

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 634 153**

51 Int. Cl.:

A61K 9/16	(2006.01)
A61K 9/20	(2006.01)
A61K 9/28	(2006.01)
A61K 9/48	(2006.01)
A61K 47/10	(2007.01)
A61K 31/436	(2006.01)
A61K 9/00	(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **30.05.2008 PCT/DK2008/050130**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **04.12.2008 WO08145143**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.05.2008 E 08748829 (2)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.04.2017 EP 2167033**

54 Título: **Forma de dosificación oral de una vez al día que comprende tacrolimus**

30 Prioridad:

30.05.2007 DK 200700783
07.11.2007 DK 200701573

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
26.09.2017

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

HOLM, PER;
NORLING, TOMAS y
LADEMANN, ANNE-MARIE

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 634 153 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

Forma de dosificación oral de una vez al día que comprende tacrolimus

La presente invención se refiere a una forma de dosificación oral de liberación prolongada que comprende como sustancia activa tacrolimus para su uso en un tratamiento inmunosupresor de una vez al día de un paciente que lo necesite, forma de dosificación que libera la sustancia activa durante un período de tiempo muy prolongado y que proporciona in vivo una alta biodisponibilidad y un perfil farmacocinético mejorado en comparación con formas de dosificación convencionales.

El tacrolimus, también conocido como FK-506 o FR-900506, es el ingrediente activo de Prograf®, Protopic® y Advagraf®, aprobado por la Agencia Europea para la Evaluación de Productos Medicinales (EMA, por sus siglas en inglés) el 23 de abril de 2007. Durante el desarrollo de Advagraf® el producto fue conocido como MR4. Los detalles de Advagraf se describen en las EPAR (Informes de Evaluación Públicos Europeos, del inglés *European Public Assessment Reports*) para productos medicinales autorizados para su uso humano incluyendo el artículo *Scientific Discussion* hecho público por la EMA tras la aprobación y la Información del Producto (ficha técnica, 25/01/2008 Advagraf-HC-712-T-03). El tacrolimus (Prograf®) fue aprobado por la FDA en abril de 1994 con el N.º NDA 050708 para la profilaxis del rechazo de órganos en pacientes que reciben trasplantes de hígado alógenos. También está aprobado en la Unión Europea, Japón, Canadá y Suiza y una diversidad de otros países con la misma marca. Está aprobado para la profilaxis del rechazo de órganos en pacientes que reciben trasplantes alógenos de hígado, riñón o corazón. Se ha estimado que el 72 % de todos los receptores de trasplante de riñón y el 89 % de todos los de hígado están recibiendo tacrolimus.

El tacrolimus, administrado como cápsulas de Prograf, presenta una gran variabilidad inter e intraindividual de su absorción y metabolismo. Debido a esta variabilidad, la dosificación convencional no es un indicador preciso de la concentración. En el uso clínico, con frecuencia se requieren ajustes de la dosis de tacrolimus basados en el control de las concentraciones mínimas en sangre de tacrolimus. El tacrolimus aparece en forma de cristales de color blanco o polvo cristalino. Es prácticamente insoluble en agua, libremente soluble en etanol y muy soluble en metanol y cloroformo.

La preparación de tacrolimus se describe en el documento EP-A-0 184 162 y se desvelan análogos de tacrolimus por ejemplo en el documento EP-A-0 444 659 y en el documento US 6.387.918.

El tacrolimus es un compuesto macrólido con actividad inmunosupresora útil, actividad antimicrobiana y otras actividades farmacológicas y es valioso para el tratamiento o la prevención de reacciones de rechazo por trasplante de órganos o tejidos, enfermedades de injerto contra huésped, enfermedades autoinmunes y enfermedades infecciosas.

El tacrolimus inhibe la activación de los linfocitos T, aunque se desconoce el mecanismo de acción exacto. Las pruebas experimentales indican que el tacrolimus se une a una proteína intracelular, FKBP-12. Después, se forma un complejo de tacrolimus-FKBP-12, calcio, calmodulina y calcineurina y se inhibe la actividad fosfatasa de la calcineurina. Este efecto puede evitar la desfosforilación y la translocación del factor nuclear de los linfocitos T activados, un componente nuclear que se piensa que inicia la transcripción génica para la formación de linfocinas. El resultado neto es la inhibición de la activación de linfocitos T, es decir, la inmunosupresión.

El tacrolimus se metaboliza exhaustivamente por la isoenzima CYP3A4 en la pared intestinal y el hígado. La isoenzima CYP3A4 está presente o se expresa en todos los segmentos del tracto gastrointestinal incluyendo el colon. Se ha observado que la absorción se ve influida negativamente por la ingestión simultánea de alimentos. Por tanto, la velocidad y extensión de la absorción del tacrolimus fueron mayores en condiciones de ayuno.

Se sabe que el tacrolimus induce efectos secundarios significativos, de origen nefro o neurotóxico, así como efectos secundarios GI y otros.

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

Los efectos secundarios observados frecuentemente son vómitos y náuseas, pero también se observaron efectos secundarios como temblor, dolor de cabeza, hipertensión, disfunción renal, hiperpotasemia, hipomagnesemia, hiperglucemia, insomnio, diarrea, estreñimiento, dolor abdominal, nefrotoxicidad y neurotoxicidad.

Para la administración oral, el tacrolimus se formula y se comercializa originalmente como cápsulas de gelatina blanda que comprenden el equivalente de 0,5, 1 o 5 mg de tacrolimus anhidro y se comercializa con el nombre comercial Prograf®. La dosis oral inicial recomendada es de aproximadamente 0,1 a 0,2 mg/kg/día en los pacientes. La dosis apunta a un cierto nivel mínimo en plasma de aproximadamente 5 a aproximadamente 20 ng/ml. El Prograf® está indicado para la profilaxis del rechazo de órganos en pacientes que reciben trasplantes alógenos de hígado o riñón. Se describen detalles de farmacología clínica, farmacocinética y estudios clínicos en la ficha técnica

aprobada por la FDA el 27/04/2006 para Prograf, N.º de NDA 50708.

5 Sigue existiendo una necesidad de composiciones farmacéuticas novedosas y/o formas de dosificación que comprendan tacrolimus que presenten una biodisponibilidad potenciada y propiedades farmacocinéticas mejoradas. Una biodisponibilidad mejorada en combinación con una formulación de liberación prolongada puede permitir una reducción en las unidades de dosificación tomadas por un paciente, por ejemplo, hasta una sola dosis diaria sin riesgo de falta de efecto clínico debido a dosis bajas en la última parte del intervalo de dosificación. Además, pueden reducirse de manera significativa las fluctuaciones en el perfil de concentración en plasma frente al tiempo. Además, una biodisponibilidad potenciada también puede dar como resultado un perfil de liberación más reproducible (es decir, menos variable comparada con la del Prograf®).

10 Se describen formulaciones de tacrolimus de liberación sostenida en el documento WO99/49863 (Fujisawa Pharmaceutical Co.) entre otros concedidos como las patentes de los EE.UU. N.º US 6.440.458, US 6.576.259 y US 6.884.433 relativas a una formulación donde el tiempo para la disolución del 63,2 % (valor T63,2 %) del tacrolimus es de entre 0,7 y 15 horas. Sin embargo, una formulación en la que el 63,2 % se libera en 42 minutos parece ser solo ligeramente diferente de la formulación de liberación inmediata convencional de tacrolimus que tiene el 68,4 % liberado en 30 minutos. Se indica claramente que cuando la formulación tiene un valor T63,6 de más de 15 horas, la liberación del ingrediente activo será tan retardado que el ingrediente activo se eliminará del cuerpo antes de alcanzar la concentración en sangre eficaz. La realización más preferida es una formulación de liberación sostenida con un valor T63,6 de 2-5 horas. Las formulaciones preparadas de acuerdo con los ejemplos de la solicitud tienen todas un valor T63,6 % de desde 1,9, la formulación con la liberación más rápida, a 8,2 horas para la formulación con la liberación más lenta. Se indica adicionalmente que el tacrolimus se absorbe de forma excelente y la variación de su capacidad de absorción se suprime con las formulaciones de liberación sostenida. A partir de los ejemplos en los mismos se obtiene una biodisponibilidad mejorada con todas las formulaciones sometidas a ensayo. Los valores T63,6 % desvelados para estas formulaciones son 3,0, 3,3, 2,0 y 2,5, respectivamente.

25 Los inventores de la presente solicitud sometieron a ensayo en la solicitud de patente WO 2005/020993 diferentes formulaciones de tacrolimus en perros Beagle y cerdos enanos, demostrando sin embargo que tanto una comprimido de liberación rápida (Ejemplo 18) como un comprimido de liberación lenta (Ejemplo 19) pueden dar como resultado una biodisponibilidad mejorada en comparación con Prograf®. Esto indica que una biodisponibilidad mejorada podría estar vinculada a tener el tacrolimus en un estado disuelto en la forma de dosificación que también aparece en el documento WO 2005/020994 de los mismos inventores relacionado con dispersiones sólidas que comprenden tacrolimus. El producto convencional de liberación rápida Prograf® comprende tacrolimus en una mezcla física de HPMC, lactosa, croscarmelosa de sodio como se describe en el Ejemplo 31 en el documento WO99/49863 mencionado anteriormente y propiedad de Fujisawa Pharmaceutical Co (ahora Astellas) y el creador de Prograf®.

35 Una forma de dosificación oral de liberación prolongada que comprende tacrolimus para la administración una vez al día (Advagraf (R)) se desvela en M. Roy First y col., *Yonsei Medical Journal*, vol. 45, n.º 6, páginas 1127-1131.

40 Un problema importante con las formas de dosificación de liberación modificada o prolongada se basa en la dificultad de obtener una absorción suficiente en la parte inferior del tracto gastrointestinal ya que las formas de dosificación orales que entran en el colon pueden excretarse fácilmente antes de haya tenido lugar una liberación sustancial. La liberación generalmente disminuye debido a la falta de líquidos y a la interacción física de las formas de dosificación con el contenido cada vez más sólido del colon. Además, la superficie de absorción es varias veces menor que la superficie de absorción del intestino delgado y este factor aumenta el tiempo en el que la sustancia activa liberada se somete a la posible degradación y atrapamiento en los sólidos presentes en el colon.

45 En general se acepta que extender demasiado la liberación puede afectar seriamente a la biodisponibilidad incluso con sustancias que se espera que tengan una buena permeación en el colon. Para sustancias que son sustratos para CYP3A4, puede esperarse una ventaja de la menor concentración de las enzimas metabolizadoras en el tracto GI inferior desde el punto de vista de la biodisponibilidad. Por otro lado, la mayor concentración relativa del sistema transportador, P-glicoproteína, en el tracto GI inferior que incluye el colon normalmente contrarresta el efecto de la baja concentración de las enzimas CYP3A4 porque las moléculas que han entrado en el enterocito se transportan de nuevo al lumen intestinal por el transportador. El tacrolimus es un sustrato conocido para estos mecanismos, tanto el metabolismo por CYP3A4 como el sistema transportador de la P-glicoproteína. En consecuencia, una biodisponibilidad aumentada no puede correlacionarse con una extensión de una liberación de una manera lineal simple. La liberación puede ajustarse cuidadosamente para nivelar varios factores que se contrarrestan. Estos factores incluyen, en el colon, un área inferior para la absorción, un menor contenido de fluidos, un mayor contenido de sólidos, la degradación bacteriana, un mayor impacto del sistema transportador de la glicoproteína P, una menor motilidad, diferencias en la barrera mucosa y/o la composición mucosa y diferencias en el pH a lo largo del colon en comparación con el intestino delgado. En consecuencia, el control y la sincronización de la liberación in vivo de la forma de dosificación de liberación prolongada con el fin de obtener una liberación predecible en las diferentes condiciones físicas presentes a lo largo del tracto GI es un reto, especialmente teniendo en cuenta que el tratamiento inmunosupresor en pacientes con trasplantes requiere concentraciones en sangre dentro de límites muy estrechos para equilibrar eficacia (falta de rechazo) y los efectos secundarios (infecciones, nefrotoxicidad, enfermedades metabólicas y cardiovasculares, etc). Proporcionar una formulación mejorada para un tratamiento de

una vez al día, en el que la liberación se prolongue al nivel exacto en el que los parámetros farmacocinéticos resultantes estén completamente optimizados sin comprometer la seguridad, es decir, si la varianza intra e interpaciente es alta sobre los parámetros farmacocinéticos importantes, si la correlación entre la concentración mínima y la biodisponibilidad no está presente, un factor crucial en el tratamiento con un fármaco de índice terapéutico estrecho tal como el tacrolimus en el que el fracaso del tratamiento está estrechamente relacionado con el rechazo de órganos y el ajustes de dosis debe tener lugar sobre una base segura. Otros factores que disminuyen el riesgo de éxito clínico con una formulación de una vez al día en trasplantes de órganos incluyen la alta prevalencia de complicaciones gastrointestinales que tienen impacto en los parámetros gastrointestinales incluyendo los tiempos de tránsito, el pH, la composición bacteriana y otras funciones del sistema GI. Estas complicaciones incluyen náuseas, vómitos y, muy frecuentemente, diarrea. La presente invención proporciona una forma de dosificación oral de liberación prolongada que comprende de 0,1 mg a 15 mg de tacrolimus en un vehículo hidrófilo o miscible en agua para un tratamiento inmunosupresor una vez al día de un paciente que lo necesite, forma de dosificación que libera la sustancia activa con un perfil de liberación sustancialmente de orden cero durante un período de tiempo prolongado definido por la liberación del punto temporal de 2 horas al punto temporal de 10 horas, cuando se someten a ensayo de acuerdo con la forma de ensayo de disolución 10 de la USP II (paleta) o la forma de ensayo de disolución USP I (cesta) en un medio a pH 4,5 y que comprende hidroxipropilcelulosa al 0,005 % y una rotación de 50 rpm, definiéndose la liberación sustancial de orden cero como un perfil de liberación lineal, con una desviación de como máximo +/- el 15 %, en la que el vehículo hidrófilo o miscible en agua se selecciona entre el grupo que consiste en polietilenglicoles, óxidos de polioxietileno, poloxámeros, estearatos de polioxietileno, poli-épsilon caprolactona, glicéridos poliglicolizados, polivinilpirrolidonas, copolímeros de polivinilo-acetato de polivinilo (PVP-PVA), alcohol polivinílico (PVA), polímeros polimetacrílicos, hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), hidroxipropilcelulosa (HPC), metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, hidroxietilcelulosa, pectinas, ciclodextrinas, galactomananos, alginatos, carragenatos, gomas de xantano y mezclas de los mismos.

En otra realización, la presente invención proporciona una forma de dosificación oral de liberación prolongada que comprende de 0,1 mg a 15 mg de tacrolimus en un vehículo hidrófilo o miscible en agua para un tratamiento inmunosupresor una vez al día de un paciente que lo necesite, forma de dosificación que libera la sustancia activa con un perfil de liberación sustancialmente de orden cero durante un período prolongado de tiempo definido por la liberación del punto temporal de 8 horas al punto temporal de 15 horas cuando se somete a ensayo de acuerdo con la forma de ensayo de disolución USP II (paletas) o la de ensayo de disolución USP I (cesta) en un medio a pH 4,5 y que comprende hidroxipropilcelulosa al 0,005 % y una rotación de 50 rpm, definiéndose la liberación sustancial de orden cero como un perfil de liberación lineal, con una desviación de como máximo +/- el 15 %, en la que el vehículo hidrófilo o miscible en agua se selecciona entre el grupo que consiste en polietilenglicoles, óxidos de polioxietileno, poloxámeros, estearatos de polioxietileno, poli-épsilon caprolactona, glicéridos poliglicolizados, polivinilpirrolidonas, copolímeros de polivinilo-acetato de polivinilo (PVP-PVA), alcohol polivinílico (PVA), polímeros polimetacrílicos, hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), hidroxipropilcelulosa (HPC), metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, hidroxietilcelulosa, pectinas, ciclodextrinas, galactomananos, alginatos, carragenatos, gomas de xantano y mezclas de los mismos.

En otra realización, la presente invención proporciona una forma de dosificación de liberación prolongada de la invención para su uso en el tratamiento inmunosupresor de un paciente que lo necesite en un régimen de una vez al día.

Las realizaciones preferidas se exponen en las reivindicaciones dependientes.

En consecuencia, los presentes inventores han descubierto sorprendentemente que una forma de dosificación que libera tacrolimus durante un período de tiempo muy prolongado y controlado es capaz de entregar tacrolimus in vivo de manera que el tacrolimus al mismo tiempo se absorba suficientemente, entendiéndose en la manera en la que el tacrolimus no se pierda en el tracto gastrointestinal inferior, la liberación sea lo suficientemente lenta para permitir una tasa de absorción muy baja por lo que la concentración máxima se controla a un valor más bajo y la concentración mínima aumente asegurando la eficacia del tratamiento para el intervalo de dosificación completo de 24 horas. De forma muy importante, la concentración mínima obtenida 24 horas después de la administración con una formulación de liberación prolongada de la presente invención es muy predecible y por tanto puede usarse como un marcador para la biodisponibilidad global porque se consigue una alta correlación entre la concentración mínima y la biodisponibilidad real observada en las 24 horas anteriores antes de la medición de la concentración mínima. Por tanto, la concentración mínima puede usarse con seguridad como una herramienta para la dosificación y los ajustes durante el tratamiento.

Se cree que los procedimientos de disolución in vitro convencionales se correlacionan con o al menos reflejan el perfil de liberación modificada in vivo real en el hombre. En consecuencia, se espera que una diferencia in vitro en la velocidad de liberación entre dos formulaciones sometidas a ensayo en las mismas condiciones refleje una diferencia en la velocidad de liberación in vivo. Sin embargo, pueden aplicarse excepciones si por ejemplo una formulación tiene una liberación dependiente del pH y la otra no, y los valores de pH reales para los ensayos no se eligen para detectar dicha diferencia. Un claro ejemplo es cuando se somete a ensayo una formulación con revestimiento entérico a pH alto, proporciona una liberación inmediata in vitro y una liberación retardada in vivo. Adicionalmente, cuando se comparan dos formulaciones prolongadas con diferentes mecanismos de liberación, por ejemplo, un mecanismo de liberación osmótica en comparación con un mecanismo de liberación dependiente erosionable, los mismos perfiles de liberación in vitro para los dos productos pueden en teoría dar como resultado diferentes perfiles in vitro, sin embargo disminuir o aumentar la velocidad de disolución se reflejará in vivo para cada

producto. En consecuencia, a menos que se evidencie lo contrario, y a condición de que los procedimientos se realicen de acuerdo con las prescripciones de las farmacopeas, los procedimientos de disolución convencionales son herramientas útiles para diferenciar entre formulaciones y las correspondientes propiedades in vivo. De acuerdo con esto, la presente invención proporciona, en su primer aspecto, una forma de dosificación oral de liberación prolongada que comprende como sustancia activa tacrolimus para un tratamiento inmunosupresor una vez al día de un paciente que lo necesite, forma de dosificación que libera la sustancia activa durante un período de tiempo muy prolongado. En un aspecto adicional, la liberación se caracteriza por una liberación sustancial de orden cero para la mayor parte de la liberación.

Los procedimientos convencionales de disolución in vitro incluyen los procedimientos descritos en la Farmacopea de los Estados Unidos (USP, por sus siglas en inglés) la autoridad oficial pública de establecimiento de normas para todos los medicamentos con receta y de venta libre en los EE.UU. y farmacopeas similares para Europa y Japón. Los procedimientos preferidos incluyen el procedimiento de disolución I (cesta) y el procedimiento II (paletas) de la USP a 50 rpm, el uso de HPC para evitar la adherencia del fármaco al equipo y un pH de 4,5 por razones de estabilidad. Como el tacrolimus no se protona, pH no afecta a la solubilidad del fármaco, sin embargo, una modificación del pH puede ser relevante en caso que se usen excipientes inactivos sensibles al pH en la formulación ya que un pH de 4,5 no es un pH generalmente presente en el tracto GI. En consecuencia, puede ser relevante describir el grado de prolongación de la liberación con procedimientos de disolución alternativos. Además, la formulación prolongada en consecuencia puede caracterizarse adicionalmente mediante procedimientos adicionales de disolución, procedimientos, entre otros, con diferentes velocidades de rotación, diferentes valores de pH, el uso de medios de disolución que simulan condiciones GI (por ejemplo de simulación del estado en ayunas y alimentado, medios FaSSIP y FeSSIP), el uso de aditivos en el medio de disolución, tales como SLS para aumentar la humectabilidad o la solubilidad del tacrolimus con lo que el tiempo de disolución total medido disminuye (aumentando la velocidad de disolución).

Los inventores han descubierto que la biodisponibilidad del tacrolimus aumenta significativamente y los parámetros farmacocinéticos mejoran sustancialmente cuando el tacrolimus se administra a un mamífero en una composición de liberación prolongada en la que la liberación y una sincronización de liberación del ingrediente activo, es decir, un perfil de liberación in vitro e in vivo, se prolonga por más de 15 horas medidas por procedimientos de disolución convencionales utilizados para las formas de dosificación de tacrolimus y medidas in vivo a través de parámetros farmacocinéticos de relevancia clínica y relevantes para probar la prolongación de la liberación in vivo. Estos parámetros farmacocinéticos incluyen: tiempo prolongado sustancial para alcanzar la concentración máxima; concentraciones máximas bajas; concentraciones mínimas altas, tiempos de residencia media prolongados y al mismo tiempo asegurar una biodisponibilidad sorprendentemente alta y una excelente correlación entre las concentraciones mínimas y la biodisponibilidad.

La presente memoria descriptiva también describe el uso de la composición de liberación prolongada para un tratamiento inmunosupresor más seguro debido al perfil farmacocinético mejorado obtenido en sujetos y pacientes sanos, y demostrado por varios ensayos farmacocinéticos de dosis única y en estado estacionario en comparación con formas de dosificación convencionales disponibles en el mercado. El tratamiento inmunosupresor seguro también se refiere a un régimen de dosificación específico para la conversión de un tratamiento de un Prograf® dos veces al día, en el que la conversión se va a realizar con una dosificación en una relación de 1:0,66-0,80 (de acuerdo con la resistencia del comprimido más cercana disponible). Dicho régimen de dosificación da como resultado concentraciones en sangre promedio comparables durante el intervalo de dosificación medidas antes y después de la conversión así como una exposición bioequivalente a Prograf® similar con otros parámetros tales como el ABC y la concentración mínima.

Definiciones

Como se usa en el presente documento, la expresión "ingrediente activo" o "ingrediente farmacéutico activo" significa cualquier componente que tiene por objeto proporcionar actividad farmacológica u otro efecto directo en el diagnóstico, cura, mitigación, tratamiento o prevención de la enfermedad, o afectar a la estructura o cualquier función del cuerpo del hombre u otros animales. La expresión incluye los componentes que pueden sufrir modificaciones químicas en la fabricación del producto farmacéutico y están presentes en el producto farmacéutico en una forma modificada que tiene por objeto proporcionar la actividad o efecto especificado.

En el presente contexto, el término "hidrófilo" describe que algo a lo que 'le gusta el agua', es decir, una molécula o una porción de una molécula hidrófila es una que normalmente está polarizada eléctricamente y es capaz de formar enlaces de hidrógeno con moléculas de agua, permitiendo que se disuelva más fácilmente en el 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 polar hidrosoluble 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).

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

Como se usa en el presente documento, el término "vehículo" significa cualquier disolvente o fluido de vehículo en un producto farmacéutico que no tiene ningún papel farmacológico. Por ejemplo, el agua es el vehículo para la xilocaína y el propilenglicol es el vehículo para muchos antibióticos.

5 En el presente contexto, el término "dispersión sólida" denota un fármaco o ingrediente activo o sustancia dispersa en un nivel de partículas en un vehículo inerte, excipiente, diluyente o matriz en el estado sólido, es decir, por lo general una dispersión de partículas finas.

En el presente contexto, la expresión "solución sólida" denota un fármaco o ingrediente activo o sustancia disuelta en un nivel molecular en un vehículo inerte, excipiente, diluyente o matriz en el estado sólido.

10 El término "fármaco" significa un compuesto que tiene por objeto ser utilizado en el diagnóstico, cura, mitigación, tratamiento o prevención de la enfermedad en el hombre u otros animales.

En este contexto, la expresión "forma de dosificación" significa la forma en la que el fármaco se entrega al paciente. Ésta podría ser parenteral, tópica, comprimido, oral (líquida o en polvo disuelto), supositorio, inhalación, transdérmica, etc.

15 Como se usa en el presente documento, el término "biodisponibilidad" denota el grado al que un fármaco u otra sustancia se vuelven disponibles para el tejido diana después de la administración. Como se usa en el presente documento, el término "bioequivalencia" denota una base científica sobre la que se comparan los fármacos genéricos y de marca entre sí. Por ejemplo, los fármacos son bioequivalentes si entran en la circulación a la misma velocidad cuando se administran en dosis similares en condiciones similares. Son parámetros utilizados con frecuencia en estudios de bioequivalencia $t_{m\acute{a}x}$, $C_{m\acute{a}x}$, $ABC_{0-\infty}$, ABC_{0-t} . Otros parámetros relevantes pueden ser W_{50} , W_{75} y/o TMR. En consecuencia, al menos uno de estos parámetros puede aplicarse cuando se determina si la bioequivalencia está presente. Además, en el presente contexto, dos composiciones se consideran como bioequivalentes si el valor del parámetro utilizado está dentro del 80-125 % del de Prograf® o un producto que contiene tacrolimus disponible en el mercado similar al utilizado en el ensayo.

25 En el presente contexto, " $t_{m\acute{a}x}$ " denota el tiempo para alcanzar la concentración en plasma máxima ($C_{m\acute{a}x}$) después de a administración; $ABC_{0-\infty}$ denota el área bajo la curva de la concentración en plasma frente al tiempo desde el tiempo 0 hasta el infinito; ABC_{0-t} denota el área bajo la curva de la concentración en plasma frente al tiempo desde el tiempo 0 al tiempo t; W_{50} denota el tiempo en el que la concentración en plasma es del 50 % o más de la $C_{m\acute{a}x}$; W_{75} denota el tiempo en el que la concentración en plasma es del 75 % o más de la $C_{m\acute{a}x}$; y TMR representa el tiempo de residencia medio del tacrolimus. La oscilación denota $(C_{m\acute{a}x}-C_{m\acute{m}n})/C_{m\acute{m}n}$ y la fluctuación $(C_{m\acute{a}x}-C_{m\acute{m}n})/C_{promedio}$. La fluctuación es adecuada para la comparación de formas de dosificación que proporcionan diferente biodisponibilidad.

30 En el presente contexto, el término "medicamento" significa un compuesto utilizado para tratar enfermedades, lesiones o el dolor. El medicamento se separa justamente en "profiláctico", es decir, el arte de conservar la salud y "terapéutico", es decir, el arte del restablecimiento de la salud.

35 En el presente contexto, las expresiones "liberación controlada" y "liberación modificada" pretenden ser términos equivalentes que incluyen cualquier tipo de liberación de tacrolimus de una composición de la invención que es apropiada para obtener una respuesta terapéutica o profiláctica específica después de la administración a un sujeto. Un experto en la materia sabe cómo la liberación controlada/liberación modificada se diferencia de la liberación de los comprimidos o las cápsulas normales. Las expresiones "liberación de una manera controlada" o "liberación de una manera modificada" tienen el mismo significado que se ha indicado anteriormente. Las expresiones incluyen la liberación lenta (que da como resultado una menor $C_{m\acute{a}x}$ y un $t_{m\acute{a}x}$ más tardío, pero $t_{1/2}$ permanece sin cambios), de liberación prolongada (que da como resultado una menor $C_{m\acute{a}x}$, un $t_{m\acute{a}x}$ más tardío, pero el $t_{1/2}$ aparente es más largo); liberación retardada (que da como resultado una $C_{m\acute{a}x}$ sin cambios, pero un tiempo de retardo y, en consecuencia, un $t_{m\acute{a}x}$ retardado y el $t_{1/2}$ permanece sin cambios), así como la liberación pulsátil, la liberación en estallido, la liberación sostenida, la liberación prolongada, la liberación crono-optimizada, la liberación rápida (para obtener un comienzo de acción mejorado), etc. En los términos también se incluye por ejemplo la utilización de condiciones específicas dentro del cuerpo, por ejemplo, diferentes enzimas o cambios de pH con el fin de controlar la liberación de la sustancia farmacológica. La expresión liberación prolongada se elige ya que se cree que este término incluye más correctamente la liberación in vivo del producto.

50 En el presente contexto, el término "erosión" o "erosión" significa una ruptura gradual de la superficie de un material o estructura, por ejemplo de un comprimido o del revestimiento de un comprimido. El término como se usa en el presente documento generalmente denota la disolución de un polímero responsable de prolongar la liberación siendo ésta más rápida que la disolución de la sustancia activa con lo que el polímero se erosiona más rápido de lo que se disuelve la sustancia activa. En otras palabras, la liberación se controla principalmente por la erosión y no por la disolución de la sustancia activa en el sistema matricial del polímero.

55 La presente memoria descriptiva desvela productos farmacéuticos para el tratamiento mejorado de afecciones que responden al tratamiento con tacrolimus, especialmente los tratamientos en los que se desea un efecto inmunosupresor.

Dentro del ámbito de la presente invención el tacrolimus está en cualquier forma física (cristales, polvo amorfo, cualquier polimorfo posible, cualquier solvato posible incluyendo el hidrato, anhidrato, complejos de los mismos, etc.). Se incluyen también sales farmacéuticamente aceptables y solvatos de los mismos. Sin embargo, se contempla que un tamaño de partícula más pequeña en escala micro y nano y, preferentemente, una solución molecular, contribuirán a una liberación in vivo de tacrolimus predecible y constante.

En general se acepta que el aparato de disolución de cesta puede ser más adecuado para las cápsulas y el aparato de disolución de paletas es más adecuado para comprimidos de disgregación. Sin embargo, el aparato de disolución más adecuado puede reconocerse fácilmente a través del ensayo de si se obtiene una mayor conformidad mediante un aparato o el otro.

En una realización preferida la liberación in vitro se realiza a una tasa constante por la que puede obtenerse un perfil de liberación sustancialmente de orden cero durante un período prolongado de tiempo. Como se requiere una liberación suficiente en un momento en el que la forma de dosificación puede haber alcanzado el colon dicho período correspondiente en el que se desea la liberación de orden cero puede definirse por la liberación de 8 horas a 15 horas cuando se somete a ensayo de acuerdo con la forma de ensayo de disolución USP II (paletas) o el ensayo de disolución USP I (cesta) en un medio a pH 4,5 y que comprende hidroxipropilcelulosa al 0,005 % y una rotación de 50 rpm. Como una forma de dosificación sólida puede salir del estómago poco después de la ingestión o puede quedar retenida allí durante varias horas antes de alcanzar el tracto GI, también se desea que la liberación más inicial esté bien controlada como se mide mediante una liberación in vitro que es un perfil de liberación sustancialmente de orden cero durante un período prolongado de tiempo definido por la liberación de 2 horas a 10 horas cuando se somete a ensayo de acuerdo con la forma de ensayo de disolución USP II (paletas) o el ensayo de disolución USP I (cesta) en un medio a pH 4,5 y que comprende hidroxipropilcelulosa al 0,005 % y una rotación de 50 rpm.

