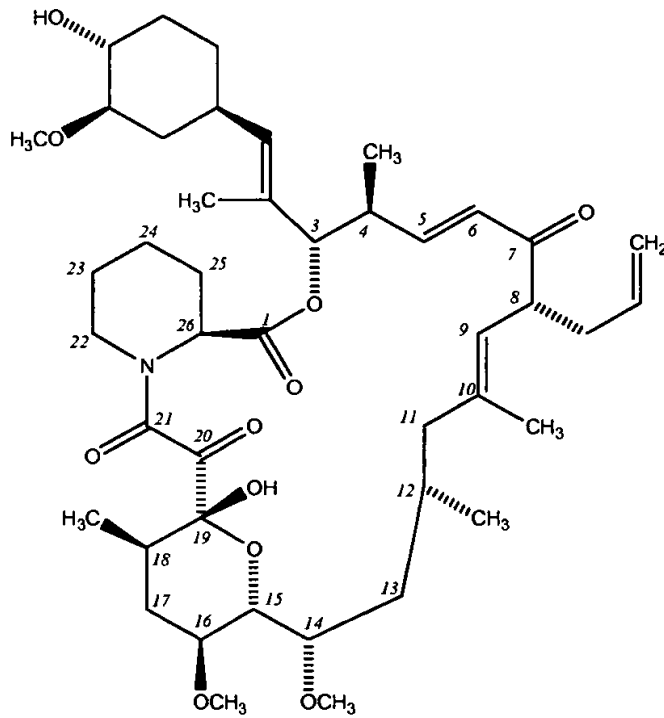
Se ha encontrado que la formación de 8-epitacrolimus tiene lugar en condiciones relativamente suaves, normalmente en condiciones básicas suaves. Sin embargo, se contempla que la formación también puede tener lugar en condiciones ácidas suaves. Por consiguiente, este 8S-epímero (un isómero de tacrolimus) puede formarse durante manipulaciones de tacrolimus, por ejemplo, durante su aislamiento a partir de caldos de fermentación, purificación, o fabricación de formulaciones farmacéuticas, y posiblemente también *in vivo* como un metabolito de tacrolimus. Puesto que también se sabe que incluso modificaciones estructurales muy minoritarias de tacrolimus dan como resultado alteraciones significativas de perfiles farmacológicos (como en el caso de la ascomicina (Sierra-Paredes *et al.*, CNS Neurosci. Ther. 2008, vol. 14, págs. 36-46), un análogo de tacrolimus donde el grupo (8R)-propenilo está reemplazado por un grupo (8R)-etilo), la evaluación de la actividad biológica de 8-epitacrolimus es por tanto de considerable interés.

También se han identificado otros productos de degradación de tacrolimus no dados a conocer hasta ahora mediante HPLC en una mezcla que contiene tacrolimus:

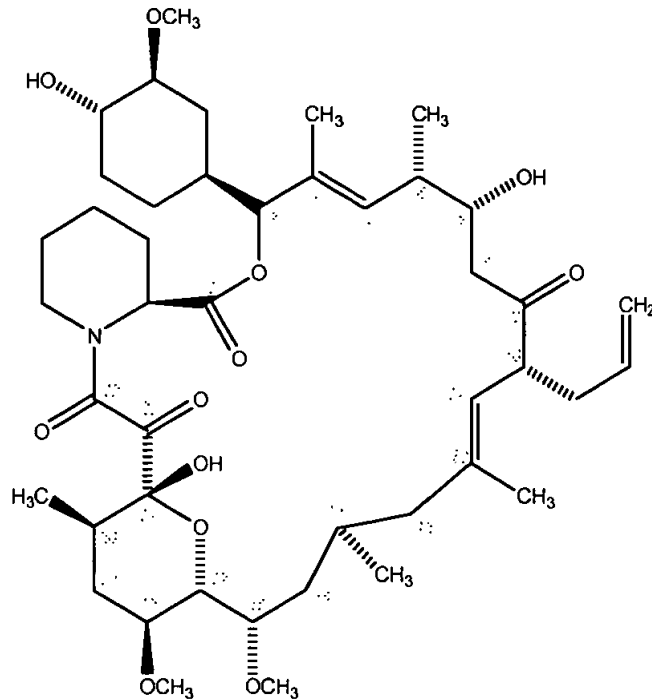


15

Dieno (designado anteriormente C23-anhidrato)



Dieno de C4-epímero (designado anteriormente C25-epímero-C23-anhidrato)



Regio-isómero (anteriormente designado *pico posterior del tautómero 2*)

- 5 Tal como se usa en el presente documento, el término “principio activo” o “principio farmacéutico activo” significa cualquier componente destinado a proporcionar actividad farmacológica u otro efecto directo en el diagnóstico, cura, mitigación, tratamiento o prevención de enfermedad, o afectar a la estructura o cualquier función del cuerpo del ser humano o de otros animales. El término incluye aquellos componentes que pueden experimentar cambio químico en la fabricación del producto terminado y están presentes en el producto terminado en forma modificada destinada a proporcionar la actividad o el efecto especificado.
- 10

En el presente contexto, los términos “compuesto estabilizante”, “sustancia estabilizante” y “agente estabilizante” se

usan de manera intercambiable.

5 En el presente contexto, el término “hidrófilo” describe que a algo ‘le gusta el agua’, es decir una molécula hidrófila o una parte hidrófila de una molécula es una que normalmente está polarizada eléctricamente y que puede formar enlaces de hidrógeno con moléculas de agua, permitiendo que se disuelva más fácilmente en agua que en aceite u otros disolventes “no polares”.

En el presente contexto, el término “anfífilo” describe una molécula (como un tensioactivo) que tiene un grupo soluble en agua polar unido a una cadena hidrocarbonada insoluble en agua. Por tanto, un extremo de la molécula es hidrófilo (polar) y el otro es hidrófobo (no polar).

10 En el presente contexto, el término “hidrófobo” designa un compuesto que tiende a ser eléctricamente neutro y no polar, y por tanto que prefiere otros disolventes o entornos moleculares neutros y no polares.

Tal como se usa en el presente documento, el término “vehículo” incluye, pero no se limita a, cualquier disolvente o portador (por ejemplo, un fluido portador) en un producto farmacéutico que no tiene papel farmacológico. Por ejemplo, el agua es el vehículo para xilocaína y propilenglicol es el vehículo para muchos antibióticos.

15 Tal como se usa en el presente documento, el término “dispersión sólida” designa una sustancia farmacológica o un principio activo dispersado o disuelto en un vehículo, portador, diluyente o matriz inerte en estado sólido. La sustancia farmacológica o el principio activo pueden estar en forma de partículas, a menudo material particulado muy fino, o de moléculas individuales. Por consiguiente, el término “dispersión sólida” incluye lo que a veces se denomina disolución sólida.

20 Tal como se usa en el presente documento, el término “análogo” significa un compuesto químico que es estructuralmente similar a otro.

El término “fármaco” significa un compuesto destinado para su uso en diagnóstico, cura, mitigación, tratamiento o prevención de enfermedades en el ser humano u otros animales.

25 En este contexto, el término “forma de dosificación” significa la forma en la que se administra el fármaco al paciente. Esta podría ser parenteral, tópica, en comprimido, oral (líquida o en polvo disuelto), supositorio, inhalación, transdérmica, etc.

Tal como se usa en el presente documento, el término “biodisponibilidad” designa el grado en que un fármaco u otra sustancia llega a estar disponible para el tejido diana tras la administración.

30 Tal como se usa en el presente documento, el término “bioequivalencia” designa una base científica con la que se comparan entre sí fármacos genéricos y con nombre comercial. Por ejemplo, los fármacos son bioequivalentes si entran en la circulación a la misma tasa cuando se administran en dosis similares en condiciones similares. Los parámetros usados a menudo en estudios de bioequivalencia son $t_{máx}$, $C_{máx}$, $AUC_{0-\infty}$, AUC_{0-t} . Otros parámetros relevantes pueden ser W_{50} , W_{75} y/o MRT. Por consiguiente, al menos uno de estos parámetros puede aplicarse cuando se determina si está presente bioequivalencia. Además, en el presente contexto, dos composiciones se consideran bioequivalentes si el valor del parámetro usado está dentro del 80-125% del de Prograf® (por ejemplo, Solicitud de Nuevo Fármaco n.º 050708 en la Food and Drug Administration de los EE.UU. para Prograf) o un producto similar que contiene tacrolimus disponible comercialmente usado en la prueba.