En otra realización de la invención, la adición de un tensioactivo al medio de liberación proporciona una velocidad de liberación de la sustancia por la que la liberación de como máximo el 80 % de las sustancias activas se prolonga durante un período de al menos 7 horas, tal como al menos 8 horas, tal como al menos 9 horas, tal como al menos 10 horas, tal como al menos 11 horas, tal como al menos 12 horas, tal como al menos 13 horas cuando se someten a ensayo *in vitro* de acuerdo con el ensayo de disolución USP II (paletas) o el ensayo de disolución USP I (cesta) en un medio a pH 4,5 y que comprende hidroxipropilcelulosa al 0,005 % y que comprende adicionalmente lauril sulfato de sodio al 0,5 % (SLS) y una rotación de 50 rpm

Como se ha mencionado anteriormente, si la liberación se prolonga demasiado la forma de dosificación puede excretarse antes de que haya liberado completamente o la liberación tiene lugar demasiado distalmente para una distribución suficiente. En consecuencia, el contenido de la forma de dosificación debe liberarse con las tasas indicadas en el presente documento, sin embargo, que no se prolongue más allá de un período de como máximo 24 horas, tal como como máximo 23 horas, tal como como máximo 22 horas, tal como como máximo 21 horas, tal como como máximo 21 horas, tal como como máximo 21 horas, tal como como máximo 18 horas, tal como como máximo 17 horas, tal como como máximo 16 horas calculadas para el 80 % del contenido y con la adición de lauril sulfato de sodio al 0,5 % (SLS) al medio de disolución.

Como alternativa o adicionalmente, la forma de dosificación cumple la siguiente condición en la que el 63,5 % de la liberación de la sustancia activa se prolonga durante un período de como máximo 20 horas, tal como como máximo 18 horas. También pueden preferirse períodos de disolución más cortos como límite superior, tal como como máximo 16 horas, tal como como máximo 15,5 horas también cuando se someten a ensayo *in vitro* de acuerdo con la forma de ensayo de disolución USP II (paletas) o el ensayo de disolución USP I (cesta) en un medio a pH 4,5 y que comprende hidroxipropilcelulosa al 0,005 % y una rotación de 50 rpm.

Una forma de dosificación oral de liberación prolongada en la que la liberación comienza a los 120 min tal como a los 90 minutos, tal como a los 60 minutos después de la deposición de la forma de dosificación en el aparato de disolución cuando se somete a ensayo *in vitro* de acuerdo con la forma de ensayo de disolución USP II (paletas) o ensayo de disolución USP I (cesta) en un medio a pH 4,5 y que comprende hidroxipropilcelulosa al 0,005 % y una rotación de 50 rpm es indicativo de una composición que proporcionará un perfil de liberación predecible a condición de que la liberación en el período inicial, tal como en las 2 primeras horas no sea tan rápida. Si no se produce ninguna liberación poco después de la administración, el paciente está en riesgo de bajas concentraciones. El paciente generalmente se titula de acuerdo con las concentraciones en sangre observadas inmediatamente antes de ingerir una dosis diaria siendo la concentración mínima observada durante el día. Un retraso en la liberación proporcionará una concentración mínima desconocido posterior.

Las siguientes características de liberación se consideran dentro del ámbito de la invención:

- a) Una forma de dosificación oral de liberación prolongada que libera como máximo aproximadamente el 20 % p/p de la sustancia activa en cuestión en 1 hora o a las 2 horas o a las 3 horas o a las 4 horas o a las 5 horas, cuando se somete a ensayo *in vitro* de acuerdo con la forma de ensayo de disolución USP II (paletas) o USP I ensayo de disolución (cesta) en un medio a pH 4,5 y que comprende hidroxipropilcelulosa al 0,005 % y una rotación de 50 rpm.

- b) Una forma de dosificación oral de liberación prolongada que libera el 40 % p/p de la sustancia activa a las 10 a 14 horas, tal como, por ejemplo, aproximadamente a las 11 a 13 horas, cuando se somete a ensayo *in vitro* de acuerdo con la forma de ensayo de disolución USP II (paletas) o USP I ensayo de disolución (cesta) en un medio a pH 4,5 y que comprende hidroxipropilcelulosa al 0,005 % y una rotación de 50 rpm.
- 5 c) Una forma de dosificación oral de liberación prolongada que libera el 20 % p/p de la cantidad total de la sustancia activa liberada a las 6 a 10 horas, tal como, por ejemplo, aproximadamente a las 7 a 9 horas, cuando se somete a ensayo *in vitro* de acuerdo con la forma de ensayo de disolución USP II (paletas) o USP I ensayo de disolución (cesta) en un medio a pH 4,5 y que comprende hidroxipropilcelulosa al 0,005 % y una rotación de 50 rpm.
- 10 d) Una forma de dosificación oral de liberación prolongada que libera el 50 % p/p de la sustancia activa a las 13 a 17 horas, tal como, por ejemplo, aproximadamente a las 14 a 16 horas, cuando se somete a ensayo *in vitro* de acuerdo con la forma de ensayo de disolución USP II (paletas) o USP I ensayo de disolución (cesta) en un medio a pH 4,5 y que comprende hidroxipropilcelulosa al 0,005 % y una rotación de 50 rpm.
- 15 e) Una forma de dosificación oral de liberación prolongada en la que el perfil de liberación es sustancialmente lineal en el período de 4 a 8 horas definido como un gradiente o pendiente que está dentro del 25 % del gradiente o pendiente medido a las 6 horas, tal como dentro del 15 %, preferentemente dentro del 10 %.
- f) Una forma de dosificación oral de liberación prolongada en la que el perfil de liberación es sustancialmente lineal en el período de 6 a 10 horas definido como un gradiente o pendiente que está dentro del 25 % del gradiente o pendiente medido a las 8 horas, tal como dentro del 15 %, preferentemente dentro del 10 %.
- 20 g) Una forma de dosificación oral de liberación prolongada en la que el perfil de liberación es sustancialmente lineal en el período de 8 a 12 horas definido como un gradiente o pendiente que está dentro del 25 % del gradiente o pendiente medido a las 10 horas, tal como dentro del 15 %, preferentemente dentro del 10 %.
- h) Una forma de dosificación oral de liberación prolongada en la que el perfil de liberación es sustancialmente lineal en el período de liberación del punto temporal donde se libera el 20 % al punto temporal donde se libera el 50 % definido como un gradiente o pendiente en el punto temporal del 80 % que está dentro del 25 % del gradiente o pendiente medido en el punto temporal del 20 %.
- 25 i) Una forma de dosificación de liberación prolongada de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores en la que el mecanismo de prolongación de la liberación no es mediante un revestimiento de control de la permeación.

30 Se cree que las características del perfil de liberación definidos anteriormente potencian significativamente la biodisponibilidad del tacrolimus en mamíferos, ya que la totalidad o una parte importante del ingrediente activo de hecho se libera en el tracto gastrointestinal de manera que el metabolismo por CYP3A4 se evita sustancialmente o al menos se reduce significativamente. Adicionalmente, se considera que este efecto se correlaciona o al menos refleja en el perfil de disolución *in vitro* de las formas de dosificación de la invención, perfil que se descubre fácilmente cuando la forma de dosificación se somete a un procedimiento de disolución *in vitro* convencional especificado.

35

El perfil de liberación deseado de la forma de dosificación puede proporcionarse mediante la combinación de una o más de las siguientes posibilidades.

- i) revestir la composición con un revestimiento entérico; y/o
- 40 ii) usar una composición farmacéutica que comprende una dispersión sólida o una solución sólida de ingrediente activo, es decir, tacrolimus, en un vehículo hidrófilo o miscible en agua y uno o más agentes modificadores de la liberación.

Sin embargo, una formulación con revestimiento entérico puede tener la desventaja de retrasar la liberación sin prolongar la liberación y, por tanto, debe utilizarse en combinación con una tecnología de prolongación.

45 En otra realización más de la invención, se proporciona una composición farmacéutica que contiene tacrolimus de liberación prolongada que tiene el ingrediente activo disuelto o dispersado en un vehículo hidrófilo o miscible en agua como se describe en el presente documento, preferentemente un vehículo seleccionado entre polietilenglicoles, óxidos de polioxietileno, poloxámeros, estearatos de polioxietileno, poli-épsilon caprolactona, glicéridos poliglicolizados tales como Gelucire® y mezclas de los mismos, más preferentemente polietilenglicol opcionalmente en mezcla con un poloxámero. Un ejemplo específico de una mezcla útil es una mezcla del 70 p/p % de polietilenglicol 6000 (PEG6000) y el 30 % p/p de poloxámero 188.

50

La presente memoria descriptiva también desvela una composición farmacéutica en forma de partículas que comprende tacrolimus junto con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, en la que la composición tras la administración oral a un mamífero que lo necesite presenta un valor de ABC/ABC_{Prograf®} de al menos aproximadamente 1,3, los valores de ABC se determinan en condiciones similares.

55

Como se desprende de los ejemplos del presente documento, la biodisponibilidad obtenida después de la administración de una composición como se desvela en el presente documento mejora notablemente. Por tanto, en realizaciones específicas, el valor de ABC/ABC_{Prograf®} es de al menos aproximadamente 1,25, tal como de aproximadamente 1,5 o más, aproximadamente 1,8 o más, aproximadamente 1,9 o más, aproximadamente 2,0 o más, los valores de ABC se determinan en condiciones similares.

60

Después de la administración oral de una composición farmacéutica como se desvela en el presente documento se contempla que el perfil de concentración en plasma frente al tiempo muestre un período prolongado de tiempo en el que se mantiene la concentración en plasma dentro de la ventana terapéutica (es decir, la concentración en plasma conduce a un efecto terapéutico) sin conducir a efectos secundarios no deseados graves. Por tanto, también se observa una reducción en la concentración pico. En consecuencia, la presente memoria descriptiva desvela una composición farmacéutica en forma de partículas que comprende tacrolimus junto con uno o más excipientes farmacéuticos aceptables, en la que la composición tras la administración oral a un mamífero que la necesite libera tacrolimus en una manera controlada y presenta una $C_{m\acute{a}x}$ que es por como máximo aproximadamente el 80 % de la $C_{m\acute{a}x}$ para los comprimidos Prograf® tal como, por ejemplo, como máximo aproximadamente el 75 %, como máximo aproximadamente el 70 %, como máximo aproximadamente el 65 %, como máximo aproximadamente el 60 %, como máximo aproximadamente el 55 %, como máximo aproximadamente el 50 %, como máximo aproximadamente el 45 % o como máximo aproximadamente el 40 %.

En el presente contexto las expresiones liberación controlada y liberación prolongada tienen por objeto ser términos equivalentes que incluyen cualquier tipo de liberación del tacrolimus de una composición de la invención que sea apropiado para obtener una respuesta terapéutica o profiláctica específica después de la administración a un sujeto. Un experto en la materia sabe cómo la liberación controlada/liberación prolongada difiere de la liberación de los comprimidos o cápsulas normales. Las expresiones "liberación de una manera controlada" o "liberación de una manera prolongada" tienen el mismo significado que se ha indicado anteriormente.

Las expresiones liberación controlada/liberación prolongada incluyen la liberación lenta (que da como resultado una menor $C_{m\acute{a}x}$ y un $t_{m\acute{a}x}$ más tardío, pero $t_{1/2}$ permanece sin cambios), de liberación prolongada (que da como resultado una menor $C_{m\acute{a}x}$, un $t_{m\acute{a}x}$ más tardío, pero el $t_{1/2}$ aparente es más largo); liberación retardada (que da como resultado una $C_{m\acute{a}x}$ sin cambios, pero un tiempo de retardo y, en consecuencia, un $t_{m\acute{a}x}$ retardado y el $t_{1/2}$ permanece sin cambios), así como la liberación pulsátil, la liberación en estallido, la liberación sostenida, la liberación prolongada, la liberación crono-optimizada, la liberación rápida (para obtener un comienzo de acción mejorado), etc. En los términos también se incluye por ejemplo la utilización de condiciones específicas dentro del cuerpo, por ejemplo, diferentes enzimas o cambios de pH con el fin de controlar la liberación de la sustancia farmacológica.

Para ser más específico, después de la administración oral a un mamífero, incluyendo un ser humano, de una composición farmacéutica que contiene una dosis de 5 mg de tacrolimus, el tacrolimus se libera de una manera controlada y presentará una $C_{m\acute{a}x}$ que es como máximo de aproximadamente 30 ng/ml tal como, por ejemplo, como máximo de aproximadamente 25 ng/ml o como máximo de aproximadamente 20 ng/ml.

Sin embargo, una reducción de la concentración pico no puede conducir a una disminución del efecto terapéutico, a condición de que la concentración en plasma del tacrolimus se mantenga dentro de la ventana terapéutica. En consecuencia, la presente invención también desvela una composición farmacéutica, en la que W_{50} es de al menos aproximadamente 2 horas, tal como, por ejemplo, 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.

Además o por otra parte, una composición de acuerdo con la invención tiene una $C_{dif} = [C_{m\acute{a}x} - C_t (t = 12 \text{ horas})]$ que es menor que la de Prograf® en las mismas condiciones. Si la C_{dif} para Prograf® se establece en 100, entonces la C_{dif} de una composición de acuerdo con la invención es normalmente 90 o menos, tal como, por ejemplo, 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.

Más específicamente, después de la administración oral a un mamífero, incluyendo un ser humano, de una composición farmacéutica de la invención que contiene 5 mg de tacrolimus, el tacrolimus se libera de una manera controlada y presenta una C_{dif} de aproximadamente 20 ng/ml o menos, tal como, por ejemplo, aproximadamente 15 ng/ml o menos, aproximadamente 13 ng/ml o menos o aproximadamente 10 ng/ml o menos.

Una composición farmacéutica como se desvela en el presente documento libera tacrolimus de una manera controlada con el fin de prolongar la acción terapéutica del tacrolimus. En un aspecto, la liberación puede ser dependiente del pH, es decir, la liberación tiene lugar predominantemente después del paso por el estómago. Dicha liberación dependiente del pH se proporciona principalmente por medio del material de revestimiento entérico como se describe en el presente documento. La liberación también puede ser independiente del pH, por ejemplo, proporcionando la composición con un revestimiento de liberación controlada tal como, por ejemplo, un revestimiento a base de celulosa como, por ejemplo, etilcelulosa, o proporcionando la composición en forma de una composición matricial tal como, por ejemplo, de tipo matriz de polímero de celulosa hidrófila, por ejemplo, a base de HPMC. También puede emplearse una combinación, por supuesto.

En general, el cambio en la biodisponibilidad y/o los cambios en otros parámetros relacionados con la biodisponibilidad se determinan normalmente mediante estudios in vivo en un modelo animal adecuado sometiendo

a ensayo las composiciones en cuestión, junto con, por ejemplo Prograf® o un producto similar que contenga tacrolimus disponible en el mercado. El uso de un modelo en perro para el establecimiento de las pruebas de la biodisponibilidad de ciertas formulaciones es una práctica general en la industria farmacéutica.

5 Los estudios relevantes para el tacrolimus son estudios cruzados, no aleatorizados, en los que cada perro es su propio control. Se registran cuatro perros y cuatro tratamientos normalmente. Como no se administran inyecciones IV, las biodisponibilidades obtenidas son relativas.

Además se ha descubierto sorprendentemente que la necesidad de ingesta de comida simultánea con el fin de asegurar una captación suficiente de tacrolimus se reduce significativamente o incluso se suprime completamente.

10 Por tanto, las composiciones farmacéuticas como se desvelan en el presente documento proporcionan una mayor biodisponibilidad del tacrolimus significativa, lo que puede reducir el número de unidades de dosificación administradas diariamente y reducir o suprimir la necesidad de la administración junto con la ingesta de alimentos, proporcionando un mayor grado de libertad para el receptor de las composiciones farmacéuticas y, en consecuencia, la aceptación y/o cumplimiento del paciente pueden mejorar significativamente. Además, las composiciones
15 proporcionan una reducción significativa de los efectos secundarios, especialmente los efectos secundarios relacionados con una alta concentración pico (tal como, por ejemplo, nefro y neurotoxicidad, diarrea, estreñimiento, dolor abdominal, náuseas, etc.) y proporcionan una liberación prolongada del tacrolimus que conduce a una mejor terapia.

20 Una ventaja adicional de una invención de una forma de dosificación de liberación prolongada es la posibilidad de obtener una respuesta terapéutica eficaz con una dosis disminuida en comparación con el tratamiento oral tradicional. Una biodisponibilidad similar y un perfil mejorado después de la administración en una dosis que es como máximo de aproximadamente el 85 % p/p tal como, por ejemplo, como máximo de aproximadamente el 80 % p/p, como máximo de aproximadamente el 75 %, como máximo de aproximadamente el 70 % p/p, como máximo de aproximadamente el 65 % p/p, como máximo de aproximadamente el 60 % p/p, como máximo de aproximadamente el 55 % p/p o como máximo de aproximadamente el 50 % p/p de la dosis del tacrolimus administrado en forma de Prograf® o un producto similar que contenga tacrolimus disponible en el mercado o en forma de un producto de liberación prolongada disponible en el mercado incluyendo Advagraf®.

25 Los parámetros utilizados con frecuencia en estudios de bioequivalencia son $t_{m\acute{a}x}$, $C_{m\acute{a}x}$, $ABC_{0-\infty}$, ABC_{0-t} . Otros parámetros relevantes pueden ser W_{50} , W_{75} y/o TMR. En consecuencia, al menos uno de estos parámetros puede aplicarse cuando se determina si la bioequivalencia está presente. Además, en el presente contexto, dos composiciones se consideran como bioequivalentes si el valor del parámetro que se usa está dentro del 80-125 % de el de Prograf® o un producto similar que contenga tacrolimus disponible en el mercado utilizado en el ensayo.

30 En el presente contexto " $t_{m\acute{a}x}$ " denota el tiempo para alcanzar la concentración en plasma máxima ($C_{m\acute{a}x}$) después de la administración; $ABC_{0-\infty}$ denota el área bajo la curva de la concentración en plasma frente al tiempo desde el tiempo 0 hasta el infinito; ABC_{0-t} denota el área bajo la curva de la concentración en plasma frente al tiempo desde el tiempo 0 al tiempo t; W_{50} denota el tiempo en el que la concentración en plasma es del 50 % o más de la $C_{m\acute{a}x}$; W_{75} denota el tiempo en el que la concentración en plasma es del 75 % o más de la $C_{m\acute{a}x}$; y TMR representa el tiempo de residencia medio del tacrolimus.

35 Otras dos desventajas importantes asociadas al tratamiento o la profilaxis con tacrolimus son la alta incidencia relativa de efectos secundarios y una variación interindividual relativamente alta. Se prevé que una composición de acuerdo con la invención conducirá a una reducción de los efectos secundarios. La reducción puede ser en términos de reducción de la frecuencia o en términos de gravedad. Los efectos secundarios en cuestión incluyen por ejemplo nefro y neurotoxicidad, diarrea, estreñimiento, dolor abdominal, náuseas, etc. La presente memoria descriptiva también desvela una composición farmacéutica en forma de partículas que comprende tacrolimus junto con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, en la que la composición tras la administración oral a un mamífero
40 que lo necesite libera tacrolimus de una manera controlada y reduce los efectos secundarios en comparación con los del Prograf® administrado en las mismas condiciones y en una dosis que proporcione un efecto terapéutico equivalente.

45 El aumento de la biodisponibilidad, el área bajo la curva (ABC), normalmente reducirá la variabilidad intra e interindividual relacionadas con la absorción de una sustancia farmacológica. Esto es particularmente cierto; a condición de que la biodisponibilidad baja y alterada sea una consecuencia de la mala solubilidad en agua. Se considera que las composiciones de acuerdo con la invención proporcionarán un CV (coeficiente de variación) de los datos del Área bajo la curva que es significativamente más pequeño que con el Prograf® y productos similares.

50 Como se ha mencionado anteriormente en el presente documento, una de las características básicas de la presente invención es que es posible obtener una mejora en la biodisponibilidad mediante la administración oral de una forma de dosificación de liberación prolongada de la 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 prolongada de la sustancia farmacológica debido al hecho de que es casi imposible obtener niveles de fármaco eficaces durante un período prolongado de tiempo. Sin embargo, con la tecnología actual, es posible
55

obtener una biodisponibilidad significativamente mejorada y de este modo es posible diseñar composiciones de liberación controlada, prolongada o retardada.

5 El tacrolimus se metaboliza exhaustivamente por la isoenzima CYP3A4 en la pared intestinal y el hígado. En consecuencia, una composición de liberación controlada adecuada puede ser una composición que esté diseñada para liberar tacrolimus de forma retardada con el fin de evitar o reducir el metabolismo por CYP3A4 en el tracto gastrointestinal.

10 La liberación retardada se produce principalmente mediante algún tipo de revestimiento entérico. Mientras que un revestimiento semipermeable mostrará algún tipo de liberación retardada, no es precisamente una liberación suficientemente "retarda". Adicionalmente se requiere una cierta cantidad de tiempo para liberar el contenido. El revestimiento buscado para la presente invención, es un revestimiento dependiente del pH. Este tipo de revestimiento es muy resistente a la liberación del fármaco hasta que se alcance un cierto pH. Dentro de una escasa 1/10^a de pH, la película altera sus propiedades y se convierte en permeable. Los ejemplos de polímeros sensibles al pH, que son relativamente insolubles e impermeables al pH del estómago, pero que son más solubles y permeables al pH del intestino delgado y el colon incluyen poliacrilamidas, derivados de ftalato tales como los ftalatos ácidos de hidratos de carbono, ftalato de acetato de amilosa, ftalato de 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 hidrógeno acetato de polivinilo, ftalato de acetato de celulosa de sodio, ftalato ácido de almidón, copolímero de dibutil ftalato de ácido estireno-maleico, copolímero de ftalato de polivinilacetato de ácido estireno-maleico, copolímeros de estireno y ácido maleico, derivados del ácido poliacrílico tales como ácido acrílico y copolímeros de éster acrílico, ácido polimetacrílico y ésteres del mismo, copolímeros poliacrílicos de ácido metacrílico, goma laca y acetato de vinilo y copolímeros de ácido crotonico.

15 Los polímeros sensibles al pH de interés específico incluyen goma laca; derivados de ftalato, en particular ftalato de acetato de celulosa, ftalato de acetato de polivinilo y ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa; derivados del ácido poliacrílico, en particular metacrilato de polimetilo mezclado con ácido acrílico y copolímeros de éster acrílico; y acetato de vinilo y copolímeros de ácido crotonico.

20 La liberación de la sustancia activa de una composición que tiene un revestimiento de liberación retardada también podría ser una reacción enzimática, si por ejemplo se emplea zeína o mezclas de mono/diglicérido como material de revestimiento.

25 Tras la administración oral a un mamífero, incluyendo un ser humano, que lo necesite, una composición farmacéutica de liberación controlada de acuerdo con la presente invención libera tacrolimus de manera que se obtiene una concentración en plasma de al menos aproximadamente 5 ng/ml tal como, por ejemplo, al menos aproximadamente 7,5 ng/ml o al menos aproximadamente 10 ng/ml durante un período de tiempo de al menos aproximadamente 24 horas. En un aspecto específico de la invención, la diferencia entre la concentración en plasma pico y la concentración en plasma medida 24 horas después de la administración es como máximo de aproximadamente 20 ng/ml tal como, por ejemplo, como máximo aproximadamente 10 ng/ml, como máximo aproximadamente 7,5 ng/ml o como máximo aproximadamente 5 ng/ml.

30 En un aspecto específico, la invención proporciona una forma de dosificación sólida que libera tacrolimus relativamente rápido con el fin de permitir un inicio relativamente rápido del efecto terapéutico. En un aspecto, la invención se refiere a una composición farmacéutica en forma de partículas que comprende tacrolimus junto con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, en la que la composición tras la administración oral a un mamífero que lo necesite de una manera controlada libera al menos aproximadamente el 50 % p/p de la cantidad total del tacrolimus aproximadamente a las 24 horas, tal como, por ejemplo, aproximadamente a las 22 horas, aproximadamente a las 20 horas, aproximadamente a las 18 horas, aproximadamente a las 15 horas o aproximadamente a las 12 horas.

35 Además o como alternativa, se libera al menos aproximadamente el 50 % p/p de la cantidad total del tacrolimus aproximadamente a las 24 horas, aproximadamente a las 22 horas, aproximadamente a las 20 horas, aproximadamente a las 18 horas, a las 15 horas, aproximadamente a las 12 horas, cuando se somete a ensayo en un ensayo de disolución in vitro y se emplea un medio de disolución que comprende un tampón que tiene un pH 7,5. Se describe una directriz para un ensayo de disolución adecuado en los Ejemplos del presente documento, pero las variaciones con respecto al procedimiento específico empleado y los ingredientes contenidos en el medio de disolución etc. están dentro del ámbito de la presente invención. Un experto en la materia sabrá cómo realizar un ensayo de disolución adecuado, por ejemplo con la directriz de la USP, la Farmacopea Europea y similares. Las condiciones adecuadas para el ensayo de disolución in vitro son el empleo del ensayo de disolución USP (procedimiento de paletas) y un tampón de pH 7,5 que contiene SDS al 2,5 % y pancreatina 1 g/ml como medio de disolución.

40 En otras realizaciones, se cumplen las siguientes condiciones con respecto al ensayo de disolución in vitro:

En otras realizaciones, se cumplen las siguientes condiciones con respecto al ensayo de disolución in vitro

realizado en condiciones ácidas:

- 5 i) como máximo aproximadamente el 30 % p/p tal como, por ejemplo, como máximo aproximadamente el 25 % p/p, como máximo aproximadamente el 20 % p/p, como máximo aproximadamente el 15 % p/p o como máximo aproximadamente el 10 % p/p del tacrolimus se libera a las 2 horas en un ensayo de disolución in vitro empleando un medio de disolución que tiene un pH de como máximo aproximadamente 5 tal como, por ejemplo, como máximo aproximadamente 4,5, como máximo aproximadamente 4, como máximo aproximadamente 3,5, como máximo aproximadamente 3, como máximo aproximadamente 2 o como máximo aproximadamente 1,5;
- 10 ii) como máximo aproximadamente el 10 % p/p tal como, por ejemplo, como máximo aproximadamente el 7,5 % p/p, como máximo aproximadamente el 5 % p/p o como máximo aproximadamente el 2,5 % p/p del tacrolimus se libera a las 2 horas en un ensayo de disolución in vitro empleando un medio de disolución que tiene un pH de como máximo aproximadamente 5 tal como, por ejemplo, como máximo aproximadamente 4,5, como máximo aproximadamente 4, como máximo aproximadamente 3,5, como máximo aproximadamente 3, como máximo aproximadamente 2 o como máximo aproximadamente 1,5;
- 15 iii) como máximo aproximadamente el 60 % p/p tal como, por ejemplo, como máximo aproximadamente el 50 % p/p, como máximo aproximadamente el 40 % p/p o como máximo aproximadamente el 30 % p/p del tacrolimus se libera a las 15 horas tal como, por ejemplo, aproximadamente a las 12 horas, cuando se somete a ensayo en un ensayo de disolución in vitro empleando un medio de disolución que tiene un pH de como máximo aproximadamente 4,5 tal como, por ejemplo, como máximo aproximadamente 4,0, como máximo aproximadamente 3,5, como máximo aproximadamente 3, como máximo aproximadamente 2 o como máximo aproximadamente 1,5;
- 20 iv) como máximo aproximadamente el 40 % p/p tal como, por ejemplo, como máximo aproximadamente el 30 % p/p, como máximo aproximadamente el 25 % p/p o como máximo aproximadamente el 20 % p/p del tacrolimus se libera a las 6 horas cuando se somete a ensayo en un ensayo de disolución in vitro empleando un medio de disolución que tiene un pH de como máximo aproximadamente 4,5 tal como, por ejemplo, como máximo aproximadamente 4,0, como máximo aproximadamente 3,5, como máximo aproximadamente 3, como máximo aproximadamente 2 o como máximo aproximadamente 1,5, y/o
- 25 v) como máximo aproximadamente el 30 % p/p tal como, por ejemplo, como máximo aproximadamente el 25 % p/p, como máximo aproximadamente el 20 % p/p o en como máximo aproximadamente el 15 % p/p del tacrolimus se libera a las 4 horas cuando se somete a ensayo en un ensayo de disolución in vitro empleando un medio de disolución que tiene un pH de como máximo aproximadamente 4,5 tal como, por ejemplo, como máximo aproximadamente 4,0, como máximo aproximadamente 3,5, como máximo aproximadamente 3, como máximo aproximadamente 2 o como máximo aproximadamente 1,5.

35 Aparte del tacrolimus, una composición como se desvela en el presente documento también puede comprender una sustancia terapéuticamente, profilácticamente y/o diagnósticamente activa adicional. En particular, son de interés combinaciones de tacrolimus con al menos una de las siguientes sustancias activas: Sustancias que se indican para su uso relacionado con el trasplante de órganos tales como, por ejemplo, esteroides, inhibidores de la calcineurina y/o agentes antiproliferativos. Los ejemplos específicos incluyen prednisona, prednisolona, metilprednisona, ciclosporina, micofenolato de mofetilo, azatioprina, sirolimus, everolimus, micofenolato de sodio y FTY720 (Novartis).

40 Las composiciones farmacéuticas pueden prepararse mediante cualquier procedimiento conveniente tal como, por ejemplo, granulación, mezcla, secado por pulverización, etc. Un procedimiento particularmente útil es el procedimiento descrito en el documento WO 03/004001. En el presente documento se describe un procedimiento para la preparación de material en forma de partículas mediante un procedimiento de aglomeración controlado, es decir, un procedimiento, que permite un crecimiento controlado del tamaño de las partículas. El procedimiento implica la pulverización de una primera composición que comprende, por ejemplo, tacrolimus y un vehículo, que se ha fundido, sobre un segundo medio de vehículo sólido. Normalmente, el vehículo fundible tiene un punto de fusión de al menos 5 °C pero inferior al punto de fusión del tacrolimus. El punto de fusión del vehículo puede estar en el intervalo de 10 °C a 150 °C, tal como, por ejemplo, en el intervalo de 30 °C a 100 °C o en el intervalo de 40 °C a 50 °C que es el más preferido.

50 Está dentro de las habilidades del facultativo promedio seleccionar un vehículo adecuado que sea farmacéuticamente aceptable, capaz de disolver o disolver al menos parcialmente el tacrolimus y que tenga un punto de fusión en el intervalo deseado usando el conocimiento general y la experimentación habitual. Se describen candidatos adecuados para vehículos en el documento WO 03/004001.

55 En el presente contexto, son vehículos adecuados, por ejemplo los mencionados como un aceite o un material similar al aceite (como se analiza más adelante en el presente documento), así como los desvelados en el documento WO 03/004001.

60 Una ventaja de usar el procedimiento de aglomeración controlada descrita en el documento WO 03/004001 es que es posible aplicar una cantidad relativamente grande de una masa fundida a un material en forma de partículas sin tener un crecimiento indeseable del tamaño de partícula. En consecuencia, en una realización de la invención, el material en forma de partículas de una composición farmacéutica tiene un diámetro medio del peso geométrico $d_{p,q}$ de $\geq 10 \mu\text{m}$, tal como, por ejemplo, $\geq 20 \mu\text{m}$, de aproximadamente 20 a aproximadamente 2000, de

aproximadamente 30 a aproximadamente 2000, de aproximadamente 50 a aproximadamente 2000, de aproximadamente 60 a aproximadamente 2000, de aproximadamente 75 a aproximadamente 2000, tal como, por ejemplo, de aproximadamente 100 a aproximadamente 1500 μm , de aproximadamente 100 a aproximadamente 1000 μm o de aproximadamente 100 a aproximadamente 700 μm o como máximo aproximadamente 400 μm o como máximo 300 μm , tal como, por ejemplo, de aproximadamente 50 a aproximadamente 400 μm , tal como, por ejemplo, de aproximadamente 50 a aproximadamente 350 μm , de aproximadamente 50 a aproximadamente 300 μm , de aproximadamente 50 a aproximadamente 250 μm o de aproximadamente 100 a aproximadamente 300 μm .