35 En una realización, la composición farmacéutica de la invención comprende una dispersión sólida de tacrolimus en un medio de dispersión que comprende un vehículo y un compuesto estabilizante (denominado también agente estabilizante).

40 Preferiblemente, el pH en la composición está por debajo de 7 (tal como se mide volviendo a dispersar la composición en agua), más preferiblemente, el pH está en el intervalo de 2,5-5,0, más preferiblemente desde 2,5 hasta 4,5, incluso más preferiblemente desde 2,5 hasta 4, incluso más preferiblemente desde 3 hasta 4, especialmente desde 3,0 hasta 3,6. El pH puede proporcionarse por el agente estabilizante y/o puede ajustarse mediante un ácido orgánico o inorgánico o una mezcla de los mismos.

45 Los compuestos estabilizantes y agentes estabilizantes adecuados para su uso en una composición de la invención incluyen, pero no se limitan a, ácidos inorgánicos, bases inorgánicas, sales inorgánicas, ácidos orgánicos, bases orgánicas y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

50 El ácido orgánico es preferiblemente un ácido mono, di, oligo o policarboxílico. Los ejemplos no limitativos de ácidos orgánicos útiles son ácido acético, ácido succínico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido acrílico, ácido benzoico, ácido málico, ácido maleico, ácido oxálico y ácido sórbico; y mezclas de los mismos. Los ácidos orgánicos preferidos se seleccionan del grupo que consiste en ácido oxálico, ácido tartárico y ácido cítrico.

La sal farmacéuticamente aceptable de un ácido orgánico o ácido inorgánico es preferiblemente una sal de metal alcalino o una sal de metal alcalinotérreo. Ejemplos preferidos de tales sales son fosfato de sodio, dihidrogenofosfato de sodio, hidrogenofosfato de disodio, fosfato de potasio, dihidrogenofosfato de potasio, hidrogenofosfato de potasio,

5 fosfato de calcio, fosfato de dicalcio, sulfato de sodio, sulfato de potasio, sulfato de calcio, carbonato de sodio, hidrogenocarbonato de sodio, carbonato de potasio, hidrogenocarbonato de potasio, carbonato de calcio, carbonato de magnesio, acetato de sodio, acetato de potasio, acetato de calcio, succinato de sodio, succinato de potasio, succinato de calcio, citrato de sodio, citrato de potasio, citrato de calcio, tartrato de sodio, tartrato de potasio, tartrato de calcio, gluconato de zinc y sulfato de zinc.

Las sales inorgánicas adecuadas incluyen, pero no se limitan a, cloruro de sodio, cloruro de potasio, cloruro de calcio y cloruro de magnesio.

10 Cuando una composición de la presente invención comprende un ácido orgánico como agente estabilizante, el ácido orgánico normalmente está presente en una concentración de menos del 5% p/p, o menos del 3% p/p, o menos del 2% p/p, o menos del 1% p/p, o menos del 0,8% p/p, o menos del 0,6% p/p, o al menos el 0,05% p/p, o al menos el 0,1% p/p, o al menos el 0,2% p/p, basado en la cantidad total de tacrolimus, vehículo y agente estabilizante.

15 Se ha encontrado que la formación del producto de degradación principal 8-epitacrolimus disminuye en presencia en la composición de un agente quelante de metal. Por consiguiente, el agente estabilizante usado en la composición de la presente invención es preferiblemente un agente quelante de metal, es decir que puede unirse a un ión metálico. El agente quelante de metal puede ser un ácido orgánico, preferiblemente ácido cítrico, ácido tartárico, ácido oxálico o una mezcla de cualquiera de estos ácidos. Por ejemplo, se ha demostrado que usando el 0,5% p/p de ácido cítrico en lugar del 0,05% p/p mejoró notablemente la estabilidad de tacrolimus.

20 Además, tal como se demuestra en el ejemplo 3 en el presente documento, se ha encontrado que una composición según la presente invención que usa como agente estabilizante un ácido orgánico tal como ácido tartárico en una concentración en el intervalo de aproximadamente el 0,05% p/p al 0,60% p/p equilibrará la formación del producto de degradación principal 8-epitacrolimus con la formación de otros tres productos de degradación, que también pueden formarse tras el almacenamiento en la composición. Incluso se prefiere más usar ácido tartárico en el intervalo de concentración del 0,10% p/p al 0,50% p/p, tal como el intervalo de desde el 0,10 hasta el 0,30% p/p, o desde el 0,10% hasta el 0,20% p/p, tal como aproximadamente el 0,15% p/p, basado en el peso total de tacrolimus, vehículo y agente estabilizante.

25 Por tanto, en otra realización de la invención, el agente estabilizante en la composición de tacrolimus es ácido tartárico. Por ejemplo, la composición puede incluir desde aproximadamente el 0,01% hasta aproximadamente el 5% p/p de ácido tartárico, basado en el peso total de tacrolimus, vehículo y agente estabilizante. La composición puede incluir al menos el 0,01% p/p de ácido tartárico, al menos el 0,05% p/p de ácido tartárico, al menos el 0,1% p/p de ácido tartárico, al menos el 0,15% p/p de ácido tartárico, al menos el 0,2% p/p de ácido tartárico, al menos el 0,4% p/p de ácido tartárico, al menos el 0,5% p/p de ácido tartárico, al menos el 0,6% p/p de ácido tartárico, como mucho el 0,75% p/p de ácido tartárico, como mucho el 0,8% p/p de ácido tartárico, como mucho el 1% p/p de ácido tartárico, como mucho el 2% p/p de ácido tartárico, como mucho el 3% p/p de ácido tartárico, o como mucho el 5% p/p de ácido tartárico. En una realización preferida, la composición de tacrolimus contiene el 0,15% p/p de ácido tartárico, basado en el peso total de tacrolimus, vehículo y agente estabilizante.

30 Además, tal como se muestra en los ejemplos en el presente documento, el ácido tartárico y el ácido oxálico tenían un efecto estabilizante mejorado en comparación con ácido cítrico, cuando están presentes en la composición de tacrolimus de la invención en una cantidad del 0,5% p/p.

35 Se desean compuestos estabilizantes que previenen la degradación del principio activo así como excipientes específicos que son menos propensos a interaccionar con tacrolimus o un análogo del mismo o productos de degradación de los mismos. Sin embargo, la prevención de productos de degradación se complica adicionalmente por el hecho de que un excipiente añadido con el fin de prevenir una primera degradación, puede dar lugar por sí mismo a un segundo producto de degradación que puede requerir la adición de un excipiente estabilizante adicional. Adicionalmente, la prevención de la degradación no siempre sigue un simple efecto lineal, sino que pueden existir intervalos de efecto óptimo.

40 En una realización todavía adicional de la presente invención, la composición comprende 8-epitacrolimus en una cantidad de menos del 0,5% p/p, tal como menos del 0,2% p/p, basado en el peso total de la composición (tacrolimus, vehículo, agente estabilizante).

45 Tal como se demuestra en los ejemplos, la composición de la presente invención es estable y comprende menos del 0,5% de 8-epitacrolimus tras 12 semanas así como 10 meses de almacenamiento a 25°C al 60% de humedad relativa.

50 En una realización todavía adicional, la composición farmacéutica de la presente invención comprende una dispersión sólida de tacrolimus en una mezcla de un vehículo y un agente estabilizante, en la que la composición contiene (a) no más del 0,5% más de 8-epitacrolimus tras el almacenamiento a 40°C al 75% de humedad relativa durante 5 semanas en comparación con la composición farmacéutica antes del almacenamiento, o (b) no más del 0,2% más de 8-epitacrolimus tras el almacenamiento a 25°C al 60% de humedad relativa durante 5 semanas en comparación con la composición farmacéutica antes del almacenamiento, o no más del 0,5% más de 8-epitacrolimus tras el almacenamiento a 25°C al 60% de humedad relativa durante 1 año en comparación con la composición

farmacéutica antes del almacenamiento.

El límite de producto de degradación expuesto en las directrices de la Conferencia Internacional de Armonización (ICH) (ICH Topic 3 Q B (R2): Nota explicativa sobre Impurities in New Drug Products (impurezas en los nuevos productos finales), CPMP/ICH/2738/99, junio de 2006; www.ema.eu.int) depende de la cantidad de fármaco que va a administrarse diariamente. El intervalo de dosificación diario para tacrolimus es generalmente de 1 mg a 20 mg. La dosificación diaria recomendada del producto de tacrolimus disponible comercialmente Prograf® para pacientes adultos con trasplante de riñón (en combinación con azotioprina) es de 0,2 mg/kg/día (cápsulas de tacrolimus Prograf®; Astellas Pharma US Inc.; etiqueta del producto, 09H011-PRG-WPI, revisado en agosto de 2009). Suponiendo que el peso de adulto promedio es de 70 kg, la dosificación diaria inicial de Prograf® sería de 14 mg. Para una dosis diaria máxima que oscila entre 10 y 100 mg, el límite de la ICH es del 0,5% para un único producto de degradación.

La cantidad de tacrolimus en la composición de la invención puede ser cualquier cantidad útil como medicamento o en la preparación de una forma de dosificación sólida (por ejemplo, una cantidad farmacéuticamente eficaz). Normalmente, la composición comprende desde aproximadamente el 0,01% p/p hasta aproximadamente el 10% p/p de tacrolimus, basado en el peso total de composición, tal como desde aproximadamente el 0,1% p/p hasta aproximadamente el 10% p/p de tacrolimus, o desde aproximadamente el 0,5% p/p hasta aproximadamente el 5% de tacrolimus, o desde aproximadamente el 1% p/p hasta aproximadamente el 4% p/p de tacrolimus.

Aún en otra realización de la invención, el vehículo es un vehículo hidrófilo, anfífilo o miscible en agua que tiene preferiblemente un punto de fusión (punto de congelación o punto de fluidez) de al menos 20°C, más preferiblemente al menos 30°C, más preferiblemente al menos 40°C, más preferiblemente al menos 50°C, incluso más preferiblemente al menos 52°C, incluso más preferiblemente al menos 55°C, incluso más preferiblemente al menos 59°C, especialmente al menos 61°C, en particular al menos 65°C. Preferiblemente, el vehículo es un polímero.

Ejemplos de vehículos hidrófilos o miscibles en agua útiles son sustancias seleccionadas del grupo que consiste en polietilenglicoles, óxidos de polioxietileno, poloxámeros, estearatos de polioxietileno, poli-épsilon-caprolactona, glicéridos poliglicolizados tales como Gelucire®, y mezclas de los mismos. Sin embargo, también pueden ser útiles determinados vehículos anfífilos incluyendo aquellos vehículos dados a conocer en el presente documento que pueden ser anfífilos además de ser miscibles en agua.

Un vehículo preferido es un polietilenglicol (PEG), en particular un PEG que tiene un peso molecular promedio de al menos 1500, preferiblemente de al menos 3000, más preferiblemente de al menos 4000, especialmente de al menos 6000. Por ejemplo, el PEG puede tener un peso molecular promedio que oscila entre 1500 y 35000, entre 3000 y 35000, entre 3000 y 20000, entre 4000 y 20000, entre 3000 y 10000 o entre 4000 y 10000. El polietilenglicol puede mezclarse ventajosamente con uno o más de otros vehículos hidrófilos o miscibles en agua, por ejemplo un poloxámero, preferiblemente 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 razón 7:3.

Para los polietilenglicoles (PEG), el punto de fusión (punto de congelación o punto de fluidez) aumenta a medida que aumenta el peso molecular promedio. Por ejemplo, PEG 400 está en el intervalo de 4-8°C, PEG 600 está en el intervalo de 20-25°C, PEG 1500 está en el intervalo de 44-48°C, PEG 2000 es de aproximadamente 52°C, PEG 4000 es de aproximadamente 59°C, PEG 6000 es de aproximadamente 65°C y PEG 8000 es de aproximadamente 61°C.

Poloxámeros útiles (también designados copolímeros de bloque de polioxipropileno-polioxietileno) son por ejemplo poloxámero 188 (que tiene un peso molecular promedio de aproximadamente 8400 y un punto de fusión de aproximadamente 50-54°C), poloxámero 237, poloxámero 338 o poloxámero 407 u otros copolímeros de bloque de óxido de etileno y óxido de propileno tal como la serie Pluronic® y/o Tetronic®. Los copolímeros de bloque adecuados de la serie Pluronic® incluyen polímeros que tienen un peso molecular de aproximadamente 3.000 o más tal como, por ejemplo desde aproximadamente 4.000 hasta aproximadamente 20.000 y/o una viscosidad (Brookfield) de desde aproximadamente 200 hasta aproximadamente 4.000 cps tal como, por ejemplo, desde aproximadamente 250 hasta aproximadamente 3.000 cps. Los ejemplos adecuados incluyen Pluronic® F38, P65, P68LF, P75, F77, P84, P85, F88, F98, P103, P104, P105, F108, P123, F123, 10R8, 17R8, 25R5, 25R8, etc. Los copolímeros de bloque adecuados de la serie Tetronic® incluyen polímeros que tienen 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) de desde aproximadamente 500 hasta aproximadamente 45.000 cps tal como, por ejemplo, desde aproximadamente 600 hasta aproximadamente 40.000. Las viscosidades facilitadas anteriormente se determinan a 60°C para sustancias que son pastas a temperatura ambiente y a 77°C para sustancias que son sólidas a temperatura ambiente.

Otros vehículos hidrófilos o miscibles en agua útiles pueden ser polivinilpirrolidonas, copolímeros de polivinilo-poli(acetato de vinilo) (PVP-PVA), poli(alcohol vinílico) (PVA), polímeros polimetacrílicos (Eudragit RS; Eudragit RL, Eudragit NE, Eudragit E), derivados de celulosa incluyendo hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), hidroxipropilcelulosa (HPC), metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, hidroxietilcelulosa, pectinas, ciclodextrinas, galactomananos,

alginatos, carragenatos, gomas xantanas y mezclas de los mismos.

“Glicéridos poliglicolizados” designa una mezcla de mono, di y triglicéridos y mono y diésteres de polietilenglicol (PEG), preferiblemente de peso molecular de entre 200 y 600, cuando sea apropiado de glicerol libre y PEG libre, cuyo valor de HLB se ajusta por la longitud de la cadena de PEG, y cuyo punto de fusión se ajusta por la longitud de las cadenas de los ácidos grasos, del PEG y por el grado de saturación de las cadenas grasas, y por tanto del aceite de partida; ejemplos de tales mezclas son Gelucire®. Las composiciones de Gelucire® son materiales cerosos semisólidos inertes que son de carácter anfífilo y están disponibles con características físicas variables. Son de naturaleza tensioactiva y se dispersan o solubilizan en medios acuosos formando micelas, vesículas o glóbulos microscópicos. Se identifican por su punto de fusión/valor de HLB. El punto de fusión se expresa en grados Celsius y el HLB (equilibrio hidrófilo-lipófilo) es una escala numérica que se extiende desde 0 hasta aproximadamente 20. Los valores de HLB inferiores indican sustancias más lipófilas e hidrófilas, y los valores superiores indican sustancias más hidrófilas y lipófilas. Se determina la afinidad de un compuesto por agua o por sustancias oleosas y su valor de HLB se asigna experimentalmente. Puede elegirse uno o una mezcla de diferente grados de excipiente Gelucire® para lograr las características deseadas de punto de fusión y/o valor de HLB. Son mezclas de monoésteres, diésteres y/o triésteres de glicéridos de ácidos grasos de cadena larga (de C₁₂ a C₁₈), y (mono y/o di) ésteres de PEG de ácidos grasos de cadena larga (de C₁₂ a C₁₈) y pueden incluir PEG libre. Las composiciones de Gelucire® se describen generalmente como ésteres de ácidos grasos de glicerol y ésteres de PEG o como glicéridos poliglicolizados. Las composiciones de Gelucire® se caracterizan por un amplio intervalo de puntos de fusión de desde aproximadamente 33°C hasta aproximadamente 64°C y lo más comúnmente desde aproximadamente 35°C hasta aproximadamente 55°C, y por una variedad de valores de HLB de desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 14, lo más comúnmente desde aproximadamente 7 hasta aproximadamente 14. Por ejemplo, Gelucire® 50/13 designa un punto de fusión de aproximadamente 50°C y un valor de HLB de aproximadamente 13 con respecto a este grado de Gelucire®.