El material en partículas obtenido por el procedimiento anteriormente mencionado tiene propiedades adecuadas con respecto a la capacidad de flujo y/o la compresibilidad y por tanto es adecuado para procesamiento adicional en formas de dosificación farmacéuticas.

Dispersión sólida y/o solución sólida de tacrolimus

La concentración del ingrediente activo en el vehículo hidrófilo o miscible en agua es como máximo del 15 % p/p, preferentemente como máximo del 10 % p/p, preferentemente como máximo del 8 % p/p, más preferentemente como máximo del 6 % p/p, incluso más preferentemente como máximo del 5 % p/p, como máximo del 4 % p/p, especialmente como máximo del 3 % p/p, en particular como máximo del 2 % p/p; y/o es al menos aproximadamente del 0,05 % p/p, preferentemente al menos aproximadamente del 0,1 % p/p, más preferentemente al menos aproximadamente del 0,5 % p/p, especialmente al menos aproximadamente del 0,7 % p/p, en particular al menos aproximadamente del 1 % p/p.

Físicamente, la combinación del ingrediente activo y el vehículo o bien puede formar una dispersión sólida, es decir, el ingrediente activo se dispersa en el vehículo en forma de partículas, o bien puede formar una solución sólida, es decir, el ingrediente activo se disuelve en el vehículo a un nivel molecular. El ingrediente activo y el vehículo también pueden formar una dispersión sólida que tiene en su interior una parte del ingrediente activo disuelto en un nivel molecular. El estado físico de la dispersión y/o solución puede determinarse mediante el uso de diversas técnicas, tales como Microscopía de Etapa Caliente (MEC), calorimetría diferencial de barrido (CDB), Microscopía Electrónica de Barrido (MEB) opcionalmente en combinación con Rayos X de Dispersión de Energía (XDE) y difracción de rayos X de polvo. En una realización preferida, el ingrediente activo está completamente disuelto en el vehículo para formar una solución sólida a temperatura ambiente.

La dispersión sólida de la invención presenta una liberación inmediata muy rápida del tacrolimus, cuando una composición que comprende la dispersión o solución se somete a ensayo en un ensayo de disolución de acuerdo con la USP usando un medio de disolución acuosa y al menos un 50 % p/p del ingrediente farmacéutico activo, se libera aproximadamente a los 30 minutos, preferentemente a los 20 minutos, más preferentemente a los 15 minutos; tal como al menos el 75 % p/p del ingrediente farmacéutico activo se libera aproximadamente a los 40 minutos o incluso mejor al menos el 90 % p/p del ingrediente farmacéutico activo se libera aproximadamente a los 60 minutos, preferentemente a los 45 minutos.

Los ejemplos de vehículos hidrófilos o miscibles en agua útiles para utilizarse de acuerdo con la presente invención se seleccionan entre el 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.

En una realización preferida de la invención, el vehículo es un polietilenglicol (PEG), en particular un PEG que tiene un peso molecular promedio de al menos 1500, preferentemente al menos 3000, más preferentemente al menos 4000, especialmente al menos 6000. El polietilenglicol puede mezclarse ventajosamente con uno o más vehículos hidrófilos o miscibles en agua, por ejemplo un poloxámero, preferentemente en una relación (en peso/peso) de entre 1:3 y 10:1, preferentemente entre 1:1 y 5:1, más preferentemente entre 3:2 y 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 PEG6000 y poloxámero 188 en la relación 7:3.

Para 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, PEG1500 está en el intervalo de 44-48 °C, PEG2000 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.

Son poloxámeros útiles (también denominados copolímeros de bloque de polioxipropileno-polioxietileno), por ejemplo poloxámero 188, poloxámero 237, poloxámero 338 o poloxámero 407 u otros copolímeros de bloque de óxido de etileno y óxido de propileno tales como la serie Tetronic® y/o Pluronic®. Los copolímeros de bloque adecuados de la serie Pluronic® incluyen los polímeros que tienen un peso molecular de aproximadamente 3.000 o más, tal como, por ejemplo, de aproximadamente 4.000 a aproximadamente 20.000 y/o una viscosidad (Brookfield) de aproximadamente 200 a aproximadamente 4.000 cps, tal como, por ejemplo, de aproximadamente 250 a aproximadamente 3.000 cps. Los 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. 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, de aproximadamente 9.000 a aproximadamente 35.000 y/o con una viscosidad (Brookfield) de aproximadamente 500 a aproximadamente 45.000 cps, tal como, por ejemplo, de aproximadamente 600 a aproximadamente 40.000. Las viscosidades proporcionadas 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.

En una realización preferida de la presente invención, el poloxámero es poloxámero 188, que tiene un peso molecular promedio de aproximadamente 8400 y un punto de fusión de aproximadamente 50-54 °C.

Otros vehículos hidrófilos o miscibles en agua útiles pueden ser polivinilpirrolidonas, copolímeros de poliviniloacetato de polivinilo (PVP-PVA), alcohol polivinílico (PVA), polímeros polimetacrílicos (Eudragit RS; Eudragit RL, Eudragit NE, Eudragit E), hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), hidroxipropilcelulosa (HPC), metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, hidroxietilcelulosa, pectinas, ciclodextrinas, galactomananos, alginatos, carragenatos, gomas de xantano y mezclas de los mismos.

"Glicéridos poliglicolizados" denota una mezcla de mono-, di- y triglicéridos y mono- y diésteres de polietilenglicol (PEG), preferentemente de peso molecular 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 del 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; son ejemplos de dichas mezclas de Gelucire®. Las composiciones de Gelucire® son materiales cerosos semisólidos inertes que son de carácter anfifílico y están disponibles con diferentes características físicas. Son tensioactivos en la naturaleza y se dispersan o solubilizan en medios acuosos formando micelas, glóbulos microscópicos o vesículas. Se identifican por su punto de fusión/valor de HLB. El punto de fusión se expresa en grados Celsius y el HLB (balance hidrofilia-lipofilia) es una escala numérica que se prolonga de 0 a aproximadamente 20. Los valores de HLB más bajos denotan sustancias más lipófilas e hidrófobas y los valores más altos denotan sustancias más hidrófilas y lipófilas. La afinidad de un compuesto por el agua o por sustancias oleosas se determina y su valor HLB se le asigna experimentalmente. Puede elegirse uno o una mezcla de diferentes grados del excipiente Gelucire® para conseguir 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 (C₁₂ a C₁₈) y (mono- y/o di) ésteres de PEG de ácidos grasos de cadena larga (C₁₂ a C₁₈) y puede 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 aproximadamente 33 °C a aproximadamente 64 °C y más habitualmente de aproximadamente 35 °C a aproximadamente 55 °C y por una diversidad de valores de HLB de aproximadamente 1 a aproximadamente 14, más habitualmente de aproximadamente 7 a aproximadamente 14. Por ejemplo, Gelucire® 50/13 designa un punto de fusión de aproximadamente 50 °C y un valor de HLB de aproximadamente 13 a este grado de Gelucire®.

Excipientes farmacéuticamente aceptables

Los ejemplos de excipientes adecuados para su uso en una composición o forma de dosificación sólida de acuerdo con la presente invención incluyen cargas, diluyentes, disgregantes, aglutinantes, lubricantes y similares y mezclas de los mismos. Como la composición o forma de dosificación sólida de acuerdo con la invención pueden usarse para diferentes fines, la elección de los excipientes se hace normalmente tomando en consideración dichos usos diferentes. Otros excipientes farmacéuticamente aceptables para el uso adecuado son, por ejemplo, agentes acidificantes, agentes alcalinizantes, conservantes, antioxidantes, agentes tampón, agentes quelantes, agentes colorantes, agentes complejantes, agentes emulsionantes y/o solubilizantes, aromas y perfumes, humectantes, agentes edulcorantes, agentes humectantes y similares.

Los ejemplos de cargas, diluyentes y/o aglutinantes adecuados incluyen lactosa (por ejemplo, lactosa secada por pulverización, α-lactosa, β-lactosa, Tabletose®, diversos grados de Pharmatose®, Microtose® o Fast-Floc®), celulosa microcristalina (diversos grados de Avicel®, Elcema®, Vivacel®, Ming Tai® o Solka-Floc®), hidroxipropilcelulosa, L-hidroxipropilcelulosa (poco sustituida), hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) (por ejemplo, Methocel E, F y K, Metolose SH de Shin-Etsu, Ltd, tal como, por ejemplo, los grados de 4.000 cps de Methocel E y Metolose 60 SH, los grados de 4.000 cps de Methocel F y Metolose 65 SH, los grados de 4.000, 15.000 y 100.000 cps de Methocel K y los grados de 4.000, 15.000, 39.000 y 100.000 de Metolose 90 SH), polímeros de metilcelulosa (tales como, por ejemplo, Methocel A, Methocel A4C, Methocel A15C, Methocel A4M), hidroxietilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, carboximetileno, carboximetilhidroxietilcelulosa y otros derivados de celulosa, sacarosa, agarosa, sorbitol, manitol, dextrinas, maltodextrinas, almidones o almidones modificados (incluyendo almidón de patata, almidón de maíz y almidón de arroz), fosfato de calcio (por ejemplo, fosfato de calcio básico, hidrógeno fosfato de calcio, hidrato fosfato dicálcico), sulfato de calcio, carbonato de calcio, alginato de sodio, colágeno, etc.

Son ejemplos específicos de diluyentes, por ejemplo carbonato de calcio, fosfato de calcio dibásico, fosfato de calcio tribásico, sulfato de calcio, celulosa microcristalina, celulosa en polvo, dextranos, dextrina, dextrosa, fructosa, caolín, lactosa, manitol, sorbitol, almidón, almidón pregelatinizado, sacarosa, azúcar etc.

Son ejemplos específicos de disgregantes por ejemplo, ácido algínico o alginatos, celulosa microcristalina,

hidroxipropilcelulosa y otros derivados de celulosa, croscarmelosa de sodio, crospovidona, polacrilina de potasio, glicolato de almidón de sodio, almidón, almidón pregelatinizado, carboximetilalmidón (por ejemplo Primogel® y Explotab®) etc.

5 Son ejemplos específicos de aglomerantes por ejemplo, goma arábica, ácido alginico, agar, carragenano de calcio, carboximetilcelulosa de sodio, celulosa microcristalina, dextrina, etilcelulosa, gelatina, glucosa líquida, goma guar, hidroxipropilmetilcelulosa, metilcelulosa, pectina, PEG, povidona, almidón pregelatinizado etc.

10 También pueden incluirse sustancias de deslizamiento y lubricantes en la composición. Los ejemplos incluyen ácido esteárico, estearato de magnesio, estearato de calcio u otro estearato metálico, talco, ceras y glicéridos, aceite mineral ligero, PEG, behenato de glicerilo, sílice coloidal, aceites vegetales hidrogenados, almidón de maíz, estearilfumarato de sodio, polietilenglicoles, sulfatos de alquilo, benzoato de sodio, acetato de sodio etc.

15 Otros excipientes que pueden incluirse en una forma de dosificación sólida de la invención son, por ejemplo agentes aromatizantes, agentes colorantes, agentes enmascaradores del sabor, agentes de ajuste del pH, agentes tampón, conservantes, agentes estabilizantes, antioxidantes, agentes humectantes, agentes de ajuste de la humedad, agentes tensioactivos, agentes de suspensión, agentes potenciadores de la absorción, agentes para liberación prolongada etc.

20 Otros aditivos en una forma de dosificación sólida de acuerdo con la invención pueden ser antioxidantes como, por ejemplo, ácido ascórbico, palmitato de ascorbilo, hidroxianisol butilado, hidroxitolueno butilado, ácido hipofosforoso, monotioglicerol, metabisulfito de potasio, galato de propilo, sulfoxilato de 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 de vehículo también puede contener, por ejemplo, agentes estabilizantes. La concentración de un antioxidante y/o un agente estabilizante en la composición de vehículo es normalmente de aproximadamente el 0,1 % p/p a aproximadamente el 5 % p/p.

25 Una forma de dosificación sólida de acuerdo con la invención también puede incluir uno o más tensioactivos o sustancias que tienen propiedades tensioactivas. Se contempla que dichas sustancias estén implicadas en la humectación de la sustancia activa poco soluble y, por tanto, contribuye a las características de solubilidad mejorada de la sustancia activa.

Son excipientes adecuados para su uso en una forma de dosificación sólida de acuerdo con la invención tensioactivos tales como, por ejemplo, tensioactivos anfífilicos como los desvelados en el documento WO 00/50007 a nombre de Lipocine, Inc. Son ejemplos de tensioactivos adecuados

30 i) ácidos grasos polietoxilados tales como, por ejemplo, mono- o diésteres de ácidos grasos de polietilenglicol o mezclas de los mismos tales como, por ejemplo, mono- o diésteres de polietilenglicol con ácido láurico, ácido oleico, ácido esteárico, ácido mirístico, ácido ricinoleico y el polietilenglicol puede seleccionarse entre 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,

35 ii) ésteres de ácidos grasos de glicerol de polietilenglicol, es decir, ésteres como los anteriormente mencionados pero en forma de ésteres de glicerilo de los ácidos grasos individuales;

40 iii) glicerol, propilenglicol, etilenglicol, ésteres de PEG o sorbitol con aceites, por ejemplo, aceites vegetales como, por ejemplo, aceite de ricino hidrogenado, aceite de almendras, aceite de nuez de palma, aceite de ricino, aceite de nuez de albaricoque, aceite de oliva, aceite de cacahuete, aceite de nuez de palma hidrogenado y similares,

45 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,

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) esterol y derivados de esterol;

50 viii) ésteres de ácidos grasos de sorbitano de polietilenglicol (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®;

ix) éteres de alquilo de polietilenglicol tales como, por ejemplo, oleil éter de PEG y lauril éter de PEG;

x) ésteres de azúcares como, por ejemplo, monopalmitato de sacarosa y monolaurato de sacarosa;

55 xi) alquil fenoles de polietilenglicol, como, por ejemplo, la serie Triton® X o N;

xii) copolímeros de bloque de polioxietileno-polioxipropileno tales como, por ejemplo, la serie Pluronic®, la serie Synperonic®, Emkalyx®, Lutrol®, Supronic® etc. El término genérico para estos polímeros es "poloxámeros" y son ejemplos relevantes en el presente contexto 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;

60 xiii) ésteres de ácidos grasos de sorbitano como la serie Span® o la serie Ariacel® tal como, por ejemplo

monolaurato de sorbitano, monopalmitato de sorbitano, monooleato de sorbitano, monoestearato de sorbitano, etc.;

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

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

10 Cuando un tensioactivo o una mezcla de tensioactivos está presente en una forma de dosificación sólida de la invención, la concentración del tensioactivo o tensioactivos está normalmente en un intervalo de aproximadamente el 0,1-80 % p/p tal como, por ejemplo, de aproximadamente el 0,1 a aproximadamente el 20 % p/p, de aproximadamente el 0,1 a aproximadamente el 15 % p/p, de aproximadamente el 0,5 a aproximadamente el 10 % p/p o, como alternativa, de aproximadamente el 0,10 a aproximadamente el 80 % p/p tal como, por ejemplo, de aproximadamente el 10 a aproximadamente el 70 % p/p, de aproximadamente el 20 a aproximadamente el 60 % p/p o de aproximadamente el 30 a aproximadamente el 50 % p/p.

15 En un aspecto específico de la invención, el al menos uno de los uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables se selecciona entre el grupo que consiste 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, montmorillonita y/o saponita.

20 Dichos materiales son especialmente útiles como un material de sorción para aceites o materiales similares al aceite en productos farmacéuticos, cosméticos y/o productos alimenticios. En una realización específica, el material se usa como un material de sorción para aceites o materiales similares al aceite en productos farmacéuticos. El material que tiene la capacidad de funcionar como un material de sorción para aceites o materiales similares al aceite también se denota "material de sorción de aceite". Además, en el presente contexto, el término "sorción" se usa para denotar "absorción" así como "adsorción". Se ha de entender que cada vez que se usa uno de los términos pretende
25 incluir el fenómeno de absorción, así como el de adsorción.

En particular, 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. Dependiendo de la calidad empleada un dióxido de silicio puede ser un lubricante o puede ser un material de sorción de aceite. Las cualidades que cumplen esta última función parecen ser más importantes.

30 En una realización específica, una composición o forma de dosificación sólida de acuerdo con la invención comprende un excipiente farmacéuticamente aceptable que es un producto de dióxido de silicio que tiene propiedades correspondientes a Aeroperl® 300 (disponible de Degussa, Frankfurt, Alemania). Como se desprende de los ejemplos del presente documento, un material muy adecuado es Aeroperl® 300 (incluyendo materiales con propiedades similares o correspondientes a las de Aeroperl® 300).

35 El uso de un material de sorción de aceite en las composiciones o formas de dosificación de acuerdo con la invención es muy ventajoso para la preparación de composiciones farmacéuticas, cosméticas, nutricionales y/o alimenticias, en las que la composición comprende aceite o un material similar al aceite. Una de las ventajas es que es posible incorporar una cantidad relativamente grande de aceite y material similar al aceite y aun así tener un material que sea sólido. De este modo, es posible preparar composiciones sólidas con una carga relativamente alta
40 de aceite o materiales similares al aceite mediante el uso de un material de sorción de aceite de acuerdo con la invención. Dentro del campo farmacéutico es una ventaja ser capaz de incorporar una cantidad relativamente grande de un aceite o un material similar al aceite en una composición sólida especialmente en las situaciones en las que la sustancia activa no tiene propiedades adecuadas con respecto a la solubilidad en agua (por ejemplo, escasa solubilidad en agua), la estabilidad en medio acuoso (es decir, se produce degradación en medio acuoso), la
45 biodisponibilidad oral (por ejemplo, baja biodisponibilidad), etc. o en las situaciones en las que se desea modificar la liberación de una sustancia activa de una composición con el fin de obtener una entrega controlada, retardada, sostenida y/o pulsada de la sustancia activa. Por tanto, en una realización específica éste se usa en la preparación de composiciones farmacéuticas.

50 En una realización importante de la invención, al menos una parte del tacrolimus está presente en la composición en forma de una solución sólida que incluye una dispersión molecular y una dispersión sólida. Normalmente, el 10 % o más tal como, por ejemplo, el 20 % o más, el 30 % o más, el 40 % o más, el 50 % o más, el 60 % o más, el 70 % o más, el 80 % o más, el 90 % o más, tal como, por ejemplo, el 95 % o más, o aproximadamente el 100 % p/p del tacrolimus está presente en la composición en forma de una dispersión sólida.

55 Una dispersión sólida puede obtenerse de diferentes maneras, por ejemplo mediante el empleo de disolventes orgánicos o por dispersión o disolución de la sustancia activa en otro medio adecuado (por ejemplo un aceite o un material similar al aceite que esté en forma líquida a temperatura ambiente o a temperaturas elevadas).

Las dispersiones sólidas (procedimiento de disolvente) pueden, por ejemplo, prepararse disolviendo una mezcla física de la sustancia activa (por ejemplo, una sustancia farmacológica) y el vehículo en un disolvente orgánico

habitual, seguido de la evaporación del disolvente. El vehículo es con frecuencia un polímero hidrófilo. Los disolventes orgánicos adecuados incluyen un disolvente farmacéuticamente aceptable en el que la sustancia activa sea soluble, tal como metanol, etanol, cloruro de metileno, cloroformo, acetato de etilo, acetona o mezclas de los mismos.

5 Los transportadores hidrosolubles adecuados incluyen polímeros tales como polietilenglicol, poloxámeros, estearatos de polioxietileno, poli-ε-caprolactona, polivinilpirrolidona (PVP), copolímero de polivinilpirrolidona-acetato de polivinilo PVP-PVA (Kollidon VA64), polímeros polimetacrílicos (Eudragit RS, Eudragit RL, Eudragit NE, Eudragit e) y alcohol polivinílico (PVA), hidroxipropilcelulosa (HPC), hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), metilcelulosa y poli(óxido de etileno) (PEO).

10 Con respecto a la cantidad de la sustancia activa y el polímero en la dispersión sólida, la relación de peso de sustancia activa a polímero puede estar en un intervalo de aproximadamente 3:1 a aproximadamente 1:20. Sin embargo, también puede usarse un intervalo más estrecho de aproximadamente 3:1 a aproximadamente 1:5, tal como, por ejemplo, de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 1:3 o aproximadamente.

15 La dispersión sólida se forma preferentemente por técnicas de secado por pulverización, aglomeración controlada, liofilización o revestimiento sobre partículas de vehículo o cualquier otro procedimiento de retirada del disolvente. El producto seco contiene la sustancia activa presente en forma de una dispersión sólida que incluye una dispersión molecular y una solución sólida.

Como una alternativa al uso de disolventes orgánicos el fármaco y el polímero pueden ser comolerse o extruirse a temperaturas elevadas (extrusión de masas fundidas).

20 Las composiciones farmacéuticas que comprenden tacrolimus al menos parcialmente en forma de una dispersión o solución sólida pueden, en principio, prepararse usando cualquier procedimiento adecuado para la preparación de composiciones farmacéuticas conocido en la técnica.

25 Aparte de usar el procedimiento basado en disolvente orgánico, la dispersión sólida o las soluciones sólidas de tacrolimus pueden obtenerse mediante la dispersión y/o disolución del tacrolimus en la composición de vehículo utilizada en el procedimiento de aglomeración controlada. Pueden añadirse agentes estabilizantes, etc., con el fin de asegurar la estabilidad de la dispersión/solución sólida.

30 La presente memoria descriptiva también desvela un procedimiento para la preparación de una composición farmacéutica. En general, puede emplearse cualquier procedimiento adecuado dentro del campo farmacéutico. Sin embargo, con el fin de permitir la incorporación de una cantidad relativamente alta de un aceite o un material similar al aceite especialmente, el procedimiento descrito en el documento WO 03/004001 ha demostrado ser útil. El procedimiento comprende pulverizar una primera composición en forma líquida, comprendiendo dicha composición un primer vehículo o excipiente y teniendo un punto de fusión por encima de 5 °C, en una segunda composición que comprende un segundo soporte o material excipiente, estando dicha segunda composición, por ejemplo, en el estado fluidizado y teniendo una temperatura por debajo del punto de fusión del primer vehículo o excipiente. La sustancia activa puede estar presente en la primera composición de vehículo o excipiente y/o en la segunda composición de soporte o excipiente. Sin embargo, en los casos en los que el tacrolimus esté presente, al menos parcialmente, en forma de una dispersión sólida, es ventajoso incorporar o disolver el tacrolimus en la primera composición de vehículo o excipiente. El documento WO05020993A1 y el documento WO05020994A1 de los presentes inventores describen adicionalmente composiciones del tacrolimus mediante el uso de la tecnología y con formulaciones de liberación prolongada de la misma.

Formas de dosificación sólidas

35 La composición farmacéutica de acuerdo con la invención está en forma de partículas y puede emplearse como tal. Sin embargo, en muchos casos es más conveniente presentar la composición en forma de gránulos, microgránulos, microesferas, nanopartículas y similares o en forma de formas de dosificación sólidas, incluyendo comprimidos, cápsulas y sobrecitos y similares. Una forma de dosificación sólida de acuerdo con la invención puede ser una forma de dosificación de una sola unidad o puede estar en forma de una forma de dosificación de múltiples depósitos (polydepot) que contiene una multiplicidad de unidades individuales, tales como, por ejemplo, microgránulos, perlas y/o gránulos.

50 Una forma de dosificación sólida de acuerdo con la presente invención comprende una composición farmacéutica en forma de partículas como se ha descrito anteriormente. Los detalles e indicaciones desvelados en este aspecto principal de la invención se aplican por analogía con los otros aspectos de la invención. En consecuencia, las propiedades con respecto al aumento de la biodisponibilidad, los cambios en parámetros de biodisponibilidad, la falta de efecto diurno así como la liberación del tacrolimus, descritas y/o reivindicadas en el presente documento para composiciones farmacéuticas en forma de partículas, son análogas para una forma de dosificación sólida de acuerdo con la presente invención .

55 El intervalo de dosificación recomendado para el Prograf® es de 0,1 a 0,2 mg/kg/día administrados cada 12 horas en dos dosis divididas. De forma más importante, las concentraciones en sangre tienen que controlarse.

El nivel habitual para 1-3 meses es de 7-20 ng/ml y para 4-12 meses los niveles deberían ser de 5-15 ng/ml. Éstos son solamente valores de orientación y puede variar entre tipos de trasplante y etnias.

Se descubrió lo siguiente para los pacientes con trasplante de riñón.

Tiempo después del trasplante	Raza blanca n = 114		Raza negra n = 56	
	Dosis (mg/kg)	Concentraciones mínimas (ng/ml)	Dosis (mg/kg)	Concentraciones mínimas (ng/ml)
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

5 La recomendación de dosis esperada para productos de la presente invención será de 0,02 mg/kg/día a 0,15 mg/kg/día, dosificada una vez al día. Las formas de dosificación adecuadas (concentración) varían desde 0,1 mg a 15 mg de tacrolimus, preferentemente una concentración seleccionada entre 0,5 mg, 1 mg, 2 mg y 5 mg.

10 Como se ha demostrado en el presente documento mediante centellografía y se muestra en la Figura 2, la liberación de acuerdo con la presente invención puede producirse incluso en la parte distal del colon y aun así pueden distribuirse a la mucosa y absorberse. La absorción de la forma de dosificación de liberación prolongada de acuerdo con la invención es una en la que la liberación in vivo después de la administración oral a un sujeto se realiza sustancialmente en el colon tal como la liberación en una o más de las ubicaciones del colon ascendente, el colon transverso y el colon descendente.

Diferentes realizaciones de la invención con respecto a los parámetros farmacocinéticos preferidos obtenidos con la forma de dosificación de liberación prolongada de acuerdo con la presente invención se enumeran a continuación.

15 En una realización, la invención se refiere a una forma de dosificación de liberación prolongada que cuando se administra a un sujeto o a un número de sujetos proporciona una variabilidad intrasujeto y/o intersujeto del $T_{m\acute{a}x}$ medio en sangre del tacrolimus con respecto al obtenido a partir de la administración de la forma de dosificación del producto comercial Advagraf® (MR4) o una forma de dosificación de liberación prolongada bioequivalente, reducida en al menos el 10 %, tal como al menos el 15 %, tal como al menos el 17,5 %, tal como al menos el 20 %, tal como al menos el 22,5 %, tal como al menos el 25 %, tal como al menos el 27,5 %, tal como al menos el 30 % cuando se determina en condiciones similares y se administra en dosificaciones moleculares similares del tacrolimus.

25 En una realización, la invención se refiere a una forma de dosificación de liberación prolongada que cuando se administra a un sujeto o a un número de sujetos proporciona una variabilidad intrasujeto y/o intersujeto de la $C_{m\acute{a}x}$ media y/o el $ABC_{(0-\infty)}$ en sangre del tacrolimus con respecto al obtenido a partir de la administración del producto comercial Advagraf® (MR4) o una forma de dosificación de liberación prolongada bioequivalente, reducida en al menos el 10 %, tal como al menos el 15 %, tal como al menos el 17,5 %, tal como al menos el 20 %, tal como al menos el 22,5 %, tal como al menos el 25 %, tal como al menos el 27,5 %, tal como al menos el 30 % cuando se determina en condiciones similares y se administra en dosificaciones moleculares similares del tacrolimus.

30 En una realización, la invención se refiere a una forma de dosificación de liberación prolongada, que cuando se administra a un sujeto o a un número de sujetos proporciona un valor de $C_{m\acute{a}x}$ disminuido con respecto al obtenido a partir de la administración del producto comercial Advagraf® (MR4) o una forma de dosificación de liberación prolongada bioequivalente, en al menos aproximadamente el 10 % o al menos aproximadamente el 15 % o al menos aproximadamente el 20 % o al menos aproximadamente el 30 % o al menos aproximadamente el 35 %, o al menos aproximadamente el 40 o más, o al menos aproximadamente el 45 % o al menos aproximadamente el 50 % o al menos aproximadamente el 55 %, determinándose el valor de $C_{m\acute{a}x}$ en condiciones similares y administrándose en dosificaciones moleculares similares del tacrolimus.

35 En una realización, la invención se refiere a una forma de dosificación de liberación prolongada, que cuando se administra a un sujeto o a un número de sujetos proporciona una biodisponibilidad aumentada con respecto a la obtenida mediante la administración del producto disponible en el mercado Advagraf® (MR4) o una forma de dosificación de liberación prolongada bioequivalente, en al menos aproximadamente el 20 % o al menos aproximadamente el 25 % o al menos aproximadamente el 30 % o al menos aproximadamente el 35 % o al menos aproximadamente el 40 % o al menos aproximadamente el 45 % o al menos aproximadamente el 50 % o al menos aproximadamente el 55 % o al menos aproximadamente el 60 %, tal como al menos el 65 %, determinándose la biodisponibilidad como $ABC_{(0-\infty)}$ y en condiciones similares y administrándose en dosificaciones moleculares similares del tacrolimus.

45 En una realización, la invención se refiere a una forma de dosificación de liberación prolongada, que cuando se

5 administra a un sujeto o a un número de sujetos proporciona una variabilidad intrasujeto y/o intersujeto del $T_{m\acute{a}x}$ medio en sangre del tacrolimus con respecto al obtenido a partir de la administración de la forma de dosificación de Prograf® disponible en el mercado o una forma de dosificación de tacrolimus de liberación inmediata bioequivalente, reducida en al menos el 10 %, tal como al menos el 15 %, tal como al menos el 17,5 %, tal como al menos el 20 %, tal como al menos el 22,5 %, tal como al menos el 25 %, tal como al menos el 27,5 %, tal como al menos el 30 % cuando se determina en condiciones similares y se administra en dosificaciones moleculares similares del tacrolimus.

10 En una realización, la invención se refiere a una forma de dosificación de liberación prolongada que cuando se administra a un sujeto o a un número de sujetos proporciona una variabilidad intrasujeto y/o intersujeto de la $C_{m\acute{a}x}$ media y/o el $ABC_{(0-\infty)}$ en sangre del tacrolimus con respecto al obtenido a partir de la administración de la forma de dosificación de Prograf® disponible en el mercado o una forma de dosificación de liberación inmediata bioequivalente, reducida en al menos el 10 %, tal como al menos el 15 %, tal como al menos el 17,5 %, tal como al menos el 20 %, tal como al menos el 22,5 %, tal como al menos el 25 %, tal como al menos el 27,5 %, tal como al menos el 30 % cuando se determina en condiciones similares y se administra en dosificaciones moleculares similares del tacrolimus.

15 En una realización, la invención se refiere a una forma de dosificación de liberación prolongada que cuando se administra a un sujeto o a un número de sujetos proporciona un valor de $C_{m\acute{a}x}$ disminuido con respecto al obtenido a partir de la administración de la forma de dosificación de Prograf® disponible en el mercado o una forma de dosificación de liberación inmediata bioequivalente, en al menos aproximadamente el 20 % o al menos aproximadamente el 30 % o al menos aproximadamente el 35 % o al menos aproximadamente el 40 o más o al menos aproximadamente el 45 % o al menos aproximadamente el 50 % o al menos aproximadamente el 55 % o al menos aproximadamente el 60 % o al menos aproximadamente el 65 %, cuando se determina en condiciones similares y se administra en dosificaciones moleculares similares del tacrolimus.