Ejemplos adicionales de sustancias útiles como vehículos son:

- 25 i) ácidos grasos polietoxilados tales como, por ejemplo mono o diésteres de polietilenglicol o mezclas de los mismos tal como, por ejemplo mono o diésteres de polietilenglicol con ácido láurico, ácido oleico, ácido esteárico, ácido mirístico, ácido ricinoleico, y el polietilenglicol puede seleccionarse 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,
- 30 ii) ésteres de ácidos grasos de polietilenglicol y glicerol, es decir ésteres como los mencionados anteriormente pero en forma de ésteres de glicerilo de los ácidos grasos individuales;
- 35 iii) ésteres de glicerol, propilenglicol, etilenglicol, PEG o sorbitol con por ejemplo aceites vegetales como por ejemplo aceite de ricino hidrogenado, aceite de almendras, aceite de palmiste, aceite de ricino, aceite de albaricoque, aceite de oliva, aceite de cacahuete, aceite de palmiste hidrogenado y similares,
- iv) ácidos grasos poliglicerizados como por ejemplo estearato de poliglicerol, oleato de poliglicerol, ricinoleato de poliglicerol, linoleato de poliglicerol,
- v) ésteres de ácidos grasos de propilenglicol tales como, por ejemplo monolaurato de propilenglicol, ricinoleato de propilenglicol y similares,
- 40 vi) mono y diglicéridos como por ejemplo monooleato de glicerilo, dioleato de glicerilo, mono y/o dioleato de glicerilo, caprilato de glicerilo, caprato de glicerilo, etc.;
- vii) esteroles y derivados de esteroles;
- viii) ésteres de ácidos grasos de polietilenglicol y sorbitano (ésteres de ácidos grasos de PEG-sorbitano) tales como ésteres de PEG con los diversos pesos moleculares indicados anteriormente, y las diversas series de Tween®;
- 45 ix) alquil éteres de polietilenglicol tales como, por ejemplo oleil éter de PEG y lauril éter de PEG;
- x) ésteres de azúcar como por ejemplo monopalmitato de sacarosa y monolaurato de sacarosa;
- xi) alquilfenoles de polietilenglicol como por ejemplo la serie Triton® X o N;
- xii) copolímeros de bloque de polioxitileno-polioxiopropileno tales como, por ejemplo, la serie Pluronic®, la serie 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;
- 50 xiii) ésteres de ácidos grasos de sorbitano como la serie Span® o la serie Ariacel® tales como, por ejemplo monolaurato de sorbitano, monopalmitato de sorbitano, monooleato de sorbitano, monoesterato de sorbitano etc.;

xiv) ésteres de ácidos grasos de alcoholes inferiores como por ejemplo oleato, miristato de isopropilo, palmitato de isopropilo, etc.;

xv) tensioactivos iónicos incluyendo tensioactivos catiónicos, aniónicos y zwitteriónicos tales como, por ejemplo sales de ácidos grasos, sales biliares, fosfolípidos, ésteres de ácido fosfórico, carboxilatos, sulfatos y sulfonatos, etc.

5 En un aspecto adicional, la presente invención se refiere a un método de preparación de una composición farmacéutica estable que comprende una dispersión sólida de tacrolimus en una mezcla de un vehículo y un agente estabilizante, en la que el pH es de desde 2,5 hasta 7 en la composición, tal como se mide tras volver a dispersar en agua, comprendiendo el método las etapas de i) disolver el agente estabilizante en el vehículo y ii) añadir o disolver tacrolimus a/en la mezcla de vehículos, y iii) ajustar opcionalmente el pH de la composición.

10 El documento WO 2005/020993 da a conocer formulaciones de tacrolimus que pueden ser útiles en combinación con el/los agente(s) estabilizante(s) dado(s) a conocer en el presente documento para producir una composición de tacrolimus estabilizada. Las composiciones farmacéuticas y las formas de dosificación que pueden optimizarse para proporcionar la composición estable según la invención también se ejemplifican en los ejemplos 1-16 del documento WO 2005/020993, que se incorpora al presente documento como referencia. Estas formulaciones y composiciones
15 ejemplificadas pueden optimizarse adicionalmente añadiendo los excipientes estabilizantes según la presente invención y tal como se da a conocer en el presente documento con el fin de prevenir la formación de los productos de degradación tal como se ha descrito.

La invención se refiere además a una forma de dosificación oral de tacrolimus donde se disminuye la formación del producto de degradación 8-epitacrolimus por la presencia de un agente estabilizante. El agente estabilizante es preferiblemente un ácido orgánico. Un ácido orgánico preferido es ácido tartárico. La forma de dosificación oral es preferiblemente una forma de dosificación sólida tal como comprimidos, cápsulas, sobres y otras formas de dosificación aplicadas convencionalmente para administrar fármacos a pacientes que los necesiten.

La invención abarca cualquier combinación de los elementos descritos anteriormente en todas las posibles variaciones de los mismos a menos que se indique otra cosa en el presente documento o que el contexto lo contradiga claramente de otro modo.

Lista de realizaciones:

1. Una composición farmacéutica que comprende una dispersión sólida de tacrolimus en una mezcla de un vehículo y un agente estabilizante que puede proporcionar un pH por debajo de 7 en la composición.
2. Una composición según la realización 1, en la que el pH está en el intervalo de 2,5-4,0.
- 30 3. Una composición según la realización 1, en la que el pH está en el intervalo de 3,0-3,5.
4. Una composición según la realización 1, en la que el agente estabilizante se selecciona del grupo que consiste en ácidos inorgánicos, bases inorgánicas, sales inorgánicas, ácidos orgánicos, bases orgánicas y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.
5. Una composición según la realización 1, en la que el agente estabilizante es un compuesto quelante.
- 35 6. Una composición según la realización 1, en la que el agente estabilizante es un ácido orgánico seleccionado de ácidos mono, di, oligo y policarboxílicos.
7. Una composición según la realización 3, en la que el ácido orgánico se selecciona del grupo que consiste en ácido succínico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido acrílico, ácido benzoico, ácido málico, ácido maleico y ácido sórbico.
- 40 8. Una composición según la realización 7, en la que el ácido orgánico se selecciona del grupo que consiste en ácido oxálico, ácido tartárico y ácido cítrico.
9. Una composición según la realización 8, en la que el ácido tartárico está presente en una concentración de menos del 5% p/p, o menos del 3% p/p, o menos del 2% p/p, o menos del 1% p/p, o menos del 0,8% p/p, o menos del 0,6% p/p, o al menos el 0,05% p/p, o al menos el 0,1% p/p, o al menos el 0,2% p/p, basado en la cantidad total de tacrolimus y vehículo y agente estabilizante.
- 45 10. Una composición según la realización 1, en la que el vehículo comprende un polímero hidrófilo, anfífilo o miscible en agua.
11. Una composición según la realización 1, en la que el vehículo es una mezcla de un polietilenglicol y un poloxámero.
- 50 12. Una forma de dosificación oral que comprende la composición farmacéutica según cualquiera de las realizaciones anteriores.

13. Una forma de dosificación según la realización 1 que comprende 8-epitacrolimus en una cantidad de menos del 0,5% p/p.
14. Una forma de dosificación según la realización 1 que comprende un producto de degradación de anhidrato de tacrolimus en una cantidad de menos del 0,5% p/p.
- 5 15. Un método para reducir la concentración de productos de degradación de tacrolimus en una composición farmacéutica que comprende tacrolimus como principio activo, en el que un agente estabilizante se incorpora en la composición.
16. Una composición farmacéutica que comprende una dispersión de tacrolimus en un vehículo, en la que el vehículo incluye ácido tartárico.
- 10 17. La composición farmacéutica de la realización 16, en la que la composición comprende desde aproximadamente el 0,5 hasta aproximadamente el 5% de tacrolimus, basado en el peso total al 100% de la composición.
18. La composición farmacéutica de la realización 16, en la que la composición comprende desde aproximadamente el 1 hasta aproximadamente el 4% de tacrolimus, basado en el peso total al 100% de la composición.
- 15 19. Una composición farmacéutica que comprende una dispersión sólida de tacrolimus en una mezcla de un vehículo y un agente estabilizante que puede proporcionar un pH por debajo de 7 en la composición, en la que la composición farmacéutica contiene el 8-epitacrolimus, y el 8-epitacrolimus está presente a una concentración por debajo del 0,2% en peso.
20. La composición farmacéutica de la realización 19, en la que la dispersión sólida está sustancialmente libre de disolvente orgánico.
- 20 21. Una composición farmacéutica que comprende una dispersión de tacrolimus, en la que la composición comprende menos del 0,5% del 8-epitacrolimus tras 12 semanas de almacenamiento a 25°C al 60% de humedad relativa.
22. Una composición farmacéutica que comprende una dispersión de tacrolimus, en la que la composición comprende menos del 0,5% del 8-epitacrolimus tras 10 meses de almacenamiento a 25°C al 60% de humedad relativa.
- 25 23. Una composición farmacéutica que comprende una dispersión de tacrolimus, en la que la composición comprende menos del 0,5% del 8-epitacrolimus tras 3 semanas de almacenamiento a 40°C al 75% de humedad relativa.
24. Una composición farmacéutica que comprende una dispersión de tacrolimus, en la que la composición comprende menos del 0,5% del 8-epitacrolimus tras 19 semanas de almacenamiento a 40°C al 75% de humedad relativa.
- 30 25. Una composición farmacéutica que comprende una dispersión sólida de tacrolimus en una mezcla de un vehículo y un agente estabilizante, en la que la composición contiene (a) no más del 0,5% más de 8-epitacrolimus tras el almacenamiento a 40°C al 75% de humedad relativa durante 5 semanas en comparación con la composición farmacéutica antes del almacenamiento, o (b) no más del 0,2% más de 8-epitacrolimus tras el almacenamiento a 25°C al 60% de humedad relativa durante 5 semanas en comparación con la composición farmacéutica antes del almacenamiento.
- 35 26. Una composición farmacéutica estabilizada que comprende una dispersión sólida de tacrolimus, en la que la composición contiene (a) no más del 0,5% del 8-epitacrolimus, (b) no más del 0,5% del dieno de tacrolimus, (c) no más del 0,5% del dieno de C4-epímero de tacrolimus, y/o (d) no más del 0,5% del regioisómero A de tacrolimus, tras el almacenamiento a 25°C al 60% de humedad relativa durante 5 semanas.
- 40 27. Una composición farmacéutica estabilizada que comprende una dispersión sólida de tacrolimus, en la que la composición contiene (a) no más del 0,5% del 8-epitacrolimus, (b) no más del 0,5% del dieno de tacrolimus, (c) no más del 0,5% del dieno de C4-epímero de tacrolimus, y/o (d) no más del 0,5% del regioisómero A de tacrolimus, tras el almacenamiento a 40°C al 75% de humedad relativa durante 5 semanas.
- 45 28. Una composición farmacéutica que comprende tacrolimus y desde aproximadamente el 0,05 hasta aproximadamente el 0,6% en peso de ácido tartárico.
29. Una composición farmacéutica que comprende tacrolimus y ácido tartárico a una razón en peso de aproximadamente 19:0,5 a aproximadamente 20:6.

50 *Materiales y métodos*

Materiales

Tacrolimus (suministrado por Eurotrade)

Lactosa monohidratada de malla de 200 (de DMV)

Polietilenglicol 6000, Pluracol® E6000 (de BASF)

Poloxámero 188, Pluronic® F-68 (de BASF)

5 Estearato de magnesio

Croscarmelosa sódica, Ac-Di-Sol® (de FMC)

Microtalco

HPMC, es decir hipromelosa vendida por ShinEtsu con el nombre comercial Metolose 90SH (tipo 2910, 2208), Metolose 60SH (tipo 2910) en diversos grados de polimerización (viscosidad 3-100.000 cP).

10 Perlas de resina, AG 501X8 de malla de 20-50, calidad para biotecnología

Los comprimidos, cápsulas o gránulos podían tener recubrimiento entérico con diferente tipos de polímeros tales como acetato-succinato de hidroxipropil-metilcelulosa (Aqoat), acetato-ftalato de celulosa CAP, ftalato de hidroxipropil-metilcelulosa HPMCP o copolímeros de ácido metacrílico tales como Eudragit L30D, Eudragit 100/S, Eudragit 100/L.

15 Las cápsulas de gelatina duras Prograf®, fabricadas por Fujisawa Ireland Ltd, están compuestas por:

Componentes	mg
Tacrolimus, anhid.	1,0
Gelatina	6,9
Hipromelosa	1,0
Lactosa monohidratada	24,7
Estearato de magnesio	0,3
Shellac	c.s.
Lecitina de soja	c.s.
Óxido de hierro rojo (E172)	c.s.
Dióxido de titanio (E171)	c.s.
Dimeticona (E900)	c.s.

Métodos

Pruebas de disolución *in vitro* y medición de pH

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

20 Prueba 1 - disolución:

Prueba de disolución *in vitro* según el método A de la USP, artículos de liberación retardada (método de paletas de la USP; velocidad de rotación: 50 rpm; 37°C; tras 2 horas en medio ácido, el medio se cambia a tampón fosfato pH 6,8.).

Prueba 2 - disolución:

25 Prueba de disolución *in vitro* en medio de disolución acuosa ajustado a pH 4,5 (900 ml de agua) con HPC (hidroxipropilcelulosa) al 0,005% ajustada a pH 4,5; 37°C; método de paletas de la USP; velocidad de rotación: 50 rpm).

Medición de pH:

30 Se dispersan 300 mg de la composición de tacrolimus de la invención en 5 ml de agua. Se usa un pH-metro convencional para la medición del pH en la dispersión.

Los siguientes ejemplos sirven para el fin de ilustrar la invención y no pretenden limitar el alcance de la presente invención.

EJEMPLO 1

Composiciones de tacrolimus

35 A. Composición de tacrolimus A (comprimidos de tacrolimus)

(dada a conocer en el ejemplo 2 de los documentos WO2005/020993 y WO 2005/020994)

Componentes	%	mg
Tacrolimus monohidratado	1,98	2,00
Lactosa monohidratada	40,50	40,91
Polietilenglicol 6000 (PEG 6000)	33,26	33,60
Poloxámero 188	14,40	14,40
Estearato de magnesio	0,50	0,51
Talco	4,50	4,55
Croscarmelosa sódica	5,00	5,05
Total	100,00	101,01

5 Se disolvió el tacrolimus en PEG 6000 a una temperatura por encima de 80°C. Se añadió poloxámero 188 y se calentó la disolución hasta una temperatura por encima de 80°C. Usando la unidad de alimentación Phast FS1.7, se pulverizó la disolución sobre 200 g de lactosa monohidratada en un lecho fluido Phast FB100. Se hizo pasar el granulado resultante a través de un tamiz Comill, n.º 1397, 4500 rpm, y se combinó con croscarmelosa sódica durante 3 minutos en una mezcladora Turbula.

Se tamizaron el estearato de magnesio y el talco a través de un tamiz n.º 300 y se mezclaron en una mezcladora Turbula durante 3 min. Se mezcló el granulado con el estearato de magnesio:talco (1:9) durante 0,5 minutos en una mezcladora Turbula.

10 Se comprimió la mezcla resultante dando lugar a comprimidos de 6 mm de 2 mg de principio activo (comprimido de 100 mg) con forma cónica compuesta.

Tiempo de disgregación medio: 7 minutos. Dureza: 65 N

B. Composición de tacrolimus B (comprimidos de liberación sostenida de tacrolimus):

Componentes	mg
Tacrolimus monohidratado	2,04
Lactosa monohidratada	41,70
Polietilenglicol 6000 (PEG 6000)	34,30
HPMC (tipo 2208; 15.000 cP)	63,00
Poloxámero 188	14,70
Estearato de magnesio	1,58

15 Se disolvió el tacrolimus en PEG 6000 y poloxámero 188 a una temperatura por encima de 75°C. Usando la unidad de alimentación Phast FS1.7, se pulverizó la disolución sobre 200 g de lactosa monohidratada en un lecho fluido Phast FB100. Se tamizó el granulado resultante a través de malla de 710, y se combinó con HPMC durante 3 minutos en una mezcladora Turbula, seguido por mezclado con el estearato de magnesio durante 0,5 minutos en una mezcladora Turbula.