20 En una realización, la invención se refiere a una forma de dosificación de liberación prolongada que cuando se administra a un sujeto o a un número de sujetos proporciona una biodisponibilidad aumentada con respecto a la obtenida mediante la administración de la forma de dosificación de Prograf® disponible en el mercado o una forma de dosificación de liberación inmediata bioequivalente, en al menos aproximadamente el 10 % o en al menos aproximadamente el 15 % o en al menos aproximadamente el 20 % o al menos aproximadamente el 30 % o al menos aproximadamente el 35 % o al menos aproximadamente el 40 o más o al menos aproximadamente el 45 % o al menos aproximadamente el 50 % o al menos aproximadamente el 55 %, determinándose la biodisponibilidad como $ABC_{(0-\infty)}$ y en condiciones similares y administrándose en dosificaciones moleculares similares del tacrolimus.

25 En una realización, la invención se refiere a una forma de dosificación de liberación prolongada que cuando se administra a un sujeto o a un número de sujetos después de al menos 4 horas en estado de ayuno al anochecer proporciona una biodisponibilidad que con respecto a la obtenida después de la administración de la forma de dosificación por la mañana después de al menos 4 horas en estado de ayuno es de al menos el 70 %, tal como al menos el 80 %, preferentemente al menos el 85 % más preferentemente al menos el 90 % y preferentemente al menos el 95 % del valor medido después de la administración por la mañana.

30 En una realización, la invención se refiere a una forma de dosificación de liberación prolongada que cuando se administra a un sujeto o a un número de sujetos después de al menos 4 horas en estado de ayuno al anochecer proporciona una $C(m\acute{a}x)$, que con respecto a la obtenida después de la administración de la forma de dosificación por la mañana después de al menos 4 horas en estado de ayuno es de al menos el 70 %, tal como al menos el 80 %, preferentemente al menos el 85 % más preferentemente al menos el 90 % y preferentemente al menos el 95 % del valor medido después de la administración por la mañana.

35 En una realización, la invención se refiere a una forma de dosificación de liberación prolongada en la que la biodisponibilidad es independiente del tiempo de dosificación del día y de este modo es adecuada para un régimen de dosificación a la hora de acostarse.

40 En una realización, la invención se refiere a una forma de dosificación de liberación prolongada que cuando comprende 5 mg de tacrolimus y cuando se administra como una dosis única a al menos 6 sujetos sanos en estado de ayuno proporciona una concentración máxima media ($C_{m\acute{a}x}$) de tacrolimus de como máximo 15 ng/ml, tal como como máximo 13 ng/ml y un $ABC(0-96h)$ media de al menos 45 mg•h/l, tal como al menos 55 mg•h/l, tal como al menos 60 mg•h/l.

45 En una realización, la invención se refiere a una forma de dosificación de liberación prolongada de acuerdo con la invención en la que la concentración en sangre 24 horas después de la administración del tacrolimus es de al menos 2 ng/ml tal como al menos 3 ng/ml tal como al menos 4 ng/ml.

50 En una realización, la invención se refiere a una forma de dosificación de liberación prolongada que cuando se administra una vez al día en estado estacionario a un sujeto sano o un paciente, la oscilación de las concentraciones en sangre del tacrolimus medida como $(C_{m\acute{a}x}-C_{m\acute{i}n})/C_{m\acute{i}n}$ es menor que la oscilación observada cuando se administra la forma de dosificación Advagraf® o una forma de dosificación de liberación prolongada bioequivalente del

tacrolimus en un régimen de una vez al día y determinándose en condiciones similares y administrándose en dosis diarias moleculares similares del tacrolimus. La disminución es preferentemente de al menos el 10 %, tal como al menos el 20 %, preferentemente al menos el 30 %, tal como al menos el 40 %, más preferentemente al menos el 50 %.

5 En una realización, la invención se refiere a una forma de dosificación de liberación prolongada que cuando se administra una vez al día en estado estacionario a un sujeto sano o un paciente, la oscilación de las concentraciones en sangre del tacrolimus total y/o libre, medida como $(C_{m\acute{a}x}-C_{m\acute{i}n})/C_{m\acute{i}n}$ es menor que la oscilación observada cuando se administra la forma de dosificación Prograf® o una composición de liberación inmediata bioequivalente del tacrolimus en un régimen de dos veces al día y determinándose en condiciones similares y administrándose en dosis
10 dosificaciones moleculares similares del tacrolimus. La disminución es preferentemente de al menos el 10 %, tal como al menos el 20 %, preferentemente al menos el 30 %, tal como al menos el 40 %, más preferentemente al menos el 50 %.

En una realización, la invención se refiere a una forma de dosificación de liberación prolongada que cuando se administra una vez al día en estado estacionario a un sujeto sano o un paciente, la fluctuación de las
15 concentraciones en sangre del tacrolimus total y/o libre, medida como $(C_{m\acute{a}x}-C_{m\acute{i}n})/C_{promedio}$ es menor que la fluctuación observada cuando se administra la forma de dosificación Advagraf® o una forma de dosificación de liberación prolongada bioequivalente del tacrolimus en un régimen de una vez al día y determinándose en condiciones similares y administrándose en dosis diarias moleculares similares del tacrolimus. La
20 disminución es preferentemente de al menos el 10 %, tal como al menos el 20 %, preferentemente al menos el 30 %, tal como al menos el 40 %, más preferentemente al menos el 50 %.

En una realización, la invención se refiere a una forma de dosificación de liberación prolongada que cuando se administra una vez al día en estado estacionario a un sujeto sano o un paciente, la fluctuación de las
25 concentraciones en sangre del tacrolimus total medida como $(C_{m\acute{a}x}-C_{m\acute{i}n})/C_{promedio}$ es menor que la fluctuación observada cuando se administra la forma de dosificación Prograf® o una composición de liberación inmediata bioequivalente del tacrolimus en un régimen de dos veces al día y determinándose en condiciones similares y administrándose en dosis diarias moleculares similares del tacrolimus. La disminución es preferentemente de al
30 menos el 10 %, tal como al menos el 20 %, preferentemente al menos el 30 %, tal como al menos el 40 %, más preferentemente al menos el 50 %.

En una realización, la invención se refiere a una forma de dosificación de liberación prolongada que cuando se administra a al menos 6 sujetos sanos en estado de ayuno, el tiempo de residencia medio, TMR, del tacrolimus
35 medido en la sangre es al menos un 10 % más largo que el tiempo de residencia medio medido en condiciones bioequivalentes con la forma de dosificación Advagraf® o una forma de dosificación de liberación prolongada similar del tacrolimus. Preferentemente, el TMR aumenta en al menos el 20 %, tal como en un 25 %.

En una realización, la invención se refiere a una forma de dosificación de liberación prolongada que cuando se administra a al menos 6 sujetos sanos en estado de ayuno, el tiempo medio de residencia del tacrolimus medido en
40 la sangre es al menos un 35 % más largo que el tiempo de residencia medio medido en condiciones similares con la forma de dosificación Prograf® o una forma de dosificación de liberación inmediata bioequivalente del tacrolimus.

La presente memoria descriptiva también desvela un procedimiento para proporcionar un tratamiento inmunosupresor de un paciente que lo necesite en un régimen de una vez al día mediante la administración de una
45 formulación de liberación prolongada como se describe en el presente documento, que proporciona uno o más de disminución de la $C_{m\acute{a}x}$, disminución de la oscilación, disminución de la fluctuación, aumento del ABC, aumento del TMR, un tiempo mayor para la $T_{m\acute{a}x}$, y una $C_{m\acute{i}n}$ mayor. Además, los procedimientos proporcionan una $C_{m\acute{i}n}$ que correlaciona la biodisponibilidad con un factor de correlación de al menos 0,75 a 1, tal como al menos 0,80, preferentemente 0,85, más preferentemente 0,90, aún más preferentemente al menos 0,95 e incluso más preferentemente de al menos 0,97.

En una realización preferida, la diferencia en la biodisponibilidad es sustancialmente independiente de la hora del día en la que se administra la dosis. Esto proporciona la posibilidad de un régimen de dosificación una vez al día a la hora de acostarse o al anochecer, además de la dosificación normal por la mañana. Sin embargo, de forma más importante, el riesgo de disminución de la exposición si el paciente realmente ingiere la forma de dosificación en un
50 momento diferente que el prescrito y esperado (no cumplimiento por parte del paciente), el riesgo para el paciente se reduce para la exposición reducida y por tanto aumenta el riesgo de, por ejemplo, el rechazo del trasplante.

En un aspecto adicional la invención proporciona una forma de conversión de un régimen dos veces al día con una dosis más alta. Un procedimiento para dicha conversión a partir de, entre otros, Prograf a un régimen de una vez al día, es disminuir la dosis diaria del régimen de liberación inmediata del tacrolimus entre el 25 % y el 50 %, tal como entre el 30 % y el 40 %, preferentemente con aproximadamente el 33 %. La reducción es en la medida de lo posible mediante el uso de las formas de dosificación una vez al día de liberación prolongada seleccionadas entre las formas de dosificación una vez al día de 0,5 mg, 1 mg, 2 mg y 5 mg. En consecuencia, una relación de conversión de 1:0,66-0,80 depende de las concentraciones de dosificación disponibles como se ha mencionado. Además, la presente invención se refiere a una conversión a partir de Advagraf® con una relación de 1:0,30 a 0,75, tal como

1:0,33 a 0,7 de acuerdo con las concentraciones de dosificación disponibles seleccionadas entre 0,5 mg, 1 mg, 2 mg y 5 mg de las formulaciones de liberación prolongada de acuerdo con la presente invención.

Un aspecto especialmente importante de la invención son las concentraciones pico sustancialmente reducidas que proporcionan una disminución de los efectos secundarios relacionados con la concentración pico. Sin embargo, dicho efecto puede ser difícil de medir debido a la variación inter e intrasujeto de los presentes tratamientos de tacrolimus y a la naturaleza de los efectos secundarios que con frecuencia son de un carácter subjetivo o pueden requerir biopsias de tejido para su determinación. Se necesitarán cuestionarios cuidadosos y un gran número de pacientes para estudios de comparación para demostrar dicho efecto con significación. Sin embargo, se contempla que el tratamiento con una formulación de liberación prolongada de acuerdo con la presente invención pueda reducir algunos posibles efectos secundarios relacionados con la concentración pico, incluyendo los efectos secundarios de origen neurológico tales como el temblor y el dolor de cabeza.

En una realización preferida, la disminución de los efectos secundarios está relacionada con el riesgo de intervalo QTc prolongado debido a un efecto en la repolarización ventricular. Otras toxicidades incluidas que se contempla que pueden disminuir son el desarrollo de daño renal, el desarrollo de diabetes, así como el desarrollo de hipertensión.

Especialmente, la acumulación que se produce en algunos órganos puede estar asociada a daño en los órganos, especialmente ya que la acumulación o la concentración de tacrolimus individual no pueden disminuir durante el período con la concentración en sangre baja durante los últimos tiempos del intervalo de dosificación. Esta falta de aclaramiento de un órgano puede estar relacionada con la alta afinidad del tacrolimus por ese órgano superando el aclaramiento esperable de otro modo de este tipo de órganos altamente vascularizados. En consecuencia, los altos picos de las presentes formas de dosificación disponibles en el mercado pueden contribuir a que el tacrolimus se acumule en estos órganos, órganos que pueden comprender tanto como casi 30 veces la concentración de la sangre en el estado estacionario con formas de dosificación convencionales.

Los pacientes trasplantados de novo pueden ser extremadamente sensibles a las altas concentraciones debido al mal estado general del cuerpo, los niveles bajos de proteínas plasmáticas que aumentan aún más la fracción de tacrolimus libre que entra en los órganos. Especialmente en estos pacientes las concentraciones en sangre alta durante la titulación se evitan mediante el uso de la forma de dosificación de acuerdo con la invención que tiene el potencial de disminuir la magnitud de la acumulación o prolongar el tiempo antes de que se alcancen concentraciones altas en órganos donde el tacrolimus es tóxico. La presente memoria descriptiva también desvela un procedimiento de tratamiento de pacientes en riesgo de toxicidad en los órganos por tacrolimus. Los órganos conocidos por acumular tacrolimus incluyen la glándula suprarrenal, el pulmón, el corazón, el hígado, el tracto gastrointestinal y el riñón. Sin embargo, de acuerdo con la presente invención, se cree además que el páncreas y especialmente los islotes de Langerhans pueden ser sensibles a las altas concentraciones, especialmente durante el inicio del tacrolimus, con lo que el riesgo de desarrollar diabetes en un momento posterior puede aumentar sustancialmente. Otro sistema relacionado con la toxicidad es el sistema nervioso central. Muchos pacientes se retiran del tratamiento debido al dolor de cabeza y el temblor, efectos secundarios que es probable que disminuyan con el tratamiento de acuerdo con la presente invención.

De acuerdo con un aspecto adicional de la invención, la formulación de liberación prolongada de acuerdo con la presente invención proporciona un perfil de seguridad del tratamiento que permite el tratamiento desde el momento del trasplante tan pronto como el paciente está lo suficiente bien para ser tratado con una formulación oral. En consecuencia, el paciente no necesitará una primera titulación con una formulación de dos veces al día convencional tal como Prograf® seguido de una conversión a un tratamiento de acuerdo con la presente invención, pero puede iniciar el tratamiento inmunosupresor oral con tacrolimus con una formulación de una vez al día de acuerdo con la presente invención.

Lista A

Lista de estudios clínicos con una formulación de liberación prolongada de acuerdo con la presente invención, que incluye los parámetros farmacocinéticos mejorados obtenidos con una formulación de liberación prolongada de acuerdo con la presente invención y que se reivindica en el presente documento.

Tabla A

LCP en ayunas	C _{máx}	C _{mín12}	C _{mín24}	Kel	T _{máx}	T _{1/2}
Estudio 002	10,05 ± 3,99	6,92	4,32	0,0217	8,55 ± 2,72	31,95
Estudio 003	3,62	NA	NA	NA	6,71 (0,5-12)	39,04
Estudio 004	2,82 ± 0,96	2,42 ± 0,87	1,83 ± 0,72	NA	9,69 ± 4,90	NA
Estudio 005	14,31 ± 4,29	6,504 ± 2,58	4,09 ± 1,70	2,07E-02	5,17 ± 1,68	35,14 ± 8,37
Prograf en ayunas	C _{máx}	C _{mín12}	C _{mín24}	Kel	T _{máx}	T _{1/2}
Estudio 002	32,75 ± 9,65	3,508	2,268	0,0208	1,63 ± 0,43	33,16

(continuación)

Prograf en ayunas	C _{máx}	C _{mín12}	C _{mín24}	Kel	T _{máx}	T _{1/2}
Estudio 003	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Estudio 004	5,26 ± 1,28	0,63 ± 0,18	NA	NA	1,38 ± 0,42	NA
Estudio 005	31,76 ± 8, 81	4,24 ± 1,73	3,13 ± 1,14	2,05E-02	1,38 ± 0,34	34,86 ± 7,04

Los perfiles de plasma de los estudios que se muestran en las Tablas A y B se muestran en la Fig. 3

Tabla B

	Sujetos	Título
Estudio piloto LCP-Tacro PK-002	12	Cruzado de 2 vías; dosis única, en ayunas; Comprimidos LCP-Tacro 2 x 2 mg liberación modificada frente a cápsulas Prograf 4 x 1 mg (tacrolimus)
Estudio piloto LCP-Tacro PK-003	6	Diseño replicado de dos vías; dosis única, en ayunas, estudio de absorción en el colon de LCP-Tacro 2 mg
Estudio piloto LCP-Tacro PK-004	13	Cruzado de 2 vías, dosis múltiple, en ayunas, estudio de biodisponibilidad relativa; Comprimidos LCP-Tacro de 2 mg cada día frente a cápsulas Prograf 2 x 1 mg dos veces al día

Dosis única, estudio farmacocinético comparativo (LCP-Tacro PK-002):

5 El estudio LCP-Tacro PK-002, un estudio farmacocinético comparativo de dosis única de LCP-Tacro 4 mg (2 comprimidos x 2 mg) frente a Prograf 4 mg (4 cápsulas x 1 mg) demostró un ABC comparable para ambos productos cuando se administran en condiciones de ayuno. Sin embargo, difieren en su tasa de absorción cuando se administran en condiciones de ayuno, siendo más lenta y más sostenida para la formulación de ensayo, LCP-Tacro. El T_{máx} más largo para los comprimidos LCP-Tacro (ensayo; HPMC) frente a las cápsulas Prograf (tacrolimus; referencia) (8,55 h frente a 1,63 h) combinado con la C_{máx} más baja (10,05 ng/ml frente a 32,75 ng/ml) y el ABC más baja (0->24) (122,4 ng*h/ml frente a 157,95 ng*h/ml), soportan una dosificación una vez al día para los comprimidos LCP-Tacro en comparación con las cápsulas Prograf (tacrolimus).

Estudio LCP-Tacro PK-003:

15 El estudio LCP-Tacro PK-003 se diseñó como un estudio de absorción de por centellografía por duplicado en 8 voluntarios sanos para evaluar el tiempo de tránsito, el perfil farmacocinético y el sitio de liberación de los comprimidos LCP-Tacro de 2 mg, radiomarcados con un máximo de 1 MBq de ¹⁵³Sm. En este estudio, un perfil de liberación prolongada se pudo demostrar con una T_{máx} de ~6,7 horas. El LCP-Tacro fue bien tolerado. En general, este estudio demostró un perfil de liberación prolongada in vivo de comprimidos LCP-Tacro con liberación en todas las partes del colon y absorción del tacrolimus desde partes distales del tracto gastrointestinal. Las imágenes centellográficas se desvelan en la figura 2, donde se toman fotografías 0,02, 0,53, 4,32, 4,57, 11,23 y 23,32 horas después de la dosis, respectivamente.

Estudio farmacocinético comparativo, dosis múltiple, en estado estacionario (LCP-Tacro PK-004):

25 El estudio LCP-Tacro PK-004 es un estudio farmacocinético comparativo, dosis múltiple, en estado estacionario de LCP-Tacro 2 mg una vez al día frente a Prograf 2 x 1 mg dos veces al día en 14 voluntarios sanos. Este estudio demostró claramente un perfil de una vez al día de LCP-Tacro frente a Prograf dos veces al día. Además, este estudio demostró una biodisponibilidad superior de los comprimidos LCP-Tacro administrados una vez al día en comparación con las cápsulas Prograf proporcionadas dos veces al día. Tras la administración de los comprimidos LCP-Tacro de 2 mg (cada día) y Prograf de 1 mg cápsulas (dos veces al día) durante 10 días sucesivos, no hubo diferencias significativas observadas en las concentraciones antes de la dosis de la mañana entre los días 7, 8, 9 y 10, por tanto el estado estacionario se mantuvo desde el día 7. En el estado estacionario, la exposición sistémica en el período de 24 horas a los comprimidos LCP-Tacro de 2 mg (cada día) era aproximadamente un 50 % mayor que la de las cápsulas de Prograf de 1 mg (dos veces al día). El tiempo para alcanzar la concentración pico entre las dosis únicas y múltiples de LCP-Tacro de 2 mg cada día y el de Prograf 2 x 1 mg dos veces al día fue similar para ambos tratamientos. Como era de esperar debido al perfil de liberación prolongada de acuerdo con la invención, los comprimidos LCP-Tacro de 2 mg (cada día) tuvieron mayores valores de C_{mín} y menor grado de fluctuación que las cápsulas de Prograf de 1 mg de liberación inmediata (dos veces al día). No hubo diferencia significativa observada en la C_{máx} entre los 2 tratamientos.

Parámetros farmacocinéticos: Resumen del estudio 004	Media geométrica (%CV) Media aritmética ± DT	
	Comprimidos de LCP-Tacro de 2 mg (A; n = 13)	Cápsulas de Prograf® de 1 mg (B; n = 13)
ABCτ (ng•h/ml)	(34,98) 115,07 ± 40,25	(34,26) 43,65 ± 14,95
ABC0-24 (ng•h/ml)	No aplicable	72,95 (34,40) 76,93 ± 26,46
Cmáx (ng/ml)	6,42 (36,55) 6,80 ± 2,49	6,71 (31,30) 7,02 ± 2,20
Cmín (ng/ml)	3,12 (35,20) 3,31 ± 1,17	2,00 (40,51) 2,14 ± 0,87
Tmáx (h) *	8,00 (6,00-10,02)	1,50 (1,00-2,00)
t1/2 (h)	32,93 ± 2,66	32,59 ± 4,08 †
Cmáx/Cmín	2,12 ± 0,51	3,43 ± 0,75

* mediana (mín-máx); † n = 12.

Tabla C Lista de estudios cuyos resultados se muestran a continuación.

Estudio No /Fase	Sujetos	Título
LCP-Tacro 1011 [3330]	30	Un estudio de dosis única cruzado de dos vías del comprimido LCP-Tacro de 5 mg frente a la cápsula Prograf de 5 mg
LCP-Tacro 1012 [3363]	25	Un estudio de biodisponibilidad relativa en ayunas, de dosis múltiples, abierto, cruzado de dos vías de LCP-Tacro de 2 mg cada día frente a Prograf de 1 mg dos veces al día x 10 días
LCP-Tacro 1013 [3386]	25	Un estudio de dosis-linealidad, de dosis única, de LCP-Tacro de 5 mg frente a 7 mg frente a 10 mg
LCP-Tacro 1014 [3385]	26	Un estudio crono-farmacocinético de dosis única de comprimidos LCP-Tacro de 2 mg administrado por la mañana frente a al anochecer
LCP-Tacro 1015 [3414]	17	Un estudio de biodisponibilidad relativa de dosis única de comprimido LCP-Tacro de 1 mg frente a la cápsula Prograf de 1 mg
LCP-Tacro 1016 [3423]	28	Un estudio de biodisponibilidad relativa en ayunas, de dosis múltiples, abierto, cruzado de dos vías de LCP-Tacro de 2 mg cada día frente a Prograf de 1 mg dos veces al día x 10 días

Estudio farmacocinético comparativo, en estado estacionario, de dosis múltiples (LCP-Tacro 1012 [3363]):

- 5 Este estudio evaluó y comparó la biodisponibilidad del tacrolimus a partir de una formulación de ensayo de comprimidos LCP-Tacro de 2 mg tomados una vez al día (cada día) en el grupo A frente a las cápsulas de referencia Prograf de 1 mg dos veces al día (dos veces al día) en el grupo B, en condiciones de dosis múltiples, en ayunas. La población de estudio consistió en 30 voluntarios sanos que recibieron el tratamiento de estudio durante un período de 10 días, seguido de un período de reposo farmacológico de dos semanas y el posterior cruce entre los grupos de estudio.
- 10 Se evaluaron veinticinco pacientes para este estudio. La farmacocinética del tacrolimus en el día 10 se resume en las tablas a continuación.

Tabla: Parámetros farmacocinéticos del tacrolimus en el Día 10 (Estudio LCP-Tacro 1012 [3363])

Parámetros farmacocinéticos	Media geométrica (%CV) Media aritmética ± DT	
	Comprimidos LCP-Tacro de 2 mg (A; cada día; n = 25)	Cápsulas Prograf® de 1 mg (B; dos veces al día; n = 25)
ABC0-12 (ng•h/ml)	70,71 (27,94) 73,65 ± 20,58	48,98 (44,05) 54,22 ± 23,88
ABC12-24 (ng•h/ml)	54,81 (31,10) 57,72 ± 17,95	36,48 (43,15) 40,28 ± 17,38
Cmáx (ng/ml)	7,49 (31,74) 7,85 ± 2,49	8,06 (40,91) 8,72 ± 3,57
C12 (ng/ml)	5,68 (31,88) 6,00 ± 1,91	2,47 (46,73) 2,78 ± 1,30

(continuación)

Parámetros farmacocinéticos	Media geométrica (%CV) Media aritmética ± DT	
	Comprimidos LCP-Tacro de 2 mg (A; cada día; n = 25)	Cápsulas Prograf® de 1 mg (B; dos veces al día; n = 25)
Cpromedio (ng/ml)	5,24 (29,04) 5,47 ± 1,59	3,57 (42,80) 3,94 ± 1,68
Tmáx (h) *	6,00 (1,00-10,00)	1,50 (1,00-13,00)
ABC0-12/C12 (h)	12,44 (13,44) 12,54 ± 1,68	19,82 (11,53) 19,94 ± 2,30
ABCT/Cmín (h)	32,00 (6,83) 32,07 ± 2,19	32,14 (11,25) 32,34 ± 3,64
ABC12-24/Cmín (h)	13,96 (5,70) 13,98 ± 0,80	13,69 (13,13) 13,80 ± 1,81

* mediana (mín-máx)

Tabla: Evaluaciones de biodisponibilidad relativa para tacrolimus en el Día 10 (Estudio LCP-Tacro 1012 [3363])

Parámetro	I.C. del 90 %	Relación de medias	CV intrasujeto
ABCτ	Del 131,49 % al 162,84 %	146,33 %	22,31 %
Cmín	Del 131,27 % al 163,97 %	146,71 %	23,22 %

Estudio 1013 (3386) (proporcionalidad de la dosis, NHV, n = 25):

	Tratamiento A 1 x 5 mg	Tratamiento B 1 x 5mg + 1 x 2 mg	Tratamiento C 2 x 5 mg
ABC0-12 (ng•h/ml)	88,23 ± 32,87	125,33 ± 44,96	186,15 ± 56,81
ABC0-24 (ng•h/ml)	143,00 ± 54,23	212,69 ± 77,30	307,05 ± 98,07
ABC0-t (ng•h/ml)	303,55 ± 133,60	449,63 ± 173,51	648,81 ± 224,20
ABC0-inf (ng•h/ml)	324,46 ± 143,52	473,40 ± 182,86	687,68 ± 241,22
Cmáx (ng/ml)	12,21 ± 4,84	16,73 ± 5,22	24,91 ± 7,15
Tmáx (h)	5,18 ± 2,36	5,63 ± 2,53	5,76 ± 1,39
C24 (ng/ml)	3,91 ± 1,74	6,11 ± 2,57	8,63 ± 3,43

Estudio 1014 (3385) (variabilidad diurna, VSN):

- 5 Este estudio investigó el perfil farmacocinético del tacrolimus después de la administración de LCP-Tacro de 2 mg por la mañana frente a al anochecer en 26 voluntarios sanos de ambos sexos en condiciones de ayuno. El estudio consistió en dos períodos de ocho días separados por al menos un período de reposo farmacológico de dos semanas entre tratamientos. Los parámetros farmacocinéticos medios se resumen en la tabla a continuación.

	Dosis al anochecer 1 x 2 mg, n = 26	Dosis por la mañana 1 x 2 mg, n = 25
ABC0-t (ng•h/ml)	61,65 ± 24,31	113,10 ± 41,89
ABC0-12 (ng•h/ml)	28,18 ± 8,28	29,85 ± 9,20
ABC0-24 (ng•h/ml)	50,51 ± 14,74	54,50 ± 16,80
ABC0-inf (ng•h/ml)	106,74 ± 35,11	124,78 ± 42,82
Cmáx (ng/ml)	4,39 ± 1,21	4,20 ± 1,46
Tmáx (h)	6,77 ± 2,69	6,66 ± 2,79
C24 (ng/ml)	1,34 ± 0,52	1,69 ± 0,67

Estudio 1014 (3385) (variabilidad diurna, VSN)

	Relación de medias (%)	CV Intrasujeto (%)
ABC0-t	86,93	39,48
ABC0-12	97,95	26,91

(continuación)

	Relación de medias (%)	CV Intrasujeto (%)
ABC0-24	95,67	26,67
ABC0-inf	87,64	35,56
Cmáx	109,65	29,49

Estudio 1015 (3414)

Este estudio comparó la velocidad y el grado de absorción del tacrolimus después del comprimido LCP-Tacro de 1 mg frente a la cápsula Prograf (tacrolimus) de 1 mg en condiciones de ayuno en 17 sujetos sanos normales hombres o mujeres. El estudio consistió en dos períodos de ocho días separados por al menos un período de reposo farmacológico de dos semanas entre tratamientos. Los resultados farmacocinéticos se resumen en la tabla a continuación. El T_{máx} más largo para los comprimidos LCP-Tacro (8,78 h frente a 1,39 h) combinado con la menor C_{máx} (2,54 ng/ml frente a 7,04 ng/ml) y el ABC(0-inf) menor (71,82 ng*h/ml frente a 50,18 ng*h/ml), soportan una dosificación una vez al día para los comprimidos LCP-Tacro en comparación con las cápsulas Prograf (tacrolimus).

(LCP-Tacro frente a Prograf, VSN, n = 17)

	Comprimido LCP-Tacro 1 x 1 mg	Cápsula Prograf 1 x 1 mg
ABC0-t (ng•h/ml)	61,65 ± 24,31	36,15 ± 22,71
ABC0-12 (ng•h/ml)	16,43 ± 5,98	22,93 ± 10,64
ABC0-24 (ng•h/ml)	31,21 ± 8,90	28,77 ± 13,75
ABC0-inf (ng•h/ml)	71,82 ± 26,52	50,18 ± 28,38
C _{máx} (ng/ml)	2,54 ± 1,03	7,04 ± 3,56
T _{máx} (h)	8,78 ± 5,05	1,39 ± 0,50
C ₂₄ (ng/ml)	1,04 ± 0,36	0,46 ± 0,25

Estudio 1015 (3414):

(LCP-Tacro frente a Prograf, VSN, n = 17)

	Relación de medias (%)	CV Intrasujeto (%)
ABC0-t	187,29	58,06
ABC0-12	74,89	42,87
ABC0-24	116,97	40,10
ABC0-inf	154,08	50,73
C _{máx}	37,63	51,81

La exposición a tacrolimus es significativamente mayor después de los comprimidos LCP-Tacro que después de las cápsulas Prograf, con una fluctuación pico/mínimo reducida y un T_{máx} retrasado en VSN. Los resultados son coherentes con otros datos farmacocinéticos obtenidos con la formulación de liberación prolongada de acuerdo con la presente invención.

El tiempo de liberación para las formas de dosificación de liberación prolongada de acuerdo con la invención utilizadas en los ensayos clínicos descritos en el presente documento proporciona un perfil de liberación prolongada donde menos del 63,5 % se libera en 15 horas. Un perfil de liberación relevante a este respecto se muestra en la Figura 1 sometido a ensayo de acuerdo con el ensayo de disolución USP II (paletas) en un medio a pH 4,5 y que comprende hidroxipropilcelulosa al 0,005 % y una rotación de 50 rpm.

Una forma de dosificación sólida de acuerdo con la invención también puede revestirse con el fin de obtener las propiedades adecuadas, por ejemplo con respecto a la liberación controlada de la sustancia activa. El revestimiento puede aplicarse sobre formas de dosificación de una sola unidad (por ejemplo, comprimidos, cápsulas) o puede aplicarse sobre una forma de dosificación de múltiples depósitos (poly-depot) o sobre sus unidades individuales.

Son materiales de revestimiento adecuados, por ejemplo metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, polímeros acrílicos, etilcelulosa, ftalato de acetato de celulosa, ftalato de acetato de polivinilo, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, alcohol polivinílico, carboximetilcelulosa de sodio, acetato de celulosa, ftalato de acetato de celulosa, gelatina, copolímero de ácido metacrílico, polietilenglicol, goma laca, sacarosa, dióxido de titanio, cera de carnauba, cera microcristalina, monoestearato de glicerilo, zeína.

Pueden añadirse plastificantes y otros ingredientes en el material de revestimiento. También puede añadirse la misma o diferente sustancia activa en el material de revestimiento.