20 Se comprimió la mezcla resultante dando lugar a comprimidos (comprimidos de 157 mg) con forma cónica compuesta, teniendo cada comprimido 2 mg de principio activo. Dureza: 65 N.

EJEMPLO 2

Estabilidad de la composición de tacrolimus A del ejemplo 1

25 Se almacenó la composición de tacrolimus A del ejemplo 1 (comprimidos de 2 mg de tacrolimus) a 30°C/65% de HR (humedad relativa). En determinados puntos de tiempo (inicio; 1 mes; 2 meses; 3 meses; 6 meses), se sometió la composición, en forma de comprimidos de 2 mg, a una prueba de estabilidad, es decir se analizó cuantitativamente mediante un método de ensayo de HPLC convencional para tacrolimus y el principal producto de degradación C8-epímero (8-epitacrolimus). Los resultados mostrados en la tabla a continuación demuestran una degradación pronunciada de tacrolimus a lo largo del tiempo y una presencia significativa del producto de degradación C8-epímero medido como porcentaje del área de pico total (HPLC).

	Punto de tiempo (meses) para prueba de estabilidad				
	0 meses	1 mes	2 meses	3 meses	6 meses
Tacrolimus (mg)	2,13	1,97	2,02	1,82	1,48
C8-epímero (% de área de pico total)	4,8	8,5	11,1	11,6	13,0

30 EJEMPLO 3

Composiciones de tacrolimus que incluyen un agente estabilizante (quelante de metal)

Se modificó la composición de tacrolimus B del ejemplo 1 mediante la adición de un agente estabilizante.

El vehículo de la composición B es una mezcla de PEG 6000 y poloxámero 188.

Se identificaron agentes estabilizantes útiles y se evaluaron sometiendo a prueba su capacidad para disociarse y disolverse en el vehículo fundido de la composición de tacrolimus B del ejemplo 1, es decir se mezcló el 0,5% p/p de cada sustancia (agente), calculado en peso del sistema de vehículo total, con PEG/Poloxámero a 80°C, véase la tabla siguiente:

5

<i>Agente estabilizante (sustancia)</i>	<i>Estado físico en vehículo</i>
Ácido D-glucurónico	No disuelto
Ácido etilendiaminotetraacético (EDTA)	No disuelto
EDTA, Na ₃	No disuelto
EDTA, Na ₄ , 2H ₂ O	No disuelto
EDTA, NH ₄ , H ₂ O	No disuelto
EDTA, Ca, Na ₂	No disuelto
Ácido tartárico	Disuelto
Ácido tartárico, K	No disuelto
Ácido tartárico, K ₂ , 1/2H ₂ O	No disuelto
Ácido tartárico, (NH ₄) ₂	No disuelto
Ácido cítrico, H ₂ O	Disuelto
Ácido cítrico, Na	No disuelto
Ácido cítrico, Na ₃	No disuelto
Ácido cítrico, (NH ₄) ₂	No disuelto
Ácido cítrico, (NH ₄) ₃	No disuelto
Ácido oxálico, 2H ₂ O	Disuelto
Ácido oxálico, Ca, xH ₂ O	No disuelto
Ácido trietilenaminopentaacético, Ca, Na ₃ , H ₂ O	No disuelto
8-hidroxiquinolina al 0,005%, 1/2SO ₄ , 1/2H ₂ O	No disuelto

De los agentes estabilizantes sometidos a prueba, sólo el ácido cítrico, el ácido tartárico y el ácido oxálico se disuelven en la mezcla de vehículos. De manera notable, pese a la capacidad para disolverse en la mezcla de vehículos usada, estos agentes estabilizantes (quelantes) se recrystalizan todos ellos parcial o completamente cuando se incorporan en la composición B (se añaden al vehículo durante la fabricación de la composición B según el ejemplo 1).

10

En un primer experimento, se investigó el uso de ácido cítrico como agente estabilizante mediante la preparación de dos composiciones de muestra (Cítrica n.º 1 y Cítrica n.º 2) preparadas según el ejemplo 1 (composición B) y la disolución del 0,05% p/p y el 0,5% p/p de ácido cítrico, respectivamente, en el vehículo fundido. Se almacenaron las composiciones de muestra a 40°C, 75% de HR (humedad relativa), y se sometieron a ensayo las muestras para determinar el producto de degradación C8-epímero (8-epitacrolimus) usando HPLC cuantitativa convencional tras 0, 5 y 16 semanas, véanse los resultados en la tabla a continuación.

15

Composición de muestra	8-epitacrolimus (porcentaje del área de pico total)		
	0 semanas	5 semanas	16 semanas
Cítrica n.º 1 (0,05% p/p)	5,30	8,77	11,64
Cítrica n.º 2 (0,5% p/p)	2,20	3,14	3,85

A partir de los resultados es evidente que la formación del producto de degradación 8-epitacrolimus es considerablemente superior en la composición que contiene una cantidad baja (0,05% p/p) de ácido cítrico.

En un segundo experimento, se investigó el uso de ácido cítrico, ácido tartárico y ácido oxálico, respectivamente, como agente estabilizante en la composición B del ejemplo 1. Se prepararon las tres composiciones de muestra (Cítrica n.º 3, Oxálica n.º 4, Tartárica n.º 5) según el ejemplo 1 (composición B) y disolviendo el 0,5% p/p del agente estabilizante en el vehículo fundido. Se almacenaron las composiciones de muestra a 25°C/60% de HR así como a 40°C/75% de HR, y se sometieron a ensayo las muestras para determinar el producto de degradación C8-epímero (8-epitacrolimus) usando HPLC cuantitativa tras 0, 5 y 12 semanas, véanse los resultados en la tabla a continuación.

20

Como comparación, es decir para investigar si la desionización de la mezcla de vehículos antes de la preparación de la composición B aumentaba la estabilidad de la composición, se preparó una composición de muestra (Desionizada n.º 6) sin agente estabilizante pero usando vehículo desionizado según el ejemplo 1 (composición B). En la fabricación de vehículos, se producirán inevitablemente trazas de, por ejemplo, iones metálicos en el vehículo debido al uso de equipo y excipientes que contienen iones metálicos.

25

Se desionizó el vehículo tal como sigue: se pesaron 5 g de perlas de resina mixtas por cada 100 g de vehículo. Se fundieron PEG 6000 y poloxámero 188 a 70°C mientras se agitaba. Entonces se añadió la resina al vehículo y continuó la agitación durante 1 hora. Con el fin de retirar la resina, se filtró el vehículo a través de una malla de 710 y el vehículo desionizado estuvo listo para usarse. Se sometió la composición de muestra Desionizada n.º 6 a las

30

mismas pruebas de estabilidad que las composiciones de muestra n.º 3, n.º 4 y n.º 5.

Composición de muestra n.º		8-epitacrolimus (porcentaje del área de pico total)		
		0 semanas	5 semanas	12 semanas
Cítrica n.º 3 (0,5% p/p)	25°C/60% de HR	0,04	0,51	0,98
	40°C/75% de HR	0,04	1,67	2,56
Oxálica n.º 4 (0,5% p/p)	25°C/60% de HR	0,10	0,22	n.d.
	40°C/75% de HR	0,10	0,45	1,01
Tartárica n.º 5 (0,5% p/p)	25°C/60% de HR	0,02	0,10	0,23
	40°C/75% de HR	0,02	0,42	0,80
Desionizada n.º 6 (comp.)	25°C/60% de HR	0,85	6,76	10,36
	40°C/75% de HR	0,85	11,43	16,35

Estos resultados muestran que, en todas las formulaciones, la degradación es más pronunciada a temperatura/humedad relativa elevadas. Además, la degradación en la composición de muestra de comparación n.º 6 sin agente estabilizante es significativamente superior que en las composiciones de muestra que incluyen un agente estabilizante.

En conclusión, se ha demostrado que el uso del 0,5% p/p de ácido cítrico en la composición de tacrolimus B de ejemplo no mejora notablemente la estabilidad de tacrolimus en comparación con el uso de una cantidad inferior de ácido cítrico (0,05% p/p). Sin embargo, se obtiene un efecto estabilizante significativamente mejor mediante los agentes estabilizantes (ambos son quelantes de metal) ácido tartárico y ácido oxálico, cada uno en una concentración del 0,5% p/p.

Experimentos adicionales llevados a cabo de la misma manera ha demostrado sorprendentemente que el uso de ácido tartárico en una concentración en el intervalo del 0,10 al 0,60% p/p disminuyó eficazmente la formación de 8-epitacrolimus porque la degradación fue más pronunciada cuando se usaron concentraciones inferiores y superiores, respectivamente. Sin embargo, la formación cuantitativa de otro producto de degradación con un tiempo de retención de 21,5 min aumentó con la concentración creciente de ácido tartárico de manera lineal y con lo que parece ser un valor umbral correspondiente a un porcentaje de ácido tartárico del 0,10% p/p al 0,20% p/p. Se observó adicionalmente otro producto de degradación con un tiempo de retención de 4,4 min, especialmente a concentraciones bajas (0,01% p/p) y altas (0,60% p/p) de ácido tartárico.

EJEMPLO 4

Adición de agente estabilizante en el procedimiento de fabricación

Se prepararon dos composiciones de muestra n.º 1 y n.º 2, siendo la diferencia la etapa de procedimiento que incorpora el agente estabilizante, es decir o bien antes o bien después de la adición de tacrolimus al vehículo:

Composición de muestra n.º 1 (añadiendo ácido tartárico y luego tacrolimus): se fundieron 14 g de PEG 6000 y 6 g de poloxámero 188, se agitó, se transfirió a una placa de Petri, se enfrió y se trituró (mezcla de vehículos). Se mezclaron 4 g de la mezcla de vehículos con 6 mg de ácido tartárico, se calentó la mezcla resultante a 75°C con agitación durante 15 min. Después se añadieron 160 mg de tacrolimus y continuó la agitación durante 2 horas a 75°C. Se sometió a ensayo la cantidad de C8-epímero (8-epitacrolimus) en la composición de muestra n.º 1 usando HPLC cuantitativa convencional en el día de fabricación (día cero) hasta el 0,04% del área de pico total.

Composición de muestra n.º 2 (añadiendo tacrolimus y luego ácido tartárico): se preparó de la misma manera que la composición de muestra n.º 1 excepto por la adición del ácido tartárico, que se añadió tras la adición de 160 mg de tacrolimus (se invirtieron las etapas de adición). Se sometió a ensayo la cantidad de C8-epímero (8-epitacrolimus) en la composición de muestra n.º 1 usando HPLC cuantitativa convencional en el día de fabricación (día cero) hasta el 1,33% del área de pico total.

En conclusión, se demuestra que es importante estabilizar la composición de tacrolimus con ácido tartárico (que es un quelante así como un ácido) también en las etapas de procedimiento de fabricación.

EJEMPLO 5

Agentes estabilizantes para su uso en composiciones de tacrolimus

El fin de este experimento fue investigar el uso de ácidos orgánicos e inorgánicos como agentes estabilizantes en composiciones de tacrolimus dispersadas en un vehículo de PEG 6000/poloxámero.

Se prepararon cuatro composiciones de muestra (n.º 1, n.º 2, n.º 3 y n.º 4) fundiendo juntos 14 g de PEG 6000 y 6 g de poloxámero 188, agitando, transfiriendo la mezcla a una placa de Petri, enfriando y triturando. Se mezclaron 4 g de la mezcla de vehículos con una cantidad de agente estabilizante según la tabla a continuación, se calentó la mezcla y se agitó a 75°C durante 15 min. Entonces se añadieron 160 mg de tacrolimus con agitación, que continuó durante 2 horas a 75°C. Se midió el pH de la composición de muestra. Se almacenaron las composiciones de

muestra a 40°C/75% de HR, y se sometieron a ensayo las muestras para determinar el producto de degradación C8-epímero (8-epitacrolimus) usando HPLC cuantitativa convencional tras 0 y 7 días, véanse los resultados en la tabla a continuación.

Composición de muestra n.º	Agente estabilizante	pH	C8-epímero (% del pico total)	
			0 días	7 días
n.º 1	Ninguno	7,0	2,57	3,20
n.º 2	Ácido tartárico, 6 mg	3,5	0,04	0,06
n.º 3	Ácido acético, 150 µl	3,2	1,02	1,70
n.º 4	1% de H ₂ SO ₄ /2-propanol, 300 µl	3,0	3,18	3,53

5 El resultado demuestra claramente la superioridad del ácido tartárico a pH 3,5 como agente estabilizante en comparación con los ácidos inorgánicos sometidos a prueba. A diferencia de los ácidos inorgánicos, el ácido tartárico tiene un efecto quelante. Se contempla que se prefiera una agente estabilizante quelante con el fin de prevenir o reducir la formación del producto de degradación de tacrolimus C8-epímero. Es evidente a partir de los datos, que no hay efecto estabilizante en el mantenimiento de un pH bajo como tal; es necesario un agente estabilizante, preferiblemente con efecto quelante.

10 EJEMPLO 6

Agentes estabilizantes para su uso en composiciones de tacrolimus - usando la misma concentración molar

Se investigó el uso de ácidos orgánicos con efecto quelante como agentes estabilizantes en la composición de la invención usando los ácidos en la misma concentración molar:

	pKa:	PM g/mol	
Ácido tartárico	2,98	150,09°	
Ácido cítrico	3,13	210,14	monohidratado
Ácido oxálico	1,27/4,28	126,07	Deshidratado

15 Se prepararon cuatro composiciones de muestra (n.º 1 de Comparación, n.º 2 Tartárica, n.º 3 Cítrica y n.º 4 Oxálica) de la misma manera que se describió en el ejemplo 5. Se almacenaron las composiciones de muestra a 40°C/75% de HR, y se sometieron a ensayo las muestras para determinar el producto de degradación C8-epímero (8-epitacrolimus) usando HPLC cuantitativa convencional tras 0, 10 y 30 días, véanse los resultados en la tabla a continuación.

Composición de muestra n.º	Agente estabilizante	pH	C8-epímero (% del pico total)		
			0 días	10 días	30 días
n.º 1 de Comparación	Ninguno	7,0	2,06	11,94	23,74
n.º 2 Tartárica	Ácido tartárico, 6 mg	3,5	0,05	0,62	1,55
n.º 3 Cítrica	Ácido cítrico, 8,4 mg	3,2	0,05	0,58	1,23
n.º 4 Oxálica	Ácido oxálico, 5,04 mg	3,4	0,04	0,45	0,80

20 Este experimento muestra que el efecto estabilizante del ácido cítrico (pH 3,2) y el ácido oxálico (pH 3,4) era superior al del ácido tartárico (pH 3,5). Sin embargo, el ácido oxálico convencionalmente es menos útil en las composiciones farmacéuticas por motivos regulatorios.

EJEMPLO 7

Ácido tartárico como agente estabilizante en composiciones de tacrolimus - efecto del pH

25 Se investigó el impacto del pH sobre el efecto estabilizante y quelante del ácido tartárico en una composición de tacrolimus de la invención mediante la preparación de siete composiciones de muestra que comprendían la misma cantidad de ácido tartárico (efecto quelante) pero ajustadas a diferente pH con ácido fórmico o trometamol.

30 Se prepararon siete composiciones de muestra (n.º 1 pH 3,6, n.º 2 pH 2,2, n.º 3 pH 4,9, n.º 4 pH 5,8, n.º 5 pH 7,1, n.º 6 pH 7,6 y n.º 7 pH 8,0) de la misma manera que se describió en el ejemplo 5. A cada composición de muestra, excepto la n.º 2, se le añadieron 150 µl de una disolución que contenía 300 mg de ácido tartárico en 10 ml de 2-propanol y un volumen de una disolución de 120,49 mg de trometamol en 10 ml de metanol tal como se enumera en la tabla a continuación. A la muestra n.º 2 se le añadieron 6,012 mg de ácido tartárico y 400 µl de ácido fórmico. Se almacenaron las composiciones de muestra a 40°C/75% de HR, y se sometieron a ensayo las muestras para determinar el producto de degradación C8-epímero (8-epitacrolimus) usando HPLC cuantitativa convencional tras 0 y 14 días, véanse los resultados en la tabla a continuación.