En realizaciones preferidas de la invención, las formas de dosificación sólidas se diseñan para liberar el tacrolimus de una manera controlada. En el presente contexto, se pretende que la expresión "manera controlada" incluya todos los tipos de liberación que difieren de la liberación obtenida a partir de comprimidos normales. Por tanto, la expresión incluye la denominada "liberación controlada", "liberación prolongada", "liberación sostenida", "liberación pulsada", "liberación prolongada", "liberación en estallido", "liberación lenta", "liberación prolongada", así como las expresiones "liberación retardada" y liberación dependiente del pH. Sin embargo, un aspecto específico de la invención se refiere a una composición o forma de dosificación de liberación retardada, que en este contexto se pretende que denote una composición o forma de dosificación que como máximo libera el 10 % p/p de la sustancia activa en las primeras 2 horas después de la administración y/o después del inicio de un ensayo de disolución que emplea un medio de disolución que tiene un pH de como máximo aproximadamente 3.

Sistemas de liberación prolongada

Un primer sistema de liberación prolongada incluye los sistemas matriciales, en los que el tacrolimus se embebe o se dispersa en una matriz de otro material que sirve para retardar la liberación del tacrolimus en un ambiente acuoso (es decir, el fluido luminal del tracto GI). Cuando el tacrolimus se dispersa en una matriz de este tipo, la liberación del fármaco se produce principalmente desde la superficie de la matriz. De este modo, el fármaco se libera de la superficie de un dispositivo, que incorpora la matriz después de que difunde a través de la matriz o cuando la superficie del dispositivo se erosiona, exponiendo el fármaco. En algunas realizaciones, ambos mecanismos pueden funcionar simultáneamente. Los sistemas matriciales pueden ser grandes, es decir, del tamaño de un comprimido (aproximadamente 1 cm) o pequeños (< 0,3 cm). El sistema puede ser unitario (por ejemplo, un bolo), puede dividirse en virtud de estar compuesto de varias subunidades (por ejemplo, varias cápsulas que constituyen una única dosis) que se administran sustancialmente de forma simultánea, o puede comprender una pluralidad de partículas, también denominado un sistema de múltiples partículas. Un sistema de múltiples partículas puede tener numerosas aplicaciones de formulación. Por ejemplo, puede usarse un sistema de múltiples partículas como un polvo para el llenado de una envoltura de cápsula, o puede usarse por sí mismo para la mezcla con comida para facilitar la ingesta.

En una realización adicional, el sistema matricial está en forma de un comprimido matricial hidrófilo que contiene tacrolimus (por ejemplo en forma de una dispersión sólida) en forma de un producto de múltiples partículas y una cantidad de polímero hidrófilo suficiente para proporcionar un grado útil de control sobre la disolución del tacrolimus. Los polímeros hidrófilos útiles para formar la matriz incluyen hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), hidroxipropilcelulosa (HPC), poli(óxido de etileno), poli(alcohol vinílico), goma de xantano, carbómero, carragenano y zooglano. Un material preferido es HPMC. También pueden emplearse otros polímeros hidrófilos similares. En su uso, el material hidrófilo se hincha por el agua y finalmente se disuelve en ella. El tacrolimus se libera tanto por difusión desde la matriz como por la erosión de la matriz. La velocidad de disolución del tacrolimus de estos comprimidos matriciales hidrófilos puede controlarse por la cantidad, el peso molecular y las resistencias de gel del polímero hidrófilo empleado. En general, el uso de una mayor cantidad de polímero hidrófilo disminuye la velocidad de disolución, al igual que el uso de un polímero de mayor peso molecular. El uso de un polímero de peso molecular más bajo normalmente aumenta la velocidad de disolución. Un comprimido matricial comprende normalmente aproximadamente del 20 al 90 % en peso de tacrolimus y aproximadamente del 80 al 10 % en peso de polímero.

Un comprimido matricial preferido comprende, en peso, de aproximadamente el 30 % a aproximadamente el 80 % de dispersión sólida que contiene tacrolimus, de aproximadamente el 15 % a aproximadamente el 35 % de formador de matriz (tal como, por ejemplo, HPMC), del 0 % a aproximadamente el 35 % de lactosa, del 0 % a aproximadamente el 20 % de celulosa microcristalina y de aproximadamente el 0,25 % a aproximadamente el 2 % de lubricante (tal como, por ejemplo, estearato de magnesio).

Los sistemas matriciales como clase con frecuencia presentan una liberación no constante del fármaco desde la matriz. Este resultado puede ser una consecuencia del mecanismo de difusión de liberación del fármaco y pueden utilizarse modificaciones de la geometría de la forma de dosificación ventajosamente para hacer más constante la velocidad de liberación del fármaco.

Una segunda clase de formas de dosificación de liberación controlada de tacrolimus de la presente invención incluye sistemas moderados por membrana o de depósito. En esta clase, un depósito de tacrolimus, por ejemplo, en una solución/dispersión sólida en forma de un producto de múltiples partículas está rodeado por una membrana limitante de la velocidad. El tacrolimus atraviesa la membrana por los mecanismos de transporte en masa bien conocidos en la técnica, incluyendo la disolución en la membrana seguida de la difusión a través de la membrana o la difusión a través de poros llenos de líquido dentro de la membrana. Estas formas de dosificación de sistema de depósito individuales pueden ser grandes, como en el caso de un comprimido que contiene un único depósito grande, o de múltiples partículas, como en el caso de una cápsula o comprimidos de múltiples depósitos (poly-depot) que contienen una pluralidad de partículas de depósito, cada una revestida individualmente con una membrana. El revestimiento puede ser no poroso, aunque permeable a tacrolimus (por ejemplo, el tacrolimus puede difundir directamente a través de la membrana) o puede ser poroso. Al igual que con otras realizaciones de la presente invención, no se cree que el mecanismo particular de transporte sea crítico.

Pueden emplearse revestimientos de liberación sostenida como se conocen en la técnica para fabricar la membrana,

- especialmente revestimientos 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 puede aplicarse como una solución en un disolvente orgánico o como una dispersión acuosa o látex. La operación de revestimiento puede realizarse en un equipo convencional tal como un revestidor de lecho fluido, un revestidor Wurster o un revestidor de lecho fluido rotatorio.
- Si se desea, la permeabilidad del revestimiento puede ajustarse mediante la mezcla de dos o más materiales. Un procedimiento particularmente útil para la adaptación de la porosidad del revestimiento 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 (por ejemplo, un látex acuoso) del polímero formador de membrana que se ha de usar. Cuando la forma de dosificación se ingiere en el medio acuoso del tracto GI, estos aditivos de membrana hidrosolubles se lixivian fuera de la membrana, dejando poros que facilitan la liberación del fármaco. El revestimiento de membrana también puede modificarse mediante la adición de plastificantes, como se sabe en la técnica.
- Una variación particularmente útil del procedimiento para aplicar un revestimiento de membrana comprende la disolución del polímero de revestimiento en una mezcla de disolventes seleccionados de manera que a medida que el revestimiento se seca, se produce una inversión de fase en la solución de revestimiento aplicada, lo que da como resultado una membrana con una estructura porosa.
- En general, no se requiere un soporte para reforzar mecánicamente la membrana.
- La morfología de la membrana no es de importancia crítica a condición de que se cumplan las características de permeabilidad enumeradas en el presente documento. La membrana puede ser amorfa o cristalina. Puede tener cualquier categoría de morfología producida por cualquier procedimiento particular y puede ser, por ejemplo, una membrana polimerizada interfacialmente (que comprende una delgada piel limitante de la velocidad sobre un soporte poroso), una membrana hidrófila porosa, una membrana hidrófoba porosa, una membrana de hidrogel, una membrana iónica y otros materiales que se caracterizan por la permeabilidad controlada al tacrolimus.
- En una realización de la invención, es un objetivo reducir la exposición del tracto GI superior a altas concentraciones de tacrolimus. En consecuencia, las formas de dosificación adecuadas incluyen las formas que incorporan un retraso específico antes del inicio de la liberación controlada del tacrolimus. Una realización de ejemplo puede ilustrarse por un comprimido (o un material en forma de partículas) que comprende un núcleo que contiene tacrolimus revestido con un primer revestimiento de un material polimérico del tipo útil para la liberación sostenida del tacrolimus y un segundo revestimiento del tipo útil para retrasar la liberación de los fármacos cuando se ingiere la forma de dosificación. El primer revestimiento se aplica por encima y rodea el comprimido o partículas individuales. El segundo revestimiento se aplica por encima y rodea el primer revestimiento.
- Un comprimido puede prepararse por técnicas bien conocidas en la técnica y contiene una cantidad terapéuticamente útil del tacrolimus más dichos excipientes que sean necesarios para formar el comprimido mediante dichas técnicas.
- El primer revestimiento puede ser un revestimiento de liberación sostenida como se conoce en la técnica, especialmente revestimientos poliméricos, para fabricar la membrana, como se ha analizado anteriormente para los sistemas de depósito, o podría ser un núcleo matricial de liberación controlada, que están revestidos por segunda vez con un material de liberación retardada.
- Los materiales útiles para la preparación del segundo revestimiento sobre el comprimido incluyen polímeros conocidos en la técnica como revestimientos entéricos para la liberación retardada de productos farmacéuticos. Éstos muy habitualmente son materiales sensibles al pH tales como ftalato de acetato de celulosa, trimelitato de acetato de celulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, poli(ftalato de 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 revestimiento de liberación retardada se ajusta para proporcionar la propiedad de retardo deseada. En general, los revestimientos más gruesos son más resistentes a la erosión y, por consiguiente, producen un retraso más largo y más eficaz. Los revestimientos preferidos varían entre aproximadamente 30 µm de espesor y aproximadamente 3 mm de espesor.
- Cuando se ingiere, el comprimido revestido dos veces pasa a través del estómago, donde el segundo revestimiento evita la liberación del tacrolimus en las condiciones ácidas predominantes allí. Cuando el comprimido sale del estómago y entra en el intestino delgado, donde el pH es mayor, el segundo revestimiento se erosiona o se disuelve conforme a las propiedades fisicoquímicas del material elegido. Tras la erosión o la disolución del segundo revestimiento, el primer revestimiento evita la liberación inmediata o rápida del tacrolimus y modula la liberación de modo que se evita la producción de concentraciones pico altas, lo que minimiza los efectos secundarios.
- Una realización preferida adicional comprende un sistema de múltiples partículas en el que cada partícula está doblemente revestida como se ha descrito anteriormente para los comprimidos, primero con un polímero diseñado para proporcionar la liberación sostenida del tacrolimus y después revestida con un polímero diseñado para retrasar el inicio de la liberación en el ambiente del tracto GI cuando se ingiere la forma de dosificación.

La velocidad de liberación del tacrolimus desde las partículas múltiples revestidas de liberación sostenida (es decir, las partículas múltiples antes de que reciban el revestimiento de liberación retardada) y los procedimientos de modificación del revestimiento también están controlados por los factores analizados anteriormente para partículas múltiples del sistema de depósito de tacrolimus.

- 5 La segunda membrana o revestimiento para múltiples partículas revestidas doblemente es un revestimiento de liberación retardada que se aplica sobre el primer revestimiento de liberación sostenida, como se ha descrito anteriormente para los comprimidos y puede formarse a partir de los mismos materiales. Cabe señalar que el uso de los materiales denominados "entéricos" para poner en práctica la presente realización difiere significativamente de su uso para producir formas de dosificación entérica convencionales. Con las formas entéricas convencionales, el objeto es la liberación retardada del fármaco hasta que la forma de dosificación ha pasado el estómago y después entregar la dosis en el duodeno. La dosificación del tacrolimus directamente y completamente al duodeno puede ser indeseable, sin embargo, debido a los efectos secundarios que se trata de minimizar o evitar mediante la presente invención. Por tanto, si se van a usar polímeros entéricos convencionales para poner en práctica la presente realización, puede ser necesario aplicarlos significativamente más densamente que en la práctica convencional, con el fin de retrasar la liberación del fármaco hasta que la forma de dosificación alcance el tracto GI inferior. Sin embargo, también es posible efectuar una entrega sostenida o controlada del tacrolimus después de que el revestimiento de liberación retardada se haya disuelto o erosionado, por tanto, los beneficios de la presente realización pueden realizarse con una combinación adecuada del carácter de liberación retardada con el carácter de liberación sostenida y la parte de liberación retardada sola puede ajustarse, o no necesariamente, a los criterios entéricos de la USP. El espesor del revestimiento de liberación retardada se ajusta para proporcionar la propiedad de retardo deseada. En general, los revestimientos más gruesos son más resistentes a la erosión y, por consiguiente, producen un retraso mayor.

Una primera realización de liberación retardada de acuerdo con la invención es una "forma de dosificación revestida dependiente del pH", tal como, por ejemplo, un comprimido o una cápsula. En el caso de un comprimido comprende un núcleo de comprimido que comprende tacrolimus por ejemplo, en una solución/dispersión sólida en forma de un producto de múltiples partículas, una matriz de liberación controlada, por ejemplo de HPMC, un disgregante, un lubricante y uno o más vehículos farmacéuticos, estado dicho núcleo revestido con un material, preferentemente un polímero, que es sustancialmente insoluble e impermeable al pH del estómago y que es más soluble y permeable al pH del intestino delgado. Preferentemente, el polímero de revestimiento es sustancialmente insoluble e impermeable a $\text{pH} < 5,0$ e hidrosoluble a $\text{pH} > 5,0$. El núcleo del comprimido puede revestirse con una cantidad de polímero suficiente para asegurar que no se produzca sustancialmente ninguna liberación del tacrolimus desde la forma de dosificación hasta que la forma de dosificación haya salido del estómago y haya entrado en el intestino delgado durante aproximadamente 15 minutos o más, preferentemente aproximadamente 30 minutos o más, asegurando de este modo que se libere el mínimo de tacrolimus en el duodeno. También pueden emplearse mezclas de un polímero sensible al pH con un polímero insoluble en agua. Los comprimidos se revisten con una cantidad de polímero que comprende de aproximadamente el 10 % a aproximadamente el 80 % del peso del núcleo del comprimido que contiene tacrolimus. Los comprimidos preferidos se revisten con una cantidad de polímero que comprende de aproximadamente el 15 % a aproximadamente el 50 % del peso del núcleo del comprimido de tacrolimus.

40 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 el colon incluyen poliacrilamidas, derivados de ftalato tales como ftalatos ácidos de hidratos de carbono, ftalato de acetato de amilosa, ftalato de acetato de celulosa, otros ftalatos de éster de celulosa, ftalatos de éster de celulosa, ftalato de hidroxipropilcelulosa, ftalato de hidroxipropilcelulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, ftalato de metilcelulosa, ftalato de acetato de polivinilo, ftalato de hidrógeno de acetato de polivinilo, ftalato de acetato de celulosa de sodio, ftalato ácido de almidón, copolímero de ftalato de dibutilo de ácido estireno-maleico, copolímero de ftalato de polivinilacetato de ácido estireno-maleico, copolímeros de estireno y ácido maleico, derivados de ácido poliacrílico tales como copolímeros de ácido acrílico y éster acrílico, ácido polimetacrílico y ésteres del mismo, copolímeros poliacrílicos de ácido metacrílico, goma laca y copolímeros de acetato de vinilo y ácido crotónico.

50 Los polímeros sensibles al pH preferidos incluyen goma laca; derivados de ftalato, en particular ftalato de acetato de celulosa, ftalato de acetato de polivinilo y ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa; derivados del ácido poliacrílico, en particular metacrilato de polimetilo mezclado con ácido acrílico y copolímeros de éster acrílico; y copolímeros de acetato de vinilo y ácido crotónico.

El tiempo de retardo antes de la liberación del tacrolimus, después de que la forma de dosificación "comprimido revestido dependiente del pH" ha salido del estómago, puede controlarse mediante la elección de las cantidades relativas de Eudragit-L® y Eudragit-S® en el revestimiento, y mediante la elección del espesor del revestimiento. Las películas de Eudragit-L® se disuelven por encima de pH 6,0 y las películas de Eudragit-S® se disuelven por encima de 7,0 y las mezclas se disuelven a pH intermedios. Dado que el pH del duodeno es aproximadamente de 6,0 y el pH del colon es aproximadamente de 7,0, los revestimientos compuestos de mezclas de Eudragit-L® y Eudragit-S® proporcionan protección del duodeno frente al tacrolimus. Si se desea retrasar la liberación del tacrolimus hasta que el "comprimido revestido dependiente del pH" que contiene tacrolimus haya alcanzado el colon, puede usarse Eudragit-S® como material de revestimiento, como se describe por Dew y col. (*Br. J. Clin. Pharmac.* 14 (1982) 405-

408). Con el fin de retrasar la liberación del tacrolimus durante unos 15 minutos o más, preferentemente 30 minutos o más, después de que la forma de dosificación haya salido del estómago, los revestimientos preferidos comprenden de aproximadamente 9:1 a aproximadamente 1:9 de Eudragit-L®/Eudragit-S®, más preferentemente de aproximadamente 9:1 a aproximadamente 1:4 de Eudragit-L®/Eudragit-S®. El revestimiento puede comprender de aproximadamente el 3 % a aproximadamente el 70 % del peso del núcleo del comprimido sin revestir. Preferentemente, el revestimiento comprende de aproximadamente el 5 % a aproximadamente el 50 % del peso del núcleo del comprimido.

Usos

Puede usarse una dispersión y/o solución sólida para la preparación de una forma de dosificación oral sólida de liberación prolongada tal como comprimidos, cápsulas o sobrecitos; o para la preparación de gránulos, microgránulos, microsferas o nanopartículas.

Una ventaja adicional de la forma de dosificación de liberación prolongada de la presente invención es la posibilidad de obtener una respuesta terapéutica eficaz con una dosis disminuida en comparación con el tratamiento oral tradicional. Por tanto se contempla que la forma de dosificación sólida de la invención, cuando se administra por vía oral a un mamífero que lo necesite en una dosis que sea como máximo aproximadamente el 85 % p/p tal como, por ejemplo, como máximo aproximadamente el 80 % p/p, como máximo aproximadamente el 75 %, como máximo aproximadamente el 70 % p/p, como máximo aproximadamente el 65 % p/p, como máximo aproximadamente el 60 % p/p, como máximo aproximadamente el 55 % p/p o como máximo aproximadamente el 50 % p/p de la dosis del tacrolimus administrado en forma de Prograf® o un producto similar disponible en el mercado que contiene tacrolimus, es esencialmente bioequivalente con Prograf® o un producto similar disponible en el mercado que contiene tacrolimus.

Cualquiera de las formas de dosificación, composiciones, dispersiones o soluciones de la invención que contienen tacrolimus pueden mejorar el tratamiento de las afecciones que responden al tratamiento con tacrolimus.

El tacrolimus se indica (o se ha sugerido) para el tratamiento de enfermedades tales como, por ejemplo, reacciones de rechazo por 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 después del trasplante de médula ósea; enfermedades autoinmunes tales como artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, tiroiditis de Hashimoto, esclerosis múltiple, miastenia grave, diabetes de tipo I, etc.; infecciones causadas por microorganismos patógenos (por ejemplo *Aspergillus fumigatus*, *Fusarium oxisporum*, *Trichophyton asteroides*, etc.); enfermedades inflamatorias o hiperproliferativas de la piel o manifestaciones cutáneas de enfermedades mediadas inmunitariamente (por ejemplo, psoriasis, dermatitis atópica, dermatitis de contacto, dermatitis eczematoide, dermatitis seborreica, liquen plano, pénfigo, penfigoide bulloso, epidermolisis bullosa, urticaria, angioedema, vasculitis, eritema, eosinofilia dérmica, lupus eritematoso, acné y alopecia areata); enfermedades autoinmunes del ojo (por ejemplo, queratoconjuntivitis, conjuntivitis vernal, uveítis asociada a la enfermedad de Behcet, queratitis, queratitis herpética, queratitis cónica, distrofia corneal epitelial, queratoleucoma, pénfigo ocular, úlcera de Mooren, escleritis, oftalmopatía de Graves, síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada, queratoconjuntivitis seca (ojo seco), flictenula, iridociclitis, sarcoidosis, oftalmopatía endocrina, etc.); enfermedades obstructivas de las vías respiratorias reversibles [asma (por ejemplo asma bronquial, asma alérgica, asma intrínseca, asma extrínseca y asma por polvo), en particular asma crónica o inveterada (por ejemplo asma tardía e hipersensibilidad de las vías respiratorias) bronquitis, etc.]; inflamaciones mucosas o vasculares (por ejemplo, úlcera gástrica, lesión vascular isquémica o trombótica, enfermedades intestinales isquémicas, enteritis, enterocolitis necrotizante, daños intestinales asociados a quemaduras térmicas, enfermedades mediadas por el leucotrieno B4); inflamaciones/alergias intestinales (por ejemplo, enfermedades celíacas, proctitis, gastroenteritis eosinofílica, mastocitosis, enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa); enfermedades alérgicas relacionadas con los alimentos con manifestación sintomática remota del tracto gastrointestinal (por ejemplo migraña, rinitis y eccema); enfermedades renales (por ejemplo nefritis intersticial, síndrome de Goodpasture, síndrome urémico hemolítico y nefropatía diabética); enfermedades nerviosas (por ejemplo miositis múltiple, síndrome de Guillain-Barre, enfermedad de Meniere, neuritis múltiple, neuritis solitaria, infarto cerebral, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica (ELA) y radiculopatía); enfermedad isquémica cerebral (por ejemplo, lesión en la cabeza, hemorragia cerebral (por ejemplo, hemorragia subaracnoidea, hemorragia intracerebral), trombosis cerebral, embolia cerebral, paro cardíaco, ictus, ataque isquémico transitorio (AIT), encefalopatía hipertensiva, infarto cerebral); enfermedades endocrinas (por ejemplo hipertiroidismo y enfermedad de Basedow); enfermedades hemáticas (por ejemplo aplasia pura de glóbulos rojos, anemia aplásica, anemia hipoplásica, púrpura idiopática trombocitopénica, anemia hemolítica autoinmune, agranulocitosis, anemia pernicioso, anemia megaloblástica y aneritroplasia); enfermedades óseas (por ejemplo osteoporosis); enfermedades respiratorias (por ejemplo sarcoidosis, fibrosis pulmonar y neumonía intersticial idiopática); enfermedades de la piel (por ejemplo dermatomiositis, leucoderma vulgar, ictiosis vulgar, fotosensibilidad y linfoma cutáneo de linfocitos T); enfermedades circulatorias (por ejemplo, arterioesclerosis, ateroesclerosis, síndrome de aortitis, poliarteritis nodosa y miocardosis); enfermedades del colágeno (por ejemplo escleroderma, granuloma de Wegener y síndrome de Sjogren); adiposis; fascitis eosinofílica; enfermedades periodontales (por ejemplo daños de la encía, periodonto, hueso alveolar o sustancia ósea dental); síndrome nefrótico (por ejemplo glomerulonefritis); alopecia de patrón masculino, alopecia senil; distrofia muscular; pioderma y síndrome de Sezary; enfermedades de anomalía asociada a cromosomas

(por ejemplo, síndrome de Down); enfermedad de Addison; enfermedades mediadas por oxígeno activo [por ejemplo lesión de órganos (por ejemplo, trastornos isquémicos de la circulación de los órganos (por ejemplo corazón, hígado, riñón, tracto digestivo, etc.) asociados a la conservación, trasplante o enfermedades isquémicas (por ejemplo trombosis, infarto de miocardio, etc.)); enfermedades intestinales (por ejemplo choque por endotoxinas, colitis pseudomembranosa y colitis inducida por fármacos o radiación); enfermedades renales (por ejemplo insuficiencia renal aguda isquémica, insuficiencia renal crónica); enfermedades pulmonares (por ejemplo toxicosis causada por oxígeno pulmonar o fármacos (por ejemplo paracort, bleomicina, etc.), cáncer de pulmón y enfisema pulmonar); enfermedades oculares (por ejemplo cataratas, enfermedad de almacenamiento de hierro (siderosis bulbi), retinitis, pigmentosa, placas seniles, cicatrización del vítreo, quemadura alcalina corneal); dermatitis (por ejemplo eritema multiforme, dermatitis bullosa por inmunoglobulina A lineal, dermatitis por cemento); y otras enfermedades (por ejemplo gingivitis, periodontitis, sepsis, pancreatitis y enfermedades causadas por la contaminación medioambiental (por ejemplo contaminación del aire), envejecimiento, carcinógeno, metástasis de carcinoma e hipobaropatía)]; enfermedades causadas por la liberación de histamina o la liberación de leucotrieno C4; reestenosis de la arteria coronaria después de angioplastia y prevención de adhesiones posquirúrgicas; enfermedades autoinmunes y estados inflamatorios (por ejemplo, edema de mucosas primario, gastritis atrófica autoinmune, menopausia prematura, esterilidad masculina, diabetes mellitus juvenil, pénfigo vulgar, penfigoide, oftalmítis simpática, uveítis inducida por lentillas, leucopenia idiopática, hepatitis crónica activa, cirrosis idiopática, lupus eritematoso discoide, orquitis autoinmune, artritis (por ejemplo artritis deformante) o policondritis); virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), SIDA; conjuntivitis alérgica; cicatrices hipertróficas y queloides debido a un traumatismo, quemadura o cirugía.

Además, los macrólidos tricíclicos, tales como por ejemplo el tacrolimus tienen actividad de regeneración del hígado y/o actividades de estimulación de la hipertrofia e hiperplasia de hepatocitos. Por tanto, la forma de dosificación de liberación prolongada de la presente invención es útil para aumentar el efecto de la terapia y/o profilaxis de enfermedades hepáticas [por ejemplo enfermedades inmunógenas (por ejemplo enfermedades hepáticas crónicas autoinmunes tales como enfermedades hepáticas autoinmunes, cirrosis biliar primaria o colangitis esclerosante), resección parcial del hígado, necrosis aguda del hígado (por ejemplo, necrosis causada por toxinas, hepatitis viral, choque o anoxia), hepatitis B, hepatitis no A no B, cirrosis hepática e insuficiencia hepática (por ejemplo hepatitis fulminante, hepatitis de inicio tardío e insuficiencia hepática "aguda sobre crónica" (insuficiencia hepática aguda en enfermedades hepáticas crónicas))].

Además, una forma de dosificación de liberación prolongada de acuerdo con la presente invención es útil para aumentar el efecto de la prevención y/o el tratamiento de diversas enfermedades debido a la actividad farmacológica útil de los macrólidos tricíclicos, tal como el aumento de la actividad del efecto quimioterápico, la actividad de infección por citomegalovirus, actividad antiinflamatoria, actividad de inhibición contra peptidil-prolil isomerasa o rotamasa, actividad antipalúdica, actividad antitumoral y así sucesivamente.

Materiales y procedimientos

35 *Materiales*

Tacrolimus (suministrado por Eurotrade); lote n.º RD 03-111
 Monohidrato de lactosa de malla 200 (de DMV)
 Óxido de silicio granulado, Aeroperl® 300, (Degussa)
 Polietilenglicol 6000, Pluracol® E6000 (de BASF)
 40 Poloxámero 188, Pluronic® F-68 (de BASF)
 Monoestearato de glicerilo, Rylo® MD50, (de Danisco Cultor), Farmacopea europea; lote n.º 4010056276
 Avicel PH200 (celulosa microcristalina) (de FMC)
 Lactosa DCL 11 (de DMV)
 Estearato de magnesio
 45 Croscarmelosa de sodio, Ac-Di-Sol® (de FMC)
 Eudragit® L30D.55 (de Degussa)
 Citrato de trietilo (de Merck)
 Emulsión antiespumante (de Unilever)
 Micro talco
 50 HPMC se refiere a Metolose 90SH (tipo 2910, 2208) o Metolose 60SH (tipo 2910) de ShinEtsu disponibles en diversos grados de polimerización (viscosidad 3-100.00 cP).

Los comprimidos, cápsulas o gránulos pueden tener un revestimiento entérico con diferentes tipos de polímeros tales como succinato de acetato de hidroxipropilmetilcelulosa (Aqoat), ftalato de acetato de celulosa CAP, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa HP-MCP o copolímeros de ácido metacrílico tales como Eudragit L30D, Eudragit 100/S, Eudragit 100/L.

Comparación de la formulación de tacrolimus de la técnica anterior para estudios in vivo:

Cápsulas de gelatina dura Prograf®, fabricadas por Fujisawa Ireland Ltd.

Ingredientes	mg
Tacrolimus, anhídrido	1,0
Gelatina	6,9
Hipromelosa	1,0
Monohidrato de lactosa	24,7
Estearato de magnesio	0,3
Goma laca	c.s.
Lecitina de soja	c.s.
Óxido de hierro rojo (E172)	c.s.
Dióxido de titanio (E171)	c.s.
Dimeticona (E900)	c.s.

Procedimientos

Determinación de la variación de peso

- 5 Los comprimidos preparados en los Ejemplos del presente documento se sometieron a un ensayo para determinar la variación de peso realizada de acuerdo con la Farmacopea Europea.

Determinación de la dureza promedio de los comprimidos

Los comprimidos preparados en los Ejemplos del presente documento se sometieron a un ensayo para determinar la dureza del comprimido empleando un aparato Schleuniger Modelo 6D y se realizó de acuerdo con las instrucciones generales para el aparato.

10 Determinación del tiempo de disgregación

El tiempo para que un comprimido se disgregue, es decir, se descomponga en partículas o aglomerados, se determinó de acuerdo con la Farmacopea Europea.

Determinación del diámetro medio del peso geométrico d_{50}

- 15 El diámetro medio del peso geométrico se determinó mediante el empleo de un procedimiento de difracción láser dispersando el material en forma partículas obtenido (o el material de partida) en el aire. Las mediciones se realizaron a 1 bar (0,1 MPa) de presión dispersiva en un equipo Sympatec Helos, que registra la distribución del diámetro esférico equivalente. Este distribución se ajusta a una distribución de volumen-tamaño de logaritmo normal.

Cuando se usa en el presente documento, "diámetro medio del peso geométrico" significa el diámetro medio de la distribución de tamaño en volumen en logaritmo normal.

20 *Ensayos de disolución in vitro*

Los siguientes procedimientos de ensayo se aplicaron a las composiciones y formas de dosificación de la presente invención.

Ensayo 1:

- 25 Ensayo de disolución in vitro de acuerdo con el Procedimiento A de la USP, artículos de liberación retardada (procedimiento USP de paletas; velocidad de rotación: 50 rpm; 37 °C; después de 2 horas en medio ácido, el medio se cambia a tampón fosfato pH 6,8.).

Ensayo 2:

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

30 Lista de dibujos:

Figura 1: Disolución de una formulación de liberación prolongada de acuerdo con la invención y sometida a ensayo de acuerdo con el procedimiento de disolución USP II (paletas) en un medio a pH 4,5 y que comprende hidroxipropilcelulosa al 0,005 % y una rotación de 50 rpm.

- 35 Figura 2: Evaluación centellográfica de la ubicación de la liberación mediante el uso de una formulación de liberación prolongada de acuerdo con la presente invención. La figura demuestra que la liberación in vivo con una formulación de acuerdo con la presente invención se prolonga hasta un grado en el que tiene lugar la absorción en el colon de la persona. El estudio se describe en el presente documento como LCP-Tacro PK-003.