Composición de muestra n.º	de	Agente estabilizante	Ajuste de pH Disolución de	C8-epímero (% del pico total)	
				0 días	14 días

		trometamol añadida (μ l)		
n.º 1 pH 3,6	Ácido tartárico	Ninguna	0,05	0,38
n.º 3 pH 4,9	Ácido tartárico	500	0,25	2,77
n.º 4 pH 5,8	Ácido tartárico	580	0,44	3,75
n.º 5 pH 7,1	Ácido tartárico	670	0,70	5,16
n.º 6 pH 7,6	Ácido tartárico	750	0,89	5,99
n.º 7 pH 8,0	Ácido tartárico	830	1,18	6,77

Las composiciones de muestra n.º 1 y n.º 2 eran muestras que se sometieron a ensayo para determinar tacrolimus usando HPLC cuantitativa convencional tras 0, 11 y 30 días, véanse los resultados en la tabla a continuación.

Composición de muestra n.º	Agente estabilizante	Ajuste de pH Ácido fórmico añadido (μ l)	C8-epímero (% del pico total)		
			0 días	11 días	30 días
n.º 1 pH 3,6	Ácido tartárico	Ninguno	97,83	93,70	92,03
n.º 3 pH 2,2	Ácido tartárico	400	83,32	22,59	10,25

Los resultados demuestran que el pH importa: A pH 2,2 en la composición de tacrolimus, hay una degradación inmediata de tacrolimus, y tras 30 días casi todo el tacrolimus se ha degradado. A pH de 4,9 hasta 8,0 se demuestra que incluso un pequeño aumento de pH tiene un efecto significativo sobre la estabilidad de tacrolimus.

5

EJEMPLO 8

Ácido tartárico como agente estabilizante en composiciones de tacrolimus - óptimo de concentración

Se prepararon cinco composiciones de muestra tal como se describe en el ejemplo 3 usando la composición de tacrolimus B del ejemplo 1 (composición de comprimido de tacrolimus de 2 mg) y con la adición de ácido tartárico como agente estabilizante en la cantidad enumerada en la tabla a continuación (% p/p calculado en peso de la cantidad total de vehículo). Se almacenaron las composiciones de muestra en botellas de HDPE con desecante de gel de sílice a 25°C/60% de HR durante hasta 10 meses, y se sometieron a ensayo las muestras para determinar el producto de degradación C8-epímero (8-epitacrolimus) usando HPLC cuantitativa convencional tras el periodo de tiempo enumerado en la tabla a continuación.

10

Conc. de ácido tartárico	C8-epímero (% del pico total) medido tras almacenamiento durante (tiempo en meses)										
	0	1	1,5	2	3	5	6	7	8	9	10
0,05% p/p	-	0,05			0,23	0,35		0,53			
0,10% p/p	-	-			0,07	0,07		0,14			
0,15% p/p	0,05	0,08	0,04		0,06				0,19	0,15	0,19
0,20% p/p	-	-		0,07		0,11					
0,50% p/p	0,04			0,14	0,22		0,30			0,23	1,43

Los resultados demuestran el efecto estabilizante del ácido tartárico en el intervalo de concentración de desde el 0,05% p/p hasta el 0,50% p/p, que proporciona estabilidad a largo plazo. Los datos sugieren que, en particular, el intervalo de concentración de desde el 0,10 hasta el 0,20% p/p de ácido tartárico tiene el mayor efecto estabilizante sobre una composición de tacrolimus.

EJEMPLO 9

Ácido tartárico como agente estabilizante para composiciones de tacrolimus usando diferentes vehículos

En este experimento, se investigó el uso de agente estabilizante (0,5% p/p de ácido tartárico, calculado en peso de la composición de vehículo total) en una composición del 5% p/p de tacrolimus en un vehículo tal como se enumera en la tabla a continuación.

Se usaron 11 sistemas de vehículo diferentes, y para cada sistema de vehículo se preparó una composición de muestra del 5% p/p de tacrolimus dispersada o disuelta en el sistema de vehículo (composición de referencia) y una composición de muestra del 5% w/w de tacrolimus dispersada o disuelta en el sistema de vehículo que incluía el 0,5% p/p de ácido tartárico como agente estabilizante (composición de la invención). Se almacenó cada composición de muestra a 40°C/75% de HR, y se sometieron a ensayo las muestras para determinar el producto de degradación C8-epímero (8-epitacrolimus) usando HPLC cuantitativa convencional tras 7 días en lo que se refiere al porcentaje de pico total. Para cada sistema de vehículo, el resultado en la tabla a continuación se facilita como la cantidad de C8-epímero en la composición de referencia en relación con la cantidad de C8-epímero en la composición de la invención.

30

ES 2 591 352 T3

Vehículo (nombre comercial)	Nombre(s) de vehículo	Cantidad relativa de C8-epímero
Acconon MC-8	Macroglicéridos de caprilcaproílo Glicéridos caprílicos/cápricos de PEG-8	2,94
Acconon S-35	Ésteres de glicerol de aceite de soja etoxilado Glicéridos de soja de PEG-35	9,50
Brij 700 P	Estearil éter de polioxietileno 100 Estearil éter de PEG-100	510,04
Captex 200	Dicaprilato/dicaprato de propilenglicol	4,53
Cremophor A 25	Cetoestearil éter de macrogol	320,83
Cremophor ELP	Aceite de ricino de polioxilo 35, ricinoleato de glicerol de macrogol	12,21
Grindsted PGMS SPV	Éster de propilenglicol	5,70
Labrafil M1944 CS	Macroglicéridos de oleoílo, Polioxilglicéridos de oleoílo	7,80
LipoPEG 6000 DS	Diestearato de PEG-150	35,72
MethoxyPEG 5000	Metoxipolietilenglicol 5000	54,90
PEG-dimethylether	Dimetil éter de PEG	2,09

Los resultados demuestran la capacidad del ácido tartárico para aumentar la estabilidad de una composición de tacrolimus dispersada o disuelta en una amplia variedad de vehículos y polímeros de vehículo.

Todas las publicaciones, patentes y solicitudes de patente citadas en el presente documento se incorporan al presente documento como referencia.

REIVINDICACIONES

1. Composición farmacéutica que comprende una dispersión sólida de tacrolimus en una mezcla de un vehículo que comprende una mezcla de un polietilenglicol y un poloxámero y un agente estabilizante que puede proporcionar un pH en la composición en el intervalo de 3,0-3,6, en la que el agente estabilizante es ácido tartárico.
2. Composición según la reivindicación 1 que comprende desde el 0,5 hasta el 5% en peso de tacrolimus, basado en el peso total de la composición.
3. Composición según la reivindicación 1 ó 2, en la que la composición comprende menos del 0,5% en peso de 8-epitacrolimus tras 12 semanas de almacenamiento a 25°C y 60% de humedad relativa.
4. Composición según la reivindicación 1 ó 2, en la que la composición comprende menos del 0,5% en peso de 8-epitacrolimus tras 10 meses de almacenamiento a 25°C y 60% de humedad relativa.
5. Composición según la reivindicación 1 ó 2, en la que la composición comprende menos del 0,5% en peso de 8-epitacrolimus tras 3 semanas de almacenamiento a 40°C y 75% de humedad relativa.
6. Composición según la reivindicación 1 ó 2, en la que la composición comprende menos del 0,5% en peso de 8-epitacrolimus tras 19 semanas de almacenamiento a 40°C y 75% de humedad relativa.
7. Composición según la reivindicación 1 ó 2 que comprende ácido tartárico en una concentración de menos del 5% p/p, o menos del 3% p/p, o menos del 2% p/p, o menos del 1% p/p, o menos del 0,8% p/p.
8. Composición según la reivindicación 1 ó 2 que comprende desde el 0,05 hasta el 0,6% en peso de ácido tartárico.
9. Composición según la reivindicación 1 ó 2 que comprende desde el 0,1 hasta el 0,3%, o desde el 0,1 hasta el 0,2%, en peso de ácido tartárico.
10. Composición según la reivindicación 1 ó 2 que comprende el 0,15% en peso de ácido tartárico.
11. Composición según la reivindicación 1 ó 2 que comprende tacrolimus y ácido tartárico a una razón en peso de desde 19:0,5 hasta 20:6.
12. Composición según la reivindicación 1 ó 2, en la que la mezcla de un polietilenglicol y un poloxámero está en una proporción, en una base peso/peso, de entre 2:1 y 3:1.
13. Composición según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la composición está esencialmente libre de disolvente orgánico.
14. Forma de dosificación oral que comprende la composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1-13.
15. Forma de dosificación oral según la reivindicación 14 que es un comprimido o una cápsula.