Figura 3: Desvela las concentraciones en sangre del tacrolimus en un estudio de dosis única en estado de ayuno de voluntarios sanos. Los triángulos cerrados denotan la concentración con una formulación de 5 mg de acuerdo

con la presente invención, las estrellas denotan una formulación de Prograf® de 5 mg; los círculos abiertos marca una formulación de 2 mg de acuerdo con la presente invención; los cuadrados cerrados marcan el tratamiento de 2 x 2 mg de acuerdo con la presente invención; los rombos cerrados denotan un tratamiento de 4 x 1 mg de Prograf®; la línea vertical marca el tratamiento 2 x 1 mg de Prograf®. El estudio se describe en la Lista A en el presente documento, como LCP-Tacro PK-002.

Figura 4: Desvela la disolución de una realización preferida de la invención que tiene una composición similar a la desvelada en el Ejemplo 20. Los triángulos reflejan el tratamiento con una formulación de 1 mg, los cuadrados con una formulación de 2 mg. Adicionalmente, la disolución del producto comercial Advagraf® utilizado para la comparación en el Ejemplo 20 está presente donde las estrellas se refieren a 0,5 mg, las cruces a un 1 mg y los círculos para un producto Advagraf® de 5 mg. La liberación se mide en porcentaje disuelto en el tiempo desvelado en horas. El procedimiento de disolución utilizado es el procedimiento de ensayo de disolución USP II (paletas) en un medio ajustado a pH 4,5 y que comprende hidroxipropilcelulosa al 0,005 % y una rotación de 50 rpm.

Figura 5: Desvela perfiles en sangre de estado estacionario obtenidos antes de la conversión (Prograf® día 7 estado estacionario) y después de la conversión en el día 14 y el día 21 para la formulación de liberación prolongada de acuerdo con la presente invención. Los cuadrados denotan el Prograf dos veces al día en el 7, los círculos LCP-Tacro una vez al día en el día 17 y los rombos LCP Tacro una vez al día en el día 21. Los detalles del estudio se desvelan en el presente documento en el Ejemplo 19. Los perfiles desvelan los perfiles reales después de la conversión a una dosis menor con la formulación de acuerdo con la invención.

Figura 6: Desvela los perfiles de sangre en estado estacionario de la Figura 5, sin embargo con la dosis corregida.

Figura 7: Desvela el resultado de los estudios de fase 1 en voluntarios sanos, los comprimidos LCP-Tacro demostraron aproximadamente una biodisponibilidad un 50 % mayor que las Cápsulas Prograf® (Astellas Pharma, Japón) y un perfil farmacocinético que soporta la administración de una vez al día. Este estudio es un estudio de bioequivalencia de fase 1, cruzado de dos vías, abierto, de dosis múltiples, que compara la farmacocinética (C_{máx}, C₂₄ y ABC_{tau}) y la seguridad de los comprimidos LCP-Tacro frente las cápsulas Advagraf en estado estacionario, en condiciones de ayuno. Se asignaron veinte voluntarios varones sanos al azar para recibir ya sea un comprimido LCP-Tacro de 2 mg o dos cápsulas Advagraf® de 1 mg al día durante 10 días. Después de un período de reposo farmacológico de dos semanas cada sujeto recibió después el tratamiento alternativo. El perfil farmacocinético después de 10 días de cada tratamiento se ilustra en la figura 7 y demuestra que los comprimidos LCP-Tacro proporcionan una biodisponibilidad de tacrolimus aproximadamente un 50 % mayor que una dosis comparable de Advagraf®.

Figura 8: Desvela las concentraciones en plasma sanguíneo después de la administración de la misma dosis única de tacrolimus como cápsulas Advagraf® 2 x 1 mg, círculos abiertos, y como comprimido LCP-Tacro de 2 mg de acuerdo con la presente invención. El estudio se describe en el Ejemplo 20.

Los siguientes ejemplos sirven con el fin de ilustración de la invención.

Las composiciones farmacéuticas y formas de dosificación que pueden optimizarse para proporcionar el perfil de liberación deseado de acuerdo con la invención se ejemplifica en los Ejemplos 1-16, formulaciones que se desvelan en la solicitud de patente WO 2005/020993. Los perfiles de disolución desvelados en el mismo y en el Ejemplo 17 de la presente solicitud pueden optimizarse aún más, sin embargo, para proporcionar perfiles de liberación que cumplan los parámetros de liberación prolongada de acuerdo con la presente invención. La optimización puede incluir cambios en la formulación incluyendo los cambios en los grados de excipientes, el cambio en las relaciones de excipientes, los cambios de fabricación tales como el cambio en la presión de punción, el cambio en la dureza o el tiempo de disgregación. Como se prefiere una solución molecular, los cambios relevantes incluyen el uso de excipientes que previenen la degradación de la sustancia activa así como el uso de excipientes específicos menos propensos a interactuar con la sustancia activa y/o productos de degradación de la misma.

Ejemplo 1

Cápsula de múltiples depósitos (poly-depot) de liberación modificada a base de matriz hidrocoloidal hinchable de hidroxipropilcelulosa

Sustancia	%	mg
Tacrolimus	0,50	1,00
HPMC	20,00	40,00
Lactosa de malla 200	30,00	60,00
PEG 6000	34,65	69,30
Poloxámero 188	14,85	29,70
Total	100,00	200,00

Se disolvió tacrolimus en polietilenglicol 6000 y poloxámero 188 (relación p/p 70:30) 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 granular se tamizó a través de un tamiz de 0,7 mm y se introdujo en cápsulas de gelatina dura (200 mg).

Ejemplo 2

Cápsula de múltiples depósitos (poly-depot) de liberación modificada a base de matriz hidrocoloidal hinchable de hidroxipropilcelulosa

Sustancia	%	mg
Tacrolimus	0,50	1,00
HPMC 2910 3 cp	20,00	40,00
Lactosa de malla 200	30,00	60,00
Monoestearato de glicerilo	49,50	99,00
Total	100,00	200,00

- 5 Se disolvió tacrolimus en monoestearato de glicerilo 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 granular se tamizó a través de un tamiz de 0,7 mm y se introdujo en cápsulas de gelatina dura (200 mg).

Ejemplo 3

Comprimido matricial de liberación prolongada a base de matriz hidrocoloidal hinchable de hidroxipropilcelulosa

Sustancia	%	mg
Tacrolimus	0,50	1,00
HPMC	19,90	40,00
Lactosa de malla 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

- 10 Se disolvió tacrolimus en polietilenglicol 6000 y poloxámero 188 (relación p/p 70:30) a 70 °C. La solución se pulverizó sobre 250 g de lactosa en un lecho fluido Strea-1. El producto granular resultante se tamizó a través de un tamiz de 0,7 mm y se mezcló con HPMC y estearato de magnesio durante 0,5 min en un mezclador Turbula.

La mezcla se comprimió en comprimidos de 8 mm de 1 mg de ingrediente activo (comprimido de 200 mg) con forma de taza compuesta.

Tiempo medio de disgregación: 20 min. Dureza: 45 N

- 15 **Ejemplo 4** (Ejemplo de referencia)

Comprimido matricial de liberación modificada a base de matriz lipófila de monoestearato de glicerilo

Sustancia	%	mg
Tacrolimus	0,50	1,00
Lactosa de malla 200	49,75	100,00
Monoestearato de glicerilo	49,25	99,00
Estearato de magnesio	0,50	1,01
	100,00	201,01

Se disolvió tacrolimus en monoestearato de glicerilo a 70 °C. La solución se pulverizó sobre 250 g de lactosa en un lecho fluido Strea-1. El producto granular se tamizó a través de un tamiz de 0,7 mm y se mezcló con estearato de magnesio durante 0,5 minutos en un mezclador Turbula.

- 20 La mezcla resultante se comprimió en comprimidos de 8 mm de 1 mg de ingrediente activo (comprimido de 200 mg) con la forma de taza compuesta.

Tiempo medio de disgregación: 20 min. Dureza: 45 N

Ejemplo 5 (Ejemplo de referencia)

- 25 Cápsula de múltiples depósitos (poly-depot) de liberación modificada a base de matriz lipófila de monoestearato de glicerilo

Sustancia	%	mg
Tacrolimus	0,50	1,00

(continuación)

Sustancia	%	mg
Lactosa de malla 200	49,75	100,00
Monoestearato de glicerilo	49,25	99,00
Estearato de magnesio	0,50	1,01
	100,00	201,01

Se disolvió tacrolimus en monoestearato de glicerilo a 70 °C. La solución se pulverizó sobre 250 g de lactosa en un lecho fluido Strea-1. El producto granular se tamizó a través de un tamiz de 0,7 mm y se introdujo en cápsulas de gelatina dura (200 mg).

5 **Ejemplo 6** (Ejemplo de referencia)

Comprimido de múltiples depósitos (poly-depot) de liberación modificada a base de matriz lipófila de Gelucire® 44/14

Sustancia	%	mg
Tacrolimus	0,50	1,00
Aeroperl® 300	49,75	100,00
Gelucire® 44/14	49,25	99,00
Estearato de magnesio	0,50	1,01
	100,00	201,01

Se disolvió tacrolimus en Gelucire® a 70 °C. La solución se pulverizó sobre 250 g de Aeroperl® en un fluido lecho Strea-1. El producto granular se tamizó a través de un tamiz de 0,7 mm y se introdujo en cápsulas de gelatina dura (200 mg).

10 El granulado resultante se comprimó en comprimidos de 8 mm de 1 mg de ingrediente activo (peso del comprimido 200 mg). Los comprimidos eran en forma de copa.

Tiempo medio de disgregación: 25 minutos. Dureza: 43 N.

Ejemplo 7

Revestimiento entérico

15 Las cápsulas y comprimidos de los Ejemplos 1, 2, 3, 5 y 6 se revistieron posteriormente con el siguiente revestimiento entérico con el fin de obtener una liberación retardada del ingrediente activo después de la administración.

Ingredientes	%
Eudragit® L30D	40
Agua purificada	52
Acetilcitrate de trietilo	1,8
Emulsión antiespumante	0,2
Talco	6
Total	100

20 La suspensión de revestimiento se preparó mezclando acetilcitrate de trietilo, emulsión antiespumante y agua purificada en un aparato Ultra Turrax a 9500 rpm durante 30 min. Después de 1 minuto se añadió talco. La mezcla se pasó a través del tamiz n.º 300 y se agitó mediante un agitador magnético. Se pasó Eudragit a través del tamiz n.º 300 y se añadió a la mezcla, que se agitó durante 5 minutos.

25 Las condiciones de procedimiento del procedimiento de revestimiento fueron las siguientes: una temperatura de entrada de 40 °C, una temperatura de salida de 31 °C, una entrada de aire de 140 metros cúbicos por hora y un tiempo de revestimiento de aproximadamente 50 minutos (300 g de material de revestimiento). Se revistieron aproximadamente 400 g de comprimidos o 200 g de cápsulas.

Los comprimidos y cápsulas revestidos con película se curaron durante 48 horas a 30 °C antes del ensayo de disolución.

Ejemplo 8 (Ejemplo de referencia)

Comprimido matricial de liberación modificada a base de matriz lipófila de monoestearato de glicerol

30

Sustancia	%	mg
Tacrolimus	0,95	2,00
HPMC, Pharmacoat 606	6,75	14,29
Monohidrato de lactosa, lactosa de malla 125	6,75	14,29
Monoestearato de glicerol, Rylo® MD50	30,56	64,67
Estearato de magnesio	0,5	1,06
Talco	4,5	9,52
Monohidrato de lactosa, Pharmatose DCL 14	50,00	105,8
	100,00	211,64

5 Se disolvió tacrolimus en monoestearato de glicerol a una temperatura superior a 80 °C. La solución se pulverizó mediante la unidad de alimentación Phast FS1.7 sobre 60 g de lactosa y 60 g de HPMC en un lecho fluido Phast FB100. El producto granular se endureció en un horno de calentamiento durante 4 horas a 50 °C. El producto granular resultante se tamizó a través de un tamiz de 0,71 mm y se mezcló con lactosa durante 3 minutos en un mezclador Turbula.

El estearato de magnesio y talco se tamizaron a través de un tamiz n.º 300 y se mezclaron en un mezclador Turbula durante 3 minutos. El granulado se mezcló con la mezcla de estearato de magnesio y talco (1:9) durante 0,5 minutos en un mezclador Turbula.

10 La mezcla final se comprimió en comprimidos de 8 mm de 2 mg de ingrediente activo (comprimido de 210 mg) con el compuesto en forma de copa.

Tiempo medio de disgregación: 2 horas. Dureza: 50 N

Ejemplo 9

15 Comprimido con revestido entérico con núcleo a base de PEG 6000/Poloxámero 188 y revestimiento entérico a base de Eudragit L30D55

Composición del núcleo del comprimido:

Sustancia	%	mg
Tacrolimus	1,98	2,00
Monohidrato de lactosa, lactosa de malla 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

20 El núcleo del comprimido de tacrolimus se produjo por disolución en PEG 6000 a una temperatura por encima de 80 °C. Se añadió Poloxámero 188 y la solución se calentó a una temperatura por encima de 80 °C. La solución se pulverizó mediante la unidad de alimentación Phast FS1.7 en 200 g de monohidrato de lactosa en un lecho fluido Phast FB100. El granulado resultante se tamizó a través de un tamiz Comill 1397, 4500 rpm y se mezcló con croscarmelosa de sodio durante 3 minutos en un mezclador Turbula.

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

25 La mezcla resultante se comprimió en comprimidos de 6 mm de 2 mg de ingrediente activo (comprimido de 100 mg) con el compuesto en forma de copa.

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

Revestimiento entérico:

30 El revestimiento entérico se basó en un polímero acrílico Eudragit L30D-55. El Eudragit L30D se suministra como una suspensión acuosa de látex que crea una película insoluble en agua cuando el agua se evapora durante el revestimiento. El polímero es insoluble a valores de pH por debajo de 5,0 y fácilmente soluble a valores de pH por encima de 6,0. La composición de revestimiento pelicular es:

Sustancia	% p/p
Eudragit L30D-55	40
Agua	52
Citrato de trietilo	1,8
Emulsión antiespumante	0,2
Talco (micro)	6
Total	100

5 La cantidad de polímero pelicular aplicado (Eudragit) se basó en un cálculo de mg de polímero pelicular por cm² de superficie del comprimido. El espesor del revestimiento entérico fue de 80 µm. Una verificación del espesor de la película aplicada se basó en la medición del aumento de la altura del comprimido con un micrómetro digital. El procedimiento de revestimiento con película se realizó en un lecho fluido Phast FB100 equipado con un Wurster como inserto. Las condiciones del procedimiento fueron: temperatura del aire de entrada 50 °C; flujo del aire de entrada 100 m³ por hora; temperatura del producto 38 °C; velocidad de alimentación 15 g/min.

Después del revestimiento, la formación de película apropiada requiere el curado de los comprimidos revestidos, es decir, a 30 °C durante 48 horas en un horno. Como alternativa, los comprimidos revestidos de manera más eficiente podrían curarse a 40 °C en 24 horas.

10 Ejemplo 10

Comprimido de PEG 6000/Poloxámero 188 de liberación controlada a base de una matriz de HPMC.

Composición del comprimido:

Sustancia	%	mg
Tacrolimus	1,21	2,00
Monohidrato de lactosa, lactosa de malla 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

15 Se disolvió tacrolimus en PEG 6000 en una temperatura por encima de 80 °C. Se añadió Poloxámero 188 y la solución se calentó a una temperatura por encima de 80 °C. La solución se pulverizó mediante la unidad de alimentación Phast FS1.7 en 200 g de monohidrato de lactosa en un lecho fluido Phast FB100. El producto granular se tamizó a través de un Comill, tamiz 1397, 4500 rpm, y se mezcló con hidroxipropil metilcelulosa durante 3 min en un mezclador Turbula.

20 El estearato de magnesio y el talco se tamizaron a través del tamiz 300 y se mezclaron en un mezclador Turbula durante 3 min. El granulado se mezcló con estearato de magnesio:Talco (1:9) durante 0,5 min en un mezclador Turbula. La mezcla se comprimó en comprimidos de 8 mm con una concentración de 2 mg (comprimido de 165 mg con el compuesto en forma de copa). Tiempo medio de disgregación: 2 horas 34 minutos, Dureza: 50 N

Ejemplo 11

Formulación de comprimido con revestimiento entérico. Comprimidos granulados en húmedo y con revestimiento entérico

25

Composición del comprimido:

Ingrediente	mg
Tacrolimus	2
Lactosa	80
Laurilsulfato de sodio	10
Kollidon VA64	3
Avicel PH200	30
Estearato de magnesio	0,5
Total	125,5

La formulación del comprimido se basó en la granulación en húmedo en un mezclador de alto cizallamiento Pellmix

1/8. Se mezclaron 16 g de tacrolimus micronizado con 640 g de lactosa de malla 125 y 80 g de laurilsulfato de sodio en el mezclador de alto cizallamiento. Una solución acuosa al 15 % de aglutinante Kollidon VA64 se bombeó a la mezcla a una velocidad del impulsor de 500 rpm a una velocidad de alimentación de 20 g/min y, posteriormente, se amasó durante 3 minutos a la misma velocidad. El granulado se secó en un secador de bandejas y se tamizó a través de un tamiz de 0,7 mm de tamaño.

El granulado se mezcló con 240 g de Avicel PH200 durante 3 minutos y durante y después de la adición de 4 g de estearato de magnesio durante 0,5 minutos adicionales. La mezcla se comprimió en comprimidos en una sola máquina de formación de comprimidos de punzón Diaf TM20.

Diámetro del comprimido: 6 mm. Forma del comprimido: redondo, taza compuesta.

Los comprimidos se revistieron posteriormente con un revestimiento entérico de tipo acrílico como se describe en el ejemplo 9.

La cantidad de polímero pelicular aplicado (Eudragit) debe basarse en un cálculo de mg de polímero pelicular por cm² de superficie del comprimido. El espesor del revestimiento entérico debe ser de 50-80 µm. Una verificación del espesor de la película aplicada se basó en la medida del aumento de la altura del comprimido con un micrómetro digital. El procedimiento de revestimiento con película se realiza en un lecho fluido Stre-1 equipado con una inserto Wurster en las siguientes condiciones de procedimiento:

Parámetro del proceso	Valor del procedimiento
Carga del producto, g	400
Temperatura de entrada de aire, °C	40
Flujo de entrada de aire, m ³ por hora	140
Temperatura de la salida de aire, °C	31
Velocidad de alimentación g/min	5

Después del revestimiento, la formación de película apropiada requiere el curado de los comprimidos revestidos, es decir, a 30 °C en 48 horas en un horno. Como alternativa, los comprimidos revestidos de manera más eficiente podrían curarse a 40 °C durante 24 horas.

Ejemplo 12

Formulación de comprimido de liberación controlada a base de la erosión de la matriz de HPMC

Se añade HPMC como parte de la fase extragranular. Granulación en húmedo.

Composición del comprimido:

Ingredientes	mg
Tacrolimus	2
Lactosa	80
Laurilsulfato de sodio	10
Kollidon VA64	3
Avicel PH200	30
Metolose SH 90	60
Estearato de magnesio	1
Total	186

La formulación de comprimidos se basó en la granulación en húmedo en un mezclador de alto cizallamiento Pellmix 1/8. Se mezclaron 16 g de tacrolimus micronizado con 640 g de lactosa de malla 125 y 80 g de laurilsulfato de sodio en el mezclador de alto cizallamiento. Una solución acuosa al 15 % de aglutinante Kollidon VA64 se bombeó a la mezcla a una velocidad del impulsor de 500 rpm a una velocidad de alimentación de 20 g/min y posteriormente se amasó durante 3 minutos a una velocidad del impulsor igual. El granulado se secó en un secador de bandejas y se tamizó a través de un tamiz de 0,7 mm de tamaño.

El granulado se mezcló con 240 g de Avicel PH200 y 480 g de hidroxipropilmetilcelulosa Metolose SH 90 100 cP durante 3 minutos y durante y después de la adición de 8 g de estearato de magnesio durante 0,5 minutos adicionales. La mezcla se comprimió en comprimidos en una sola máquina de formación de comprimidos de punzón Diaf TM20.

Diámetro del comprimido: 7 mm. Forma del comprimido: redondo, taza compuesta.

35

Ejemplo 13

Formulación de comprimido de liberación controlada a base de la erosión de la matriz de HPMC

Se añade HPMC como parte de la fase intragranular. Granulación en húmedo.

Composición del comprimido:

Ingrediente	mg
Tacrolimus	2
Lactosa	80
Laurilsulfato de sodio	10
Metolose SH 90	80
Avicel PH200	60
Estearato de magnesio	2
Total	234

- 5 La formulación de comprimido se basó en la granulación en húmedo en un mezclador de alto cizallamiento Pellmix 1/8. Se mezclaron 16 g de tacrolimus micronizado con 640 g de lactosa de malla 125 y 80 g de laurilsulfato de sodio y 640 g de hidroxipropilmetilcelulosa Metolose SH 90 15.000 cP en el mezclador de alto cizallamiento. El agua purificada se bombeó a la mezcla a una velocidad del impulsor de 500 rpm a una velocidad de alimentación de 20 g/min y, posteriormente, se amasó durante 3 minutos. El granulado se secó en un secador de bandejas y se tamizó a través de un tamiz de 0,7 mm de tamaño.

El granulado se mezcló con 480 g de Avicel PH200 durante 3 minutos y durante y después de la adición de 16 g de estearato de magnesio durante 0,5 minutos adicionales. La mezcla se comprimió en comprimidos en una sola máquina de formación de comprimidos de punzón Diaf TM20.

Diámetro del comprimido: 8 mm. Forma del comprimido: redondo, taza compuesta.

15 Ejemplo 14

Formulación de comprimido de liberación controlada a base de la erosión de la matriz de HPMC. Se añade HPMC como parte de la fase intragranular. Granulación por fusión

Composición del comprimido:

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

- 20 La formulación de comprimido se basó en la granulación por fusión en un mezclador de alto cizallamiento Pellmix 1/8. Se mezclaron 16 g de tacrolimus micronizado con 640 g de lactosa de malla de 125 y 120 g de polietilenglicol 6000, 48 g de Poloxámero 188 y 640 g de hidroxipropilmetilcelulosa Metolose SH 90 15.000 cP en el mezclador de alto cizallamiento. La camisa de la cubeta mezcladora se calentó a 80 °C y la mezcla se calentó a una velocidad de rotación del impulsor de 1000 rpm hasta el punto de fusión de PEG y del Poloxámero. Después de la fusión el amasado continuó durante 4 minutos a 800 rpm. El granulado se tamizó a través de un tamiz de tamaño 0,7 mm y se enfrió en una bandeja. El granulado se mezcló con 480 g de Avicel PH200 durante 3 minutos y durante y después de la adición de 16 g de estearato de magnesio para obtener 0,5 minutos adicionales. La mezcla se comprimió en comprimidos en una sola máquina de formación de comprimidos de punzón Diaf TM20. Diámetro del comprimido: 8 mm. Forma del comprimido: redondo, taza compuesta.

Ejemplo 15

- 30 Formulación de comprimido de liberación controlada a base de la erosión de la matriz de Kollidon SR añadido como parte de la fase extragranular.

ES 2 634 153 T3

Composición del comprimido:

Ingrediente	mg
Tacrolimus	2
Lactosa	80
Laurilsulfato de sodio	10
Kollidon VA64	3
Lactosa DC lac14	50
Kollidon SR	60
Estearato de magnesio	1
Total	206

5 La formulación de comprimidos se basó en la granulación en húmedo en un mezclador de alto cizallamiento Pellmix 1/8. 16g micronizada tacrolimus se mezcló con 640 g lactosa malla 125 y 80 g Natrium lauril sulfato en el mezclador de alto cizallamiento. Una solución acuosa al 15 % de aglutinante Kollidon VA64 (Kollidon SR es una mezcla de acetato de polivinilo y polivinilpirrolidona 80: 20) se bombeó a la mezcla a una velocidad del impulsor de 500 rpm a una velocidad de alimentación de 20 g/min y posteriormente se amasó durante 3 minutos. El granulado se secó en un secador de bandejas y se tamiza a través de 0,7 mm de tamaño de tamiz. El granulado se mezcló con 400 g de lactosa DC Lac 14 y 480 g Kollidon SR durante 3 minutos y para y después de la adición de 8 g de estearato de magnesio para obtener más 0,5 minutos. La mezcla se comprimió en comprimidos en una sola máquina de formación de comprimidos de punzón Diaf TM20. 10 Diámetro del comprimido: 8 mm. La forma del comprimido: redondo, taza compuesto.

Ejemplo 16

Formulación en comprimidos con revestimiento entérico (derriten granulación y comprimidos con revestimiento entérico)

15

Composición del comprimido:

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

20 La formulación de comprimidos se basó en la granulación por fusión en un mezclador de alto cizallamiento Pellmix 1/8. Se mezclaron 16 g de tacrolimus micronizado con 640 g de lactosa de malla 125 y 120 g de polietilenglicol 6000, 48 g de Poloxámero 188 en el mezclador de alto cizallamiento. La camisa de la cubeta mezcladora se calentó a 80 °C y la mezcla se calentó a una velocidad de rotación del impulsor de 1000 rpm hasta el punto de fusión de PEG y del Poloxámero. Después de la fusión el amasado continuó durante 4 minutos a 800 rpm. El granulado se tamizó a través de un tamiz de tamaño 0,7 mm y se enfrió en una bandeja. El granulado se mezcló con 480 g de Avicel PH200 durante 3 minutos y durante y después de la adición de 16 g de estearato de magnesio para obtener 0,5 minutos adicionales. La mezcla se comprimió en comprimidos en una sola máquina de formación de comprimidos de punzón Diaf TM20. Diámetro del comprimido: 7 mm. Forma del comprimido: redondo, taza compuesta. El revestimiento entérico de los comprimidos se realizó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 25 11.

Ejemplo 17

Datos de disolución in vitro

30 Se sometieron composiciones y formas de dosificación de acuerdo con los ejemplos anteriores a ensayos de disolución in vitro usando dos medios/ensayos de disolución diferentes.

A. Uso del medio/ensayo de disolución: 900 ml de medio acuoso con HPC al 0,005 % (hidroxipropilcelulosa) ajustado a pH = 4,5 (procedimiento de la paleta USP; velocidad de rotación: 50 rpm), se descubrieron los siguientes perfiles de disolución:

Tiempo (horas)	% de liberación					
	Ej. 1	Ej. 3	Ej. 4	Ej. 8 (% de DTR)	Ej. 9-EC (% de DTR)	Ej. 10 (% de DTR)
0	0	0	0	0 (0)	0 (0)	0 (0)
0,5			2			
1			4			
1,5	0	0				
2	0	0				
3			6			
4	1	3		7,8 (11,1)	0,8 (32,3)	7,4 (9,8)
5						
6	3	4				
8	5	7	17	17,0 (8,3)	0,4 (61,1)	13,3 (16,5)
10	20	14				
15	40			32,2 (4,8)	11,0 (17,3)	36,0 (5,8)
16		38				
17				35,1 (9,6)	13,2 (12,1)	44,5 (5,4)
20						
24			37			

Perfil de disolución para núcleos de los comprimidos del Ejemplo 9 en medio de disolución: 900 ml, medio acuoso con HPC al 0,005 % (hidroxipropilcelulosa), ajustada a pH = 4,5. Procedimiento de la paleta USP. Velocidad de rotación: 50 rpm:

Tiempo (minutos)	% de liberación	% de DTR
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

- 5 Perfil de disolución para comprimidos con revestimiento entérico del ejemplo 9 en medio de disolución de acuerdo con el Procedimiento A de la USP, artículos de liberación retardada. Procedimiento de paletas USP. Velocidad de rotación: 50 rpm:

Tiempo (minutos)	% de liberación	% de DTR
0	0	NA
120	0	NA
155	84,8	12,8
165	102,9	NA
175	101,0	3,5

Ejemplo 18

- 10 Lista de medidas de mejora de la estabilidad para mejorar y optimizar una formulación de liberación prolongada de tacrolimus que comprende tacrolimus en una solución sólida.

EL tacrolimus en forma solubilizada es propenso a la degradación y pueden producirse varios productos de degradación durante el almacenamiento. Se desvelan medidas de mejora de la estabilidad para mejorar la estabilidad del tacrolimus en la siguiente lista.

- 15 Vehículos, Formulaciones antioxidantes
 adición de
 1000 ppm de Galato de propilo
 500 ppm de α -tocoferol + 500 ppm de lipoide
 500 ppm de Palmitato de ascorbilo

- 1000 ppm de α -tocoferol
- 500 ppm de α -tocoferol
- 50 ppm de α -Tocoferol
- 1000 ppm de palmitato de ascorbilo + 1000 ppm de α -tocoferol
- 500 ppm de palmitato de ascorbilo + 500 ppm de α -tocoferol
- 250 ppm de palmitato de ascorbilo + 250 ppm de α -tocoferol
- 50 ppm de palmitato de ascorbilo + 50 ppm de α -Tocoferol
- Retirada de impurezas en un poloxámero mediante la filtración a través de Al₂O₃ (Compalox)
- Adición de dimeticona
- Adición de BHT
- Adición de ácidos orgánicos incluyendo ácido tartárico
- Ácido tartárico al 0,01 %, ácido tartárico al 0,05 %, ácido tartárico al 0,10 %, ácido tartárico al 0,20 %, ácido tartárico al 0,40 %, ácido tartárico al 0,50 %, ácido tartárico al 0,60 %, ácido tartárico al 0,75 %, ácido tartárico al 1 %, ácido tartárico al 5 %
- Variación de ácido tartárico de aproximadamente el 0,15 %, con 200 ppm de α -tocoferol
- Comprimidos, secados con N₂ a
 - 25° 4 h secados por N₂, calor bajo 65 °C tiempo de calefacción bajo,
 - 25° 24 h secados por N₂, calor bajo 65 °C tiempo de calefacción bajo,
 - 40° 4 h secados por N₂, calor bajo 65 °C tiempo de calefacción bajo,
 - 40° 24 h secados por N₂, calor bajo 65 °C tiempo de calefacción bajo
- Comprimidos, almacenamiento abierto en diferentes humedades controladas,
 - 11 % de humedad por LiCl
 - 32 % de humedad por MgCl₂,
 - 48 % de humedad por K₂CO₃, 75 % de humedad por NaCl
 - 89 % de humedad por KNO₃

Ejemplo 19

Un estudio clínico que compara una formulación de liberación prolongada de acuerdo con la presente invención con Prograf®. Se desvelan perfiles de concentración en sangre en las figuras 5 y 6.

Título del estudio:

- Un estudio de conversión en pacientes con trasplante de riñón estables en Fase II, abierto, multicéntrico, prospectivo, para comparar la farmacocinética de los comprimidos LCP-Tacro una vez al día con Cápsulas Prograf® dos veces al día. LCP-Tacro 1 mg, 2 mg, Comprimidos de 5 mg

Ingrediente activo: Tacrolimus.

- Indicaciones: El Tacrolimus (Prograf®) se utiliza para prevenir el rechazo de trasplantes de hígado, riñón y corazón.

Diseño del estudio y Fase de Desarrollo: 3 secuencias, abierto, prospectivo, multicéntrico, ensayo de conversión (Fase II).

- Título del estudio: Un estudio de conversión en pacientes con trasplante de riñón estables en Fase II, abierto, multicéntrico, prospectivo, para comparar la farmacocinética de los comprimidos LCP-Tacro una vez al día con cápsulas Prograf dos veces al día.

Objetivos: Evaluar la exposición a tacrolimus (ABC0-24) y los niveles mínimos (C24) en receptores de trasplantes de riñón estables convertidos de las Cápsulas Prograf® (tacrolimus, Astellas Pharma US, Inc.) a los comprimidos LCP-Tacro en un diseño de estudio de tres secuencias y evaluar la seguridad de LCP-Tacro en comparación con Prograf.

- Principales criterios de inclusión: Hombres y mujeres de 18-65 años de edad que fueron receptores de un trasplante de riñón al menos 6 meses antes de la inscripción.

Productos de ensayo/productos de investigación y Modos de administración: Comprimidos LCP-Tacro de 1 mg, 2 mg, 5 mg, administrados por vía oral una vez al día por la mañana.

- Producto de referencia, número de lote y modo de administración: Cápsulas Prograf® 0,5 mg, 1 mg, 5 mg, administradas dos veces al día en dos dosis igualmente divididas, una vez por la mañana y una vez al anochecer.

Metodología: Un estudio en pacientes con trasplante de riñón estables de tres secuencias, abierto, multicéntrico, prospectivo, para evaluar y comparar la farmacocinética (C_{máx}, C₂₄ y ABC) y la seguridad de los comprimidos LCP-Tacro (tacrolimus) frente a las cápsulas de Prograf® (tacrolimus).

- Se inscribieron pacientes con trasplante de riñón estables que cumplieran todos los criterios de inclusión/exclusión (I/E) y se mantuvieron con Prograf® durante 7 días. Después de un estudio farmacocinético de 24 horas el Día 7 para determinar la farmacocinética de Prograf®, todos los pacientes se convirtieron a LCP-Tacro una vez al día (relación 1:0,66 a 0,80) durante 7 días sin cambios de dosis permitidos. En el Día 14 se realizó un estudio farmacocinético de LCP-Tacro de 24 horas. En el Día 15 se permitió un cambio dosis predefinido si había habido un cambio de más del 25 % en la media de 3 niveles mínimos medidos en los Días 10 ± 1, 12 ± 1 (separados por al menos 48 horas de la muestra anterior) y 14 en comparación con la media de 3 niveles mínimos medidos en los días

0, 7 y 8 para cada paciente individual.

5 Los pacientes permanecieron en la dosis determinada el día 14 durante otros 7 días sin cambios de dosis permitidos. Se realizó otro estudio farmacocinético de LCP-Tacro de 24 horas el día 21. El día 22 los pacientes se convirtieron de nuevo a su dosis de dos veces al día original de Prograf® durante un período de seguimiento de seguridad de 30 días que terminó con una evaluación de la seguridad en el día 52. Un análisis farmacocinético provisional se preformó después de que 10 pacientes completaran el día 21, antes de continuar con la inscripción.

Puntos temporales de extracción de sangre: Las siguientes muestras de sangre se extrajeron durante este estudio:

10 Para LCP-Tacro: los puntos de muestreo de sangre incluyeron: 0,00 (predosis), 0,50, 1,00, 1,50, 2,00, 3,00, 4,00, 6,00, 8,00, 12,00, 14,00, 16,00, 20,00 y 24,00 horas después de la dosis, en los días 14 y 21.
 Para Prograf®: los puntos de muestreo de sangre incluyeron: 0,00 (predosis), 0,50, 1,00, 1,50, 2,00, 3,00, 4,00, 6,00, 8,00, 12,00, 12,50, 13,00, 13,50, 14,00, 15,00, 16,00, 20,00 y 24,00 horas después de la dosis de la mañana, el día 7.

Criterios de Evaluación: el análisis farmacocinético se realizó en 47 pacientes. La evaluación de la seguridad se realizó en todos los pacientes que recibieron al menos 1 dosis durante el curso del estudio.

15 Farmacocinética (PK): se calcularon los siguientes parámetros farmacocinéticos para el tacrolimus mediante procedimientos no compartimentales convencionales: ABC_{τ} ($\tau = 24$), $C_{m\acute{a}x}$, $C_{m\acute{i}n}$, $C_{promedio}$, $T_{m\acute{a}x}$, % de fluctuación, % de oscilación y $C_{m\acute{a}x}/C_{m\acute{i}n}$.

20 Procedimientos estadísticos: Todos los datos demográficos, los parámetros farmacocinéticos, los datos de laboratorio y AE se resumieron usando estadística descriptiva. Para los datos continuos se notificaron la media, la desviación típica, la mediana, los mínimos y los máximos. Para los datos categóricos, se notificaron el porcentaje y la frecuencia.

Los parámetros farmacocinéticos no compartimentales [ABC_{τ} ($\tau = 24$), $C_{m\acute{a}x}$, $C_{m\acute{i}n}$, $C_{promedio}$, $T_{m\acute{a}x}$] se calcularon a partir de datos de los datos de concentración-tiempo de la sangre.

25 Procedimientos estadísticos: Usando procedimientos GLM en SAS, se realizó un ANOVA sobre los parámetros transformados al logaritmo natural (\ln) ABC_{τ} , $C_{m\acute{a}x}$, $C_{m\acute{i}n}$ y $C_{promedio}$ y sobre los parámetros no transformados % de fluctuación, % de oscilación y $C_{m\acute{a}x}/C_{m\acute{i}n}$. El modelo incluyó el tratamiento como un factor. La relación de los MMT geométricos junto con el IC del 90 % se calculó de acuerdo con las siguientes tres comparaciones para ABC_{τ} , $C_{m\acute{a}x}$ y $C_{m\acute{i}n}$:

30 Prograf Día 14 frente a LCP-Tacro Día 7
 Prograf Día 21 frente a LCP-Tacro Día 7
 LCP-Tacro Día 21 frente a LCP-Tacro Día 14

35 El parámetro $T_{m\acute{a}x}$ se analizó utilizando procedimientos no paramétricos. Se usó el ensayo de intervalos con signo de Wilcoxon para las comparaciones por pares de tratamientos. El desplazamiento medio entre 2 tratamientos (como se han descrito anteriormente) se estimó mediante la mediana de la estimación de Hodges-Lehmann imparcial y el intervalo exacto de confianza del 90 %.

El grado de correlación entre ABC_{τ} y $C_{m\acute{i}n}$ se cuantificó mediante el cálculo de un coeficiente de correlación y la presentación de las pantallas gráficas de los datos en los días 7, 14 y 21. Ambos parámetros se transformaron antes del análisis de correlación. Se realizó un análisis estadístico del subgrupo raza (raza negra frente a raza no negra) como separación adecuada entre los dos grupos.

40 Resumen de los resultados farmacocinéticos:

Parámetros farmacocinéticos para tacrolimus en todos los pacientes:

Parámetros farmacocinéticos	Media geométrica (%CV) Media aritmética ± DT		Datos de dosis corregidos			
	Datos de dosis sin corregir		Comprimidos LCP-Tacro cada día por vía oral		Cápsulas Prograf® dos veces al día por vía oral	
	Día 7 (n = 47)	Día 21 (n = 46)	Día 14 (n = 47)	Día 21 (n = 46)	Día 7 (n = 47)	Día 14 (n = 47)
ABC: # (ng·h/ml)	212,12 (25,59) 218,82 ± 55,99	209,05 (31,30) 218,03 ± 68,23	206,79 (29,27) 215,71 ± 63,14	209,05 (31,30) 218,03 ± 68,23	34,81 (52,08) 39,89 ± 20,78	47,73 (57,25) 56,83 ± 32,54
C _{máx} (ng/ml)	17,66 (42,59) 19,14 ± 8,15	13,05 (41,91) 13,94 ± 5,84	12,64 (36,02) 13,45 ± 4,84	13,05 (41,91) 13,94 ± 5,84	2,90 (41,11) 3,18 ± 1,31	2,92 (47,24) 3,29 ± 1,56
C _{mín} (ng/ml)	6,82 (22,01) 7,00 ± 1,54	6,64 (31,70) 6,94 ± 2,20	6,59 (33,41) 6,96 ± 2,32	6,64 (31,70) 6,94 ± 2,20	1,12 (66,74) 1,35 ± 0,90	1,52 (64,87) 1,91 ± 1,24
C _{promedio} (ng/ml)	8,84 (25,59) 9,12 ± 2,33	8,71 (31,29) 9,08 ± 2,84	8,62 (29,27) 8,99 ± 2,63	8,71 (31,29) 9,08 ± 2,84	1,45 (52,08) 1,66 ± 0,87	1,99 (57,25) 2,37 ± 1,36
T _{máx} (h) *	1,82 (0,50-24,00)	6,00 (1,50-16,00)	6,00 (1,00-16,00)	6,00 (1,50-16,00)	1,82 (0,50-24,00)	6,00 (1,00-16,00)
Grado de fluctuación (%)	127,41 ± 57,28	77,04 ± 50,59	73,24 ± 44,96	77,04 ± 50,59	127,41 ± 57,28	73,24 ± 44,96
Grado de oscilación (%)	174,55 ± 93,72	110,07 ± 89,23	102,80 ± 75,24	110,07 ± 89,23	174,55 ± 93,72	102,80 ± 75,24
C _{máx} /C _{mín}	2,75 ± 0,94	2,10 ± 0,89	2,03 ± 0,75	2,10 ± 0,89	2,75 ± 0,94	2,03 ± 0,75
* mediana (min-máx); #: τ = 24 horas						

ES 2 634 153 T3

Resumen de resultados farmacocinéticos (continuación):

Parámetros farmacocinéticos para tacrolimus en pacientes de raza negra:

Parámetros farmacocinéticos	Media geométrica (%CV) Media aritmética ± DT					
	Datos de dosis sin corregir			Datos de dosis corregidos		
	Cápsulas Prograf® dos veces al día por vía oral	Comprimidos LCP-Tacro cada día por vía oral		Cápsulas Prograf® dos veces al día por vía oral	Comprimidos LCP-Tacro cada día por vía oral	
	Día 7 (n = 20)	Día 7 (n = 20)	Día 7 (n = 19)	Día 7 (n = 20)	Día 7 (n = 20)	Día 7 (n = 19)
ABC _τ # (ng·h/ml)	242,19 (24,78) 250,12 ± 61,98	204,13 (32,48) 214,78 ± 69,77	216,93 (39,32) 231,41 ± 90,99	26,35 (74,70) 31,41 ± 23,47	31,57 (84,23) 38,13 ± 32,11	32,50 (84,71) 39,17 ± 33,18
C _{máx} (ng/ml)	21,72 (41,29) 23,73 ± 9,80	13,89 (41,05) 15,20 ± 6,24	14,48 (48,92) 15,91 ± 7,78	2,36 (46,02) 2,61 ± 1,20	2,15 (60,56) 2,46 ± 1,49	2,17 (64,07) 2,53 ± 1,62
C _{mín} (ng/ml)	7,43 (21,57) 7,62 ± 1,64	6,21 (37,53) 6,62 ± 2,49	6,68 (38,83) 7,09 ± 2,75	0,81 (107,31) 1,07 ± 1,15	0,96 (99,20) 1,26 ± 1,25	1,00 (120,04) 1,34 ± 1,61
C _{promedio} (ng/ml)	10,09 (24,78) 10,42 ± 2,58	8,51 (32,49) 8,95 ± 2,91	9,04 (39,32) 9,64 ± 3,79	1,10 (74,70) 1,31 ± 0,98	1,32 (84,22) 1,59 ± 1,34	1,35 (84,70) 1,63 ± 1,38
T _{máx} (h) *	1,91 (0,50-24,00)	4,00 (1,00-12,00)	6,00 (1,50-16,00)	1,91 (0,50 - 24,00)	4,00 (1,00-12,00)	6,00 (1,50-16,00)
Grado de fluctuación (%)	145,87 ± 60,72	94,99 ± 54,11	91,42 ± 63,47	145,87 ± 60,72	94,99 ± 54,11	91,42 ± 63,47
Grado de oscilación (%)	212,69 ± 108,38	138,16 ± 91,69	135,87 ± 114,34	212,69 ± 108,38	138,16 ± 91,69	135,87 ± 114,34
C _{máx} /C _{mín}	3,13 ± 1,08	2,38 ± 0,92	2,36 ± 1,14	3,13 ± 1,08	2,38 ± 0,92	2,36 ± 1,14

* mediana (mín-máx); #: τ = 24 horas

Parámetros farmacocinéticos para tacrolimus en pacientes no de raza negra:

Parámetros farmacocinéticos	Media geométrica (%CV) Media aritmética ± DT					
	Datos de dosis sin corregir			Datos de dosis corregidos		
	Cápsulas Prograf® dos veces al día por vía oral	Comprimidos LCP-Tacro cada día por vía oral		Cápsulas Prograf® dos veces al día por vía oral	Comprimidos LCP-Tacro cada día por vía oral	
	Día 7 (n = 27)	Día 14 (n = 27)	Día 21 (n = 27)	Día 7 (n = 27)	Día 14 (n = 27)	Día 21 (n = 27)
ABC _τ # (ng·h/ml)	192,28 (19,32) 195,64 ± 37,79	208,78 (27,32) 216,40 ± 59,11	203,68 (21,98) 208,62 ± 45,86	42,79 (35,25) 46,18 ± 16,28	64,82 (36,10) 70,69 ± 25,52	63,83 (36,26) 69,37 ± 25,15
C _{máx} (ng/ml)	15,15 (27,81) 15,74 ± 4,38	11,79 (24,56) 12,14 ± 2,98	12,14 (27,91) 12,55 ± 3,50	3,37 (34,44) 3,60 ± 1,24	3,66 (33,56) 3,92 ± 1,31	3,80 (33,35) 4,08 ± 1,36
C _{mín} (ng/ml)	6,41 (19,98) 6,54 ± 1,31	6,88 (30,70) 7,20 ± 2,21	6,60 (25,79) 6,84 ± 1,76	1,43 (39,02) 1,56 ± 0,61	2,14 (41,92) 2,40 ± 1,01	2,07 (42,40) 2,32 ± 0,98
C _{promedio} (ng/ml)	8,01 (19,31) 8,15 ± 1,57	8,70 (27,32) 9,02 ± 2,46	8,49 (21,98) 8,69 ± 1,91	1,78 (35,25) 1,92 ± 0,68	2,70 (36,10) 2,95 ± 1,06	2,66 (36,26) 2,89 ± 1,05
T _{máx} (h) *	1,52 (0,50-13,48)	6,00 (2,00-16,00)	7,87 (1,53 - 12,05)	1,52 (0,50-13,48)	6,00 (2,00-16,00)	7,87 (1,53-12,05)
Grado de fluctuación (%)	113,74 ± 51,53	57,13 ± 28,34	66,92 ± 37,20	113,74 ± 51,53	57,13 ± 28,34	66,92 ± 37,20

(continuación)

Parámetros farmacocinéticos	Media geométrica (%CV) Media aritmética ± DT					
	Datos de dosis sin corregir			Datos de dosis corregidos		
	Cápsulas Prograf® dos veces al día por vía oral	Comprimidos LCP- Tacro cada día por vía oral		Cápsulas Prograf® dos veces al día por vía oral	Comprimidos LCP- Tacro cada día por vía oral	
	Día 7 (n = 27)	Día 14 (n = 27)	Día 21 (n = 27)	Día 7 (n = 27)	Día 14 (n = 27)	Día 21 (n = 27)
Grado de oscilación (%)	146,30 ± 70,76	76,61 ± 46,88	91,92 ± 62,46	146,30 ± 70,76	76,61 ± 46,88	91,92 ± 62,46
Cmáx/Cmín	2,46 ± 0,71	1,77 ± 0,47	1,92 ± 0,62	2,46 ± 0,71	1,77 ± 0,47	1,92 ± 0,62

* mediana (mín-máx); #: τ = 24 horas

Resumen de los resultados farmacocinéticos (continuación):

Evaluaciones de biodisponibilidad relativa para el Día 14 frente al Día 7 para Tacrolimus en todos los pacientes:

Parámetro	Datos de dosis sin corregir			Datos de dosis corregidos		
	I.C. del 90 %	Relación de Medias	CV intrasujeto	I.C. del 90 %	Relación de Medias	CV intrasujeto
ABC _τ *	Del 88,63 % al 107,23 %	97,49 %	28,44 %	Del 111,97 % al 167,84 %	137,09 %	64,84 %
Cmáx	Del 63,09 % al 81,23 %	71,59 %	38,29 %	Del 84,52 % al 119,91 %	100,67 %	54,74 %
Cmín	Del 87,33 % al 106,70 %	96,53 %	29,97 %	Del 107,43 % al 171,51 %	135,74 %	77,33 %

*: τ = 24 horas

Evaluaciones de biodisponibilidad relativa para el Día 21 frente al Día 7 para tacrolimus en todos los pacientes:

Parámetro	Datos de dosis sin corregir			Datos de dosis corregidos		
	I.C. del 90 %	Relación de Medias	CV intrasujeto	I.C. del 90 %	Relación de Medias	CV intrasujeto
ABC _τ *	Del 89,55 % al 108,46 %	98,55 %	28,44 %	Del 113,19 % al 170,03 %	138,73 %	64,84 %
Cmáx	Del 65,11 % al 83,95 %	73,93 %	38,29 %	Del 87,29 % al 124,08 %	104,07 %	54,74 %
Cmín	Del 87,91 % al 107,53 %	97,23 %	29,97 %	Del 108,17 % al 173,12 %	136,84 %	77,33 %

*: τ = 24 horas

Evaluaciones de biodisponibilidad relativa para el día 21 frente al día 14 para tacrolimus en todos los pacientes:

Parámetro	Datos de dosis sin corregir			Datos de dosis corregidos		
	I.C. del 90 %	Relación de Medias	CV intrasujeto	I.C. del 90 %	Relación de Medias	CV intrasujeto
ABC _τ *	Del 91,86 % al 111,26 %	101,09 %	28,44 %	Del 82,56 % al 124,03 %	101,20 %	64,84 %
Cmáx	Del 90,96 % al 117,27 %	103,28 %	38,29 %	Del 86,71 % al 123,25 %	103,38 %	54,74 %
Cmín	Del 91,07 % al 111,40 %	100,72 %	29,97 %	Del 79,69 % al 127,54 %	100,81 %	77,33 %

*: τ = 24 horas

Correlación entre ABC y Cmín para tacrolimus:

Parámetro	Datos de dosis sin corregir					
	Día 7		Día 14		Día 21	
	ABC (ng•h/ml)	Cmín (ng/ml)	ABC (ng•h/ml)	Cmín (ng/ml)	ABC (ng•h/ml)	Cmín (ng/ml)
Media	5,35716	1,92049	5,33171	1,88517	5,34260	1,8923 8
Desviación típica	0,25141	0,23353	0,29591	0,33707	0,28751	0,2998 9
Correlación	0,78656		0,91380		0,86471	
Valor de p	<0,0001		<0,0001		<0,0001	
Parámetro	Datos de dosis corregidos					
	Día 7		Día 14		Día 21	
	ABC (ng•h/ml)	ABC (ng•h/ml)	ABC (ng•h/ml)	ABC (ng•h/ml)	ABC (ng•h/ml)	ABC (ng•h/ml)
Media	3,55001	0,11346	3,86547	0,41903	3,87736	0,4271 3
Desviación típica	0,54311	0,62557	0,62680	0,72963	0,60442	0,6947 9
Correlación	0,97266		0,99092		0,98176	
Valor de p	<0,0001		<0,0001		<0,0001	

Conclusión:

5 El objetivo principal del presente estudio era evaluar la exposición a tacrolimus en el estado estacionario (ABC_{τ}) y los niveles mínimos ($Cmín$) en receptores de trasplantes de riñón estables convertidos desde el Prograf® (tacrolimus, Astellas Pharma US, Inc.) al LCP-Tacro en un diseño de estudio de tres secuencias.

10 Después de la corrección de la dosis, la exposición sistémica del tacrolimus en el estado estacionario (ABC_{τ}) y los niveles mínimos de tacrolimus ($Cmín$) fueron significativamente mayores cuando se administraron comprimidos LCP-Tacro cada día en comparación con la terapia con cápsulas Prograf® dos veces al día en pacientes con trasplante de riñón. La exposición sistémica (ABC_{τ} y $Cmín$) durante el período de 24 horas de los Comprimidos LCP-Tacro de 2 mg (cada día) fue un ~38 % y un ~36 % mayor que la de las Cápsulas Prograf® (dos veces al día). La concentración promedio del fármaco durante el intervalo de dosificación, $C_{promedio}$, fue significativamente mayor para la terapia con LCP-Tacro en comparación con Prograf®.

15 Además, no hubo diferencias estadísticamente significativas en la exposición sistémica pico ($Cmáx$) del tacrolimus entre la terapia con Prograf® y cuando se proporcionó LCP-Tacro en los días 14 y 21. Además, el tratamiento con Prograf® mostró un grado significativamente más alto de fluctuación y oscilación en comparación con LCP-Tacro. Hubo una mayor correlación entre el ABC_{τ} y la $Cmín$ en los días 14 y 21 (terapia LCP-Tacro) en comparación con Prograf® (Día 7); sin embargo, la magnitud de la diferencia no fue alta. No hubo diferencias significativas en la exposición sistémica global, los niveles mínimos de tacrolimus o el grado de fluctuación y oscilación al comparar el LCP-Tacro proporcionado el día 14 en comparación con cuando se proporcionó el día 21.

20 Un subgrupo de análisis de pacientes de raza negra frente a pacientes no de raza negra que están en terapia ya sea con LCP-Tacro o con Prograf®, muestra que hubo diferencias estadísticas en la exposición pico y sistémica del tacrolimus, así como en los niveles mínimos del tacrolimus que indican la necesidad de precaución cuando se dosifica la población de raza negra.

25 Los resultados de este estudio muestran que después de la conversión de Prograf a LCP-Tacro, la terapia con LCP-Tacro muestra una exposición sistémica significativamente más alta y un menor grado de fluctuación y oscilación del tacrolimus en el estado estacionario cuando se compara con cuando se proporciona la terapia con Prograf® a pacientes con trasplante de riñón estables. Además, la exposición pico del tacrolimus es similar tras comparar los diferentes tratamientos; sin embargo, la concentración promedio durante el intervalo de dosificación fue mayor para LCP-Tacro.

30 Discusión y Conclusiones generales: El objetivo principal del presente estudio era evaluar la exposición a tacrolimus en el estado estacionario (ABC_{τ}) y los niveles mínimos ($Cmín$) en receptores de trasplantes de riñón estables convertidos desde el Prograf® (tacrolimus, Astellas Pharma US, Inc.) al LCP-Tacro en un diseño de estudio de tres secuencias.

35 Después de la corrección de la dosis, la exposición sistémica del tacrolimus en el estado estacionario (ABC_{τ}) y los niveles mínimos de tacrolimus ($Cmín$) fueron significativamente mayores cuando se administraron comprimidos LCP-Tacro cada día en comparación con la terapia con cápsulas Prograf® dos veces al día en pacientes con trasplante

de riñón. La exposición sistémica (ABC_{τ} y $C_{mín}$) durante el período de 24 horas de los Comprimidos LCP-Tacro de 2 mg (cada día) fue un ~38 % y un ~36 % mayor que la de las Cápsulas Prograf® (dos veces al día). La concentración promedio del fármaco durante el intervalo de dosificación, $C_{promedio}$, fue significativamente mayor para la terapia con LCP-Tacro en comparación con Prograf®. Además, no hubo diferencias estadísticamente significativas en la exposición sistémica pico ($C_{máx}$) del tacrolimus entre la terapia con Prograf® y cuando se proporcionó LCP-Tacro en los días 14 y 21. Además, el tratamiento con Prograf® mostró un grado significativamente más alto de fluctuación y oscilación en comparación con LCP-Tacro. Hubo una mayor correlación entre el ABC_{τ} y la $C_{mín}$ en los días 14 y 21 (terapia LCP-Tacro) en comparación con Prograf® (Día 7); sin embargo, la magnitud de la diferencia no fue alta. No hubo diferencias significativas en la exposición sistémica global, los niveles mínimos de tacrolimus o el grado de fluctuación y oscilación al comparar el LCP-Tacro proporcionado el día 14 en comparación con cuando se proporcionó el día 21.

Un subgrupo de análisis de pacientes de raza negra frente a pacientes no de raza negra que están en terapia ya sea con LCP-Tacro o con Prograf®, muestra que hubo diferencias estadísticas en la exposición pico y sistémica del tacrolimus, así como en los niveles mínimos del tacrolimus que indican la necesidad de precaución cuando se dosifica la población de raza negra.

Los resultados de este estudio muestran que después de la conversión de Prograf a LCP-Tacro, la terapia con LCP-Tacro muestra una exposición sistémica significativamente más alta y un menor grado de fluctuación y oscilación del tacrolimus en el estado estacionario cuando se compara con cuando se proporciona la terapia con Prograf® a pacientes con trasplante de riñón estables. Además, la exposición pico del tacrolimus es similar tras comparar los diferentes tratamientos; sin embargo, la concentración promedio durante el intervalo de dosificación fue mayor para LCP-Tacro.

Ejemplo 20

Comparación de una formulación de acuerdo con la invención (LCP-Tacro) frente a una formulación de liberación prolongada de tacrolimus disponible en el mercado para la dosificación una vez al día, Advagraf®

El objetivo principal de este estudio es determinar y comparar la velocidad y el grado de absorción del tacrolimus a partir de una formulación de ensayo de Comprimidos LCP-Tacro de 2 mg tomados una vez al día (cada día) frente a las Cápsulas de referencia Advagraf® 2 x 1 mg (cada día) en condiciones de dosis múltiple, ayuno.

El Advagraf® es fabricado por Astellas Pharma GmbH Múnich, Alemania. Sinopsis del Estudio.

Diseño Experimental	Un diseño aleatorio, cruzado de dos vías, abierto, de dosis múltiples, en ayunas.
Población	Treinta sujetos varones de raza blanca sanos normales no fumadores.
Fármacos del estudio	Comprimidos LCP-Tacro de 2 mg Cápsulas Advagraf® de 1 mg
Tratamientos	Los sujetos recibirán 1 de los siguientes tratamientos en los días 1 a 10 de cada período de estudio, de acuerdo con un esquema de aleatorización: Tratamiento A: 1 comprimido LCP-Tacro de 2 mg (cada día) (dosis diaria de tratamiento = 2 mg) tratamiento B: 2 cápsulas de Advagraf® de 1 mg (cada día) (dosis diaria de tratamiento = 2 mg)
Duración del tratamiento	Este estudio consiste en 2 períodos de dieciséis días (con una visita de seguimiento de 30 a 35 días después de la última dosis del período II) separados por al menos un período de reposo farmacológico de dos semanas desde la última dosis del período I hasta la primera dosis del período II. Los sujetos se institucionalizarán desde el día antes del día 1 de dosificación hasta 24 horas después del día 10 de dosificación para cada período de estudio. Los sujetos están obligados a regresar para extracciones de sangre posteriores.
Extracción de sangre	Farmacocinética (PK): Un total de 50 muestras de sangre (de 4 ml cada una) se extraerán en cada período de acuerdo con el siguiente esquema: Día 1: 0,00 (pre-dosis), 0,50, 1,00, 1,50, 2,00, 3,00, 4,00, 5,00, 6,00, 7,00, 8,00, 9,00, 10,00, 12,00, 14,00, 16,00, 20,00 y 24,00 (predosis para la dosificación del día 2) horas después de la dosis. Días 5, 6, 7, 8 y 9: 0,00 (predosis) y 12,00 horas después de la dosis. Día 10: 0,00 (predosis), 0,50, 1,00, 1,50, 2,00, 3,00, 4,00, 5,00, 6,00, 7,00, 8,00, 9,00, 10,00, 12,00, 14,00, 16,00, 20,00, 24,00, 48,00, 72,00, 96,00 y 120,00 horas después de la dosis.

(continuación)

Extracción de sangre (continuación)	Bioquímica Las muestras se extraerán durante este estudio de la siguiente manera: Pre-Estudio: En la visita o visitas de selección Días 3 y 8: 0,00 hora (predosis) Final del estudio: Extracción de sangre después del último regreso Visita de seguimiento posterior al estudio: Entre los días 30 y 35 después de la última dosis del Período II. Se extraerán 457,5 ml de sangre de cada sujeto.
-------------------------------------	--

PK: Los parámetros farmacocinéticos se calcularon usando análisis no compartimental para el tacrolimus como se indica a continuación:

- 5 Día 1: ABC₀₋₂₄, C_{máx}, C₂₄ y T_{máx}.
 Día 10: ABC_τ (τ = 24), C_{máx}, C_{mín}, C_{promedio}, T_{máx}, t_{1/2}, Kel, % de fluctuación, % de oscilación, ABC_{1/2}/C_{mín}, C_{máx}/C_{mín} y Relación de Acumulación (R).

10 Estadística: Se calculó la estadística descriptiva para las concentraciones en sangre y para todos los parámetros farmacocinéticos. La relación (ensayo/referencia) de medias de mínimos cuadrados (MMC) geométricas y el intervalo de confianza del 90 % (IC) se calculó para los parámetros transformados al logaritmo natural (ln) ABC₀₋₂₄, ABC_τ, C_{máx}, C₂₄, C_{mín}, C_{promedio} y los parámetros no transformados % de fluctuación, % de oscilación, R, C_{máx}/C_{mín}, ABC_τ/C_{mín}, Kel y T_{1/2}. La T_{máx} se analizó utilizando procedimientos no paramétricos.

15 Los siguientes resultados se obtuvieron demostrando una biodisponibilidad mayor significativa con un producto de acuerdo con la invención y teniendo, al mismo tiempo, un perfil que demuestra una absorción mucho más prolongada del fármaco de casi el 50 %, una fluctuación mucho menor en concentraciones durante el período de dosificación y una alta concentración al final del intervalo de dosificación, en el que se obtiene un verdadero efecto de una vez al día y se elimina cualquier toxicidad o efecto secundario relacionado con los períodos con altas concentraciones en la medida de lo posible con una formulación una vez al día por vía oral. La presente invención proporcionó una formulación que con una dosificación oral de 2 mg por la mañana proporciona una concentración promedio de 24 horas completas que está por encima de 4 ng/ml (de acuerdo con los resultados a continuación se proporciona una C_{mín} de 4,66 ng/ml) que es sustancialmente mayor que con el producto comercializado Advagraf® de una vez al día (C_{mín} 2,80 ng/ml) con la misma dosis administrada.

Parámetros farmacocinéticos del tacrolimus en sujetos varones de raza blanca sanos para el tratamiento A, en el día 1

Tabla 20-1	C _{máx} (ng/ml)	ABC (0-24) (ng.h/ml)	C ₂₄ (ng/ml)	T _{máx} (h)
Media	3,60	49,79	1,82	7,52
DT (±)	1,04	13,26	0,56	3,08
Mediana	3,57	46,63	1,69	7,00
CV (%)	28,79	26,63	30,65	40,88
Media geométrica	3,46	48,19	1,73	6,99
Intervalo (mín)	2,07	27,56	0,66	3,00
(máx)	5,47	79,18	2,85	16,00
n =	21	21	21	21

Tratamiento A: 1 Comprimido LCP-Tacro de 2 mg (cada día)

25 Parámetros farmacocinéticos del tacrolimus en sujetos varones de raza blanca sanos para el tratamiento B, en el día 1

Tabla 20-2	C _{máx} (ng/ml)	ABC (0-24) (ng.h/ml)	C ₂₄ (ng/ml)	T _{máx} (h)
Media	3,44	34,00	0,97	2,19
DT (±)	0,99	9,41	0,37	0,77
Mediana	3,28	33,04	0,83	2,00
CV (%)	28,78	27,67	38,37	34,97
Media geométrica	3,31	32,92	0,91	2,07
Intervalo (mín)	2,19	22,07	0,58	1,00
(máx)	5,48	61,56	2,00	4,00
n =	21	21	21	21

Tratamiento B: 2 Cápsulas de Advagraf® de 1 mg (cada día)

Parámetros farmacocinéticos del tacrolimus en sujetos varones de raza blanca sanos para el tratamiento A₁ en el día 10

Tabla 20-3	AUC ₀₋₂₄ ng.h/ml	C _{máx} ng/ml	C _{mín} ng/ml	T _{máx} (h)	C _p promedio (ng/ml)	Kel (hr ⁻¹)	T _{1/2} (h)	Fluctuación (%)	Oscilación R	C _{máx} /C _{mín}
Media	142,27	8,39	4,66	7,03	5,93	1,87E-02	37,97	64,72	85,45	2,85
DT (±)	49,41	2,89	1,71	2,96	2,06	2,76E-03	5,83	22,97	37,62	0,64
CV (%)	34,73	34,51	36,60	42,11	34,73	1,84E-02	37,62	35,48	44,03	22,42
Mediana	136,31	7,68	4,51	8,00	5,68	1,48E+01	15,36	64,06	87,79	2,91
Media geométrica	133,99	7,93	4,35	6,03	5,58	1,85E-02	37,56	60,92	78,16	2,77
Intervalo (mín)	69,84	4,53	1,94	1,00	2,91	1,42E-02	29,03	31,46	36,05	1,52
(Máx)	236,75	14,30	7,61	12,00	9,86	2,39E-02	48,94	123,52	191,31	4,29
n =	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20

Tau = m 24 horas

Tratamiento A: 1 Comprimido de LCP Tacro de 2 mg (cada día)

Parámetros farmacocinéticos del tacrolimus en sujetos varones de raza blanca sanos para el tratamiento B₁ en el día 10

Tabla 20-4	ABC _{0-12h}} ng.h/ml	C _{máx} ng/ml	C _{min} ng/ml	T _{máx} (h)	C _p promedio ng/ml	Kel (hr ⁻¹)	T _{1/2} (h)	Fluctuación (%)	Oscilación R	C _{máx} /C _{min}
media	94,15	7,00	2,80	2,40	3,92	1,83 E -02	38,65	110,22	158,53	2,80
DT (±)	28,24	2,04	0,98	1,21	1,18	2,85E-03	5,69	28,20	48,20	0,86
CV (%)	29,99	29,21	34,79	50,40	29,99	1,77E-02	39,26	25,58	30,40	30,85
Mediana	89,82	6,97	2,52	2,00	3,74	1,55E+01	14,71	116,55	169,20	2,59
Media geométrica	89,86	6,71	2,64	2,16	3,74	1,81E-02	38,24	106,46	150,98	2,70
Intervalo (min)	49,14	4,32	1,39	1,0	2,05	1,40E-02	28,10	54,97	74,41	1,82
(Máx)	138,85	10,50	4,46	6,00	5,79	2,47E-02	49,39	161,17	238,80	5,56
n =	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20

Tratamiento B: 2 Cápsulas de Advagraf® de 1 mg (cada día)

Comparación de la T_{máx} del tacrolimus en sujetos varones de raza blanca sanos entre los días 1 y 10, para los tratamientos a y B

Tabla 20-5:

Tratamiento	Mediana del Día 1 (intervalo)	Mediana del Día 10 (intervalo)	Estimación, I.C. del 90 % *	valor de p **
a	7,00 (3,00, 16,00)	8,00 (1,00, 12,00)	0,00 (-2,00, 2,00)	0,901
B	2,00 (1,00, 4,00)	2,00 (1,00, 6,00)	0,00 (-0,50, 0,00)	0,776

* estimación puntual de Hodges-Lehmann y I.C. del 90 % exacto por la diferencia de tratamiento.
 ** valor de p para la comparación de tratamiento basada en el ensayo de Wilcoxon-Mann-Whitney.

5 Tratamiento A: 1 Comprimido de LCP Tacro de 2 mg (cada día)

Tratamiento B: 2 Cápsulas de Advagraf® 1 mg (cada día)

Resumen de las estadísticas y comparación de los parámetros farmacocinéticos del tacrolimus en sujetos varones de raza blanca sanos, entre los tratamientos A y B, en el día 1

Tabla 20-6	Tratamiento A		Tratamiento B	
Parámetro	n	Media ± DT	n	Media ± DT
ABC(0-24) (ng.h/ml)	21	49,79 ± 13,26 48,19 (26,63) *	21	34,00 ± 9,41 32,92 (27,67) *
C24 (ng/ml)	21	1,82 ± 0,56 1,73 (30,65) *	21	0,97 ± 0,37 0,91 (38,37) *
C _{máx} (ng/ml)	21	3,60 ± 1,04 3,46 (28,79) *	21	3,44 ± 0,99 3,31 (28,78) *
T _{máx} (h)	21	7,00 (3,00, 16,00) **	21	2,00 (1,00, 4,00) **

* Media geométrica (%CV)
 ** Mediana (intervalo)

Tratamiento A: 1 Comprimido de LCP Tacro de 2 mg (cada día)

10 Tratamiento B: 2 Cápsulas de Advagraf® de 1 mg (cada día)

Resumen de las estadísticas y comparación de los parámetros farmacocinéticos del tacrolimus en sujetos varones de raza blanca sanos, entre los tratamientos A y B, en el día 1

Tabla 20-7	ABC (0-24)	C24	C _{máx}
I.C. geométrico del 90 % I.C. 1	Del 133,95 % al 163,57 %	Del 161,80 % al 222,46 %	Del 93,92 % a 118,70
Relación de medias 2	148,02 %	189,72 %	105,59 %
CV intrasujeto 3	18,69 %	30,18 %	21,97 %
Grado de libertad	19	19	19

1. Intervalo de confianza geométrico del 90 % usando datos transformados en log
 2. Calculada usando medias geométricas de acuerdo con la fórmula: e ((fármaco de ensayo) - (fármaco de referencia)) × 100 %
 3. Coeficiente intrasujeto de variación para parámetro farmacocinético transformado en log

Ensayo: Tratamiento A: 1 Comprimido de LCP Tacro de 2 mg (cada día)

Referencia: Tratamiento B: 2 Cápsulas de Advagraf® de 1 mg (cada día)

15 Resumen de las estadísticas y la comparación de los parámetros farmacocinéticos del tacrolimus en sujetos varones de raza blanca sanos, entre los tratamientos A y B, en el día 10

Tabla 20-8	Tratamiento A		Tratamiento B	
Parámetro	n	media ± DT	n	media ± DT
ABCTau ^A (ng.h/ml)	20	142,27 ± 49,41 133,99 (34,73) *	20	94,15 ± 28,24 89,86 (29,99) *
C _{máx} (ng/ml)	20	8,39 ± 2,89 7,93 (34,51) *	20	7,00 ± 2,04 6,71 (29,21) *
C _{mín} (ng/ml)	20	4,66 ± 1,71 4,35 (36,60) *	20	2,80 ± 0,98 2,64 (34,79) *
T _{máx} (h)	20	7,03 ± 2,96 6,03 (42,11) *	20	2,40 ± 1,21 2,16 (50,40) *
C _{promedio} (ng/ml)	20	5,93 ± 2,06 5,58 (34,73) *	20	3,92 ± 1,18 3,74 (29,99) *

(continuación)

Tabla 20-8	Tratamiento A		Tratamiento B	
	n	media ± DT	n	media ± DT
grado de fluctuación (%)	20	64,72 ± 22,97 60,92 (35,48) *	20	110,22 ± 28,20 106,46 (25,58) *
Grado de oscilación (%)	20	85,45 ± 37,62 78,16 (44,03) *	20	158,53 ± 48,20 150,98 (30,40) *
R	20	2,85 ± 0,64 2,77 (22,42) *	20	2,80 ± 0,86 2,70 (30,85) *
Cmáx/Cmín	20	1,85 ± 0,38 1,82 (20,29) *	20	2,59 ± 0,48 2,54 (18,64) *
T _{1/2} (h)	20	37,97 ± 5,83	20	38,65 ± 5,69
Kel (hr ^A (-1))	20	1,87E-02 ± 2,76E- 03	20	1,83E-02 ± 2,85E- 03

* Media geométrica (% CV)

Tratamiento A: 1 Comprimido de LCP Tacro de 2 mg (cada día)

Tratamiento B: 2 Cápsulas de Advagraf® de 1 mg (cada día)

5

Resumen de las estadísticas y comparación de los parámetros farmacocinéticos del tacrolimus en sujetos varones de raza blanca sanos, entre los tratamientos A y B, en día 10

Tabla 20-9	ABCtau [^]	Cmáx	Cmín
I.C. geométrico del 90 % I.C. *	Del 137,43 % al 161,12 %	Del 105,33 % al 127,73 %	Del 152,29 % al 180,25 %
Relación de medias **	148,80 %	115,99 %	165,68 %
CV intrasujeto ***	13,98 %	16,99 %	14,83 %
Grado de libertad	17	17	17

[^]tau = 24 h
 * Intervalo de confianza geométrico del 90 % usando datos transformados en log
 ** Calculada usando medias geométricas de acuerdo con la fórmula: e ((fármaco de ensayo) - (fármaco de referencia)) × 100 %
 *** Coeficiente intrasujeto de variación para parámetro farmacocinético transformado en log

Tratamiento A: 1 Comprimido de LCP Tacro de 2 mg (cada día)

Tratamiento B: 2 Cápsulas de Advagraf® de 1 mg (cada día)

Composición de liberación prolongada, estabilizada	LCP-Tacro 2 mg
Monohidrato de Tacrolimus (2,00 mg calculado sobre la base anhidra)	2,0400 mg
Excipientes	
Hidroxitolueno butilado	10,200 µg
Dimeticona 350	0,25500 µg
Hipromelosa 2208 (15.000 cp)	62,866 µg
Monohidrato de lactosa	41,727 µg
Estearato de magnesio	1,5716 µg
Opadry II blanco 85G18490	4,7232 µg
Poloxámero 188	14,688 µg
Polietilenglicol 6000	34,272 µg
Ácido tartárico	255,00 µg

Ejemplo 21

10

Tabla que desvela la disolución de una realización preferida de la invención que tiene una composición como se ha demostrado anteriormente en el Ejemplo 20 y la disolución del producto comercial Advagraf® utilizado para la comparación en el Ejemplo 20.

Liberación medida en porcentaje, procedimiento de ensayo de disolución USP II (paletas) de procedimiento de

ES 2 634 153 T3

disolución en un medio ajustado a pH 4,5 y que comprende hidroxipropilcelulosa al 0,005 % y una rotación de 50 rpm. La disolución se desvela en la Figura 4

Formulación extendida de disolución						
N.º de lote	0988/2006		0990/2006		0989/2006	
Tiempo, h	1 mg		2 mg		5 mg	
	ensayo	DTR	ensayo	DTR	Ensayo	DTR
1	1,1	31,5	5	12,9	6,8	14,2
2	7,2	7,9	7,9	10,6	10,1	14,5
3	10,1	15,4	10,8	12,3	13,4	18,2
5	18,1	10,6	15,4	23,5	20,4	19,5
9	30,4	13,2	33,8	33,5	35,6	16,1
12	45,3	9,9	48	18,4	43,3	13,2
15	61,4	9,1	59,6	10,2	45,3	10
20	74	2,6	68,4	5,8	47	9,3
24	80,9	3,5	72,2	3,7	47,5	7,6

Formulación Advagraf						
N.º de lote	0M4001A		1M6002A		5M4002A,	
Tiempo, h	0,5 mg		1 mg		5 mg	
	ensayo	DTR	ensayo	DTR	Ensayo	DTR
1	15,9	4,6	21,2	24,5	13,6	19,1
2	27,2	11,3	30,9	29,4	29,2	9,6
3	37,3	15	39,2	24,9	36,2	7
5	48,5	13	45,8	21,5	46	7,4
9	61,2	7,3	58	16,8	57,1	7,1
12	65	9,3	63	15,7	60,2	4,4
15	70,4	9,9	66,6	14,7	63,6	7,8
20	71,3	9,7	69,3	13,4	67	6,4
24	74,1	7,4	68,1	15,3	69,3	6,6

- 5 Como se desprende de la disolución, la formulación de liberación prolongada de acuerdo con la presente invención proporciona un perfil mucho más largo y más prolongado con una liberación considerablemente menor inicialmente, por ejemplo demostrada por la liberación inferior al 25 % en el punto temporal de 5 horas, a pesar de una liberación a las 3 horas que era al menos del 10 %. Adicionalmente, el perfil de la curva de acuerdo con la presente invención tiene una liberación sustancialmente de orden cero y una liberación muy prolongada. Quedando esto último
- 10 claramente demostrado por una liberación de menos del 50 % en el punto temporal de 12 horas y una liberación de menos del 62 % en el punto temporal de 15 horas. Como se desprende del Ejemplo 20, los parámetros farmacocinéticos mejoran sustancialmente con la formulación de liberación prolongada de acuerdo con la invención en comparación con el producto Advagraf® disponible en el mercado.

REIVINDICACIONES

1. Una forma de dosificación oral de liberación prolongada que comprende de 0,1 mg a 15 mg de tacrolimus en un vehículo hidrófilo o miscible en agua para un tratamiento inmunosupresor una vez al día de un paciente que lo necesite, cuya forma de dosificación libera la sustancia activa con un perfil de liberación sustancialmente de orden cero durante un período prolongado de tiempo definido por la liberación del punto temporal de 2 horas al punto temporal de 10 horas cuando se somete a ensayo de acuerdo con la forma de ensayo de disolución 10 de la USP II (paleta) o la forma de ensayo de disolución de la USP I (cesta) en un medio a pH 4,5 y que comprende hidroxipropilcelulosa al 0,005 % y una rotación de 50 rpm, definiéndose la liberación sustancialmente de orden cero como un perfil de liberación lineal, con una desviación de como máximo +/- el 15 %, en el que el vehículo hidrófilo o miscible en agua se selecciona entre el grupo que consiste en polietilenglicoles, óxidos de polioxietileno, poloxámeros, estearatos de polioxietileno, poli-épsilon caprolactona, glicéridos poliglicolizados, polivinilpirrolidonas, copolímeros de polivinilo-acetato de polivinilo (PVP-PVA), alcohol polivinílico (PVA), polímeros polimetacrílicos, hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), hidroxipropilcelulosa (HPC), metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, hidroxietilcelulosa, pectinas, ciclodextrinas, galactomananos, alginatos, carragenatos, gomas de xantano y mezclas de los mismos.
2. Una forma de dosificación oral de liberación prolongada que comprende de 0,1 mg a 15 mg de tacrolimus en un vehículo hidrófilo o miscible en agua para un tratamiento inmunosupresor una vez al día de un paciente que lo necesite, cuya forma de dosificación libera la sustancia activa con un perfil de liberación sustancialmente de orden cero durante un período prolongado de tiempo definido por la liberación del punto temporal de 8 horas al punto temporal de 15 horas cuando se somete a ensayo de acuerdo con la forma de ensayo de disolución de la USP II (paleta) o la forma de ensayo de disolución de la USP I (cesta) en un medio a pH 4,5 y que comprende hidroxipropilcelulosa al 0,005 % y una rotación de 50 rpm, definiéndose la liberación sustancialmente de orden cero como un perfil de liberación lineal, con una desviación de como máximo +/- el 15 %, en el que el vehículo hidrófilo o miscible en agua se selecciona entre el grupo que consiste en polietilenglicoles, óxidos de polioxietileno, poloxámeros, estearatos de polioxietileno, poli-épsilon caprolactona, glicéridos poliglicolizados, polivinilpirrolidonas, copolímeros de polivinilo-acetato de polivinilo (PVP-PVA), alcohol polivinílico (PVA), polímeros polimetacrílicos, hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), hidroxipropilcelulosa (HPC), metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, hidroxietilcelulosa, pectinas, ciclodextrinas, galactomananos, alginatos, carragenatos, gomas de xantano y mezclas de los mismos.
3. Una forma de dosificación oral de liberación prolongada de acuerdo con la reivindicación 1 en la que el perfil de liberación es sustancialmente lineal en el período de 4 a 8 horas definido como un gradiente o una pendiente que están dentro del 25 % del gradiente o la pendiente medidos a la hora 6, tal como dentro del 15 %, preferentemente dentro del 10 %.
4. Una forma de dosificación oral de liberación prolongada de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores en la que el perfil de liberación es sustancialmente lineal en el período entre 8 a 12 horas definido como un gradiente o una pendiente que están dentro del 25 % del gradiente o la pendiente medidos a la hora 10, tal como dentro del 15 %, preferentemente dentro del 10 %.
5. Una forma de dosificación de liberación prolongada de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores en la que el mecanismo de prolongación de la liberación no es mediante un revestimiento de control de la permeación.
6. Una forma de dosificación de liberación prolongada de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el vehículo comprende una mezcla de polietilenglicol (PEG) que tienen un peso molecular promedio de al menos 1500 y un poloxámero en una relación de entre 1:3 y 10:1, preferentemente de entre 1:1 y 5:1, más preferentemente de entre 3:2 y 4:1, especialmente de entre 2:1 y 3:1, en particular de aproximadamente 7:3.
7. Una forma de dosificación de liberación prolongada de acuerdo con la reivindicación 6, en la que el poloxámero es poloxámero 188.
8. Una forma de dosificación de liberación prolongada de acuerdo con la reivindicación 6, en la que el polietilenglicol tiene un peso molecular promedio de aproximadamente 6000 (PEG6000).
9. Una forma de dosificación de liberación prolongada de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores en la que el mecanismo de prolongación de la liberación es por disolución y/o erosión de un polímero y la forma de dosificación comprende HPMC, hidroxipropil-metilcelulosa como el polímero de prolongación de la liberación.
10. Una forma de dosificación de liberación prolongada de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-9 para su uso en el tratamiento inmunosupresor de un paciente que lo necesite en un régimen de una vez al día.
11. Una forma de dosificación de liberación prolongada para su uso de acuerdo con la reivindicación 10 para el tratamiento y/o la prevención del rechazo retardado.
12. Una forma de dosificación de liberación prolongada para su uso de acuerdo con cualquiera de las

reivindicaciones 10 a 11 para el tratamiento y/o la prevención del rechazo agudo.

13. Una forma de dosificación de liberación prolongada para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 10 a 12 para el tratamiento oral inicial posterior al trasplante y/o un tratamiento de mantenimiento.

5 14. Una forma de dosificación de liberación prolongada para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 10 a 13 en la que el régimen de dosificación de una vez al día es bien un régimen de dosificación al anochecer o a la hora de acostarse.

15. Una forma de dosificación de liberación prolongada para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 10 a 13 en la que el régimen de dosificación de una vez al día es por la mañana.

10 16. Una forma de dosificación de liberación prolongada para su uso de acuerdo con la reivindicación 13 en la que el paciente se trata con un producto de tacrolimus de liberación diaria inmediata en un régimen de dos veces al día y se convierte al régimen de una vez al día mediante la disminución de la dosificación diaria del régimen de liberación inmediata de tacrolimus entre el 25 % y el 50 %, preferentemente entre el 30 % y el 40 %, más preferentemente aproximadamente el 33 %.

15 17. Una forma de dosificación de liberación prolongada para su uso de acuerdo con la reivindicación 16 en la que la dosificación se reduce de acuerdo con la relación de 1:0,66-0,8 dependiente de la disponibilidad de las formas de dosificación una vez al día de liberación prolongada seleccionadas entre las concentraciones de 0,5 mg, 1 mg, 2 mg y 5 mg de la forma de dosificación una vez al día.

18. Una forma de dosificación de liberación prolongada para su uso de acuerdo con la reivindicación 13 para el tratamiento de un paciente que padece efectos secundarios relacionados con la concentración pico.

20 19. Una forma de dosificación de liberación prolongada para su uso de acuerdo con la reivindicación 18 en la que el efecto secundario relacionado con la concentración pico es un efecto secundario neurológico.

20. Una forma de dosificación de liberación prolongada para su uso de acuerdo con la reivindicación 19 en la que el efecto secundario es el riesgo de un intervalo QTc prolongado debido a un efecto sobre la repolarización ventricular.

25 21. Una forma de dosificación de liberación prolongada para su uso de acuerdo con la reivindicación 18 en la que el efecto secundario es el desarrollo de daño renal o el desarrollo de diabetes o el desarrollo de hipertensión.

22. Una forma de dosificación de liberación prolongada para su uso de acuerdo con la reivindicación 13 para el tratamiento de un paciente trasplantado de novo con lo que se evitan las concentraciones en sangre altas durante la titulación evitando o prolongando adicionalmente el tiempo antes de que se alcancen concentraciones altas en los órganos que acumulan tacrolimus.

30 23. Una forma de dosificación de liberación prolongada para su uso de acuerdo con la reivindicación 13 para el tratamiento de pacientes en riesgo de toxicidad en los órganos que acumulan tacrolimus.

24. Una forma de dosificación de liberación prolongada para su uso de acuerdo con la reivindicación 22 o 23 en el que el órgano se selecciona entre la glándula suprarrenal, el pulmón, el corazón, el hígado, el tracto gastrointestinal y el riñón o es el sistema nervioso central.

35 25. Una forma de dosificación de liberación prolongada para su uso de acuerdo con las reivindicaciones 23 o 24 en la que el órgano es el páncreas y/o los islotes de Langerhans.

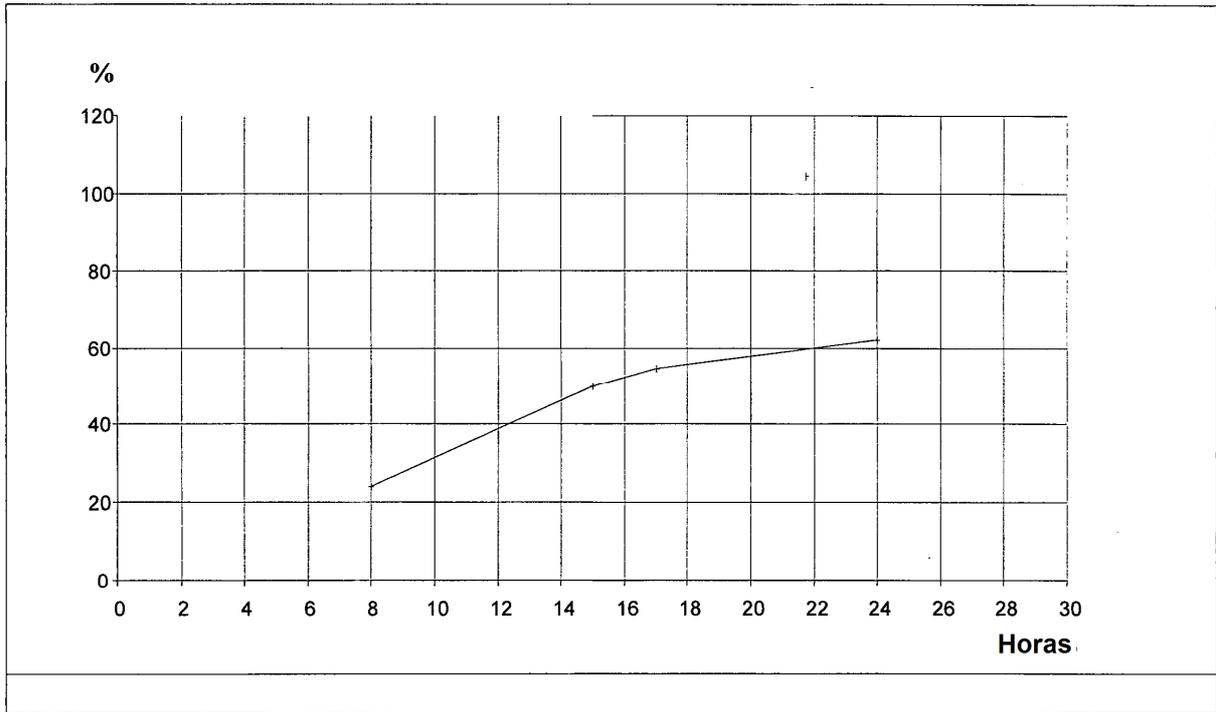


FIGURA 1

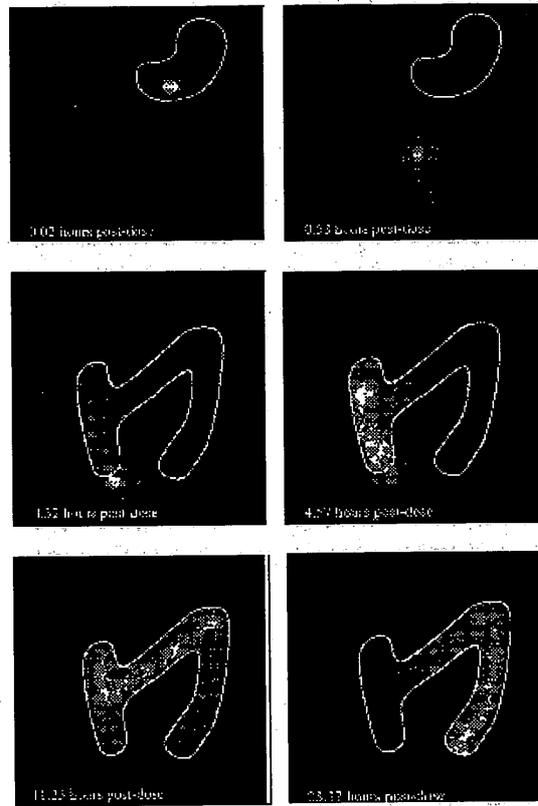


FIGURA 2

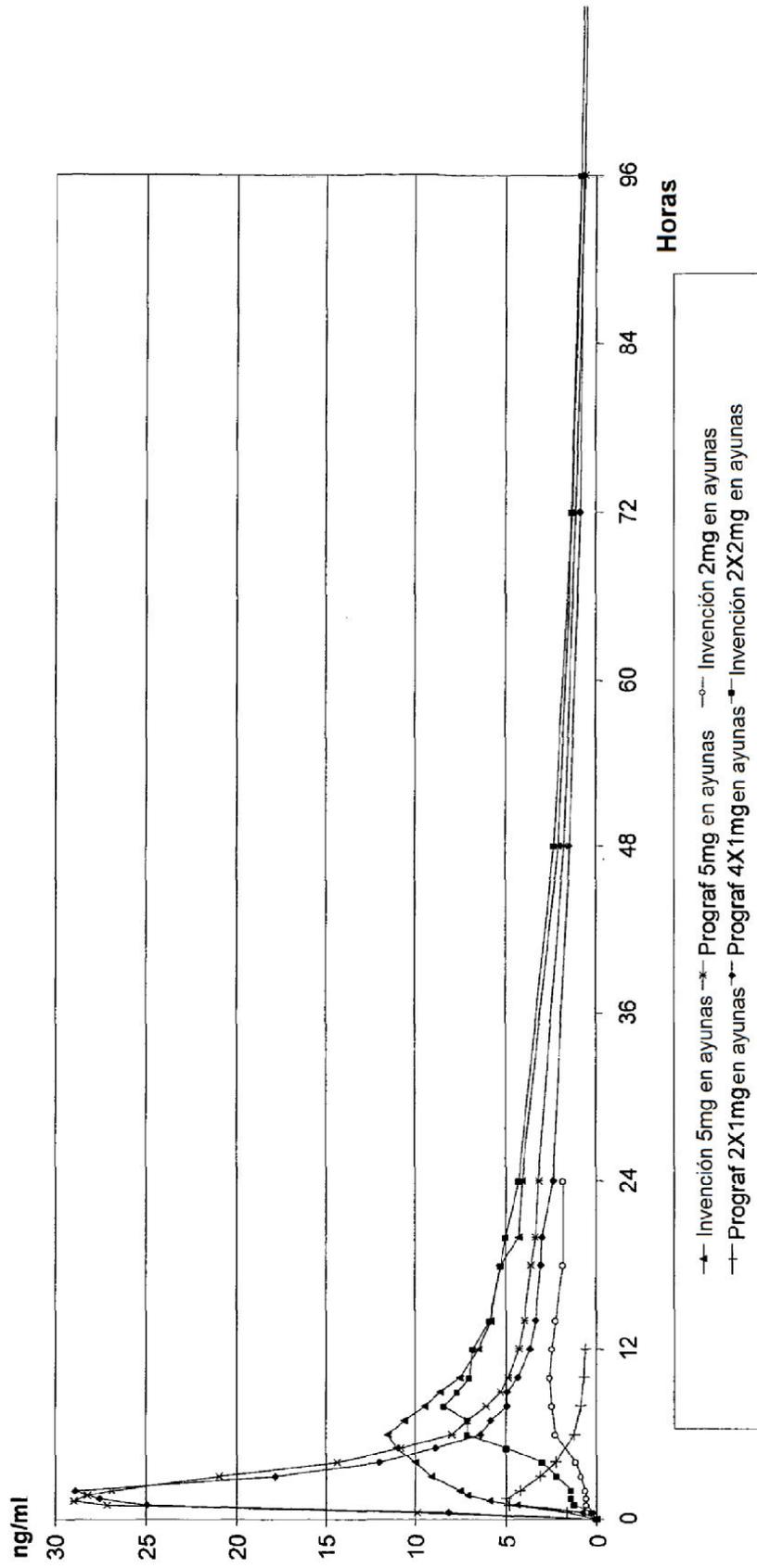


FIGURA 3

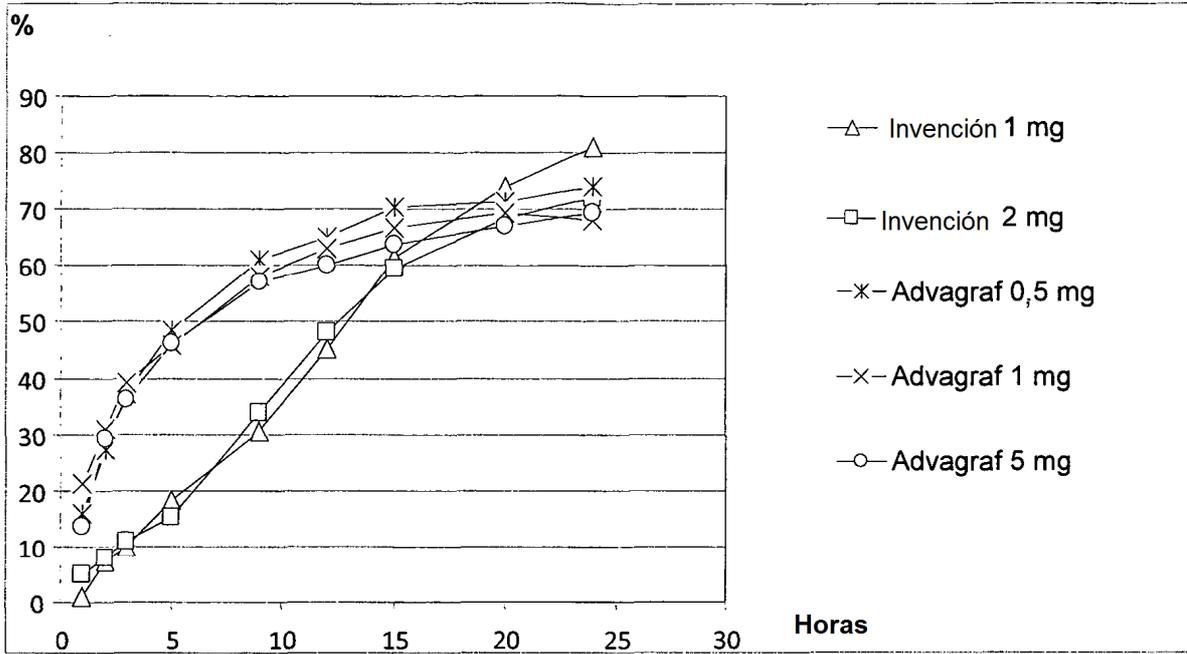


FIGURA 4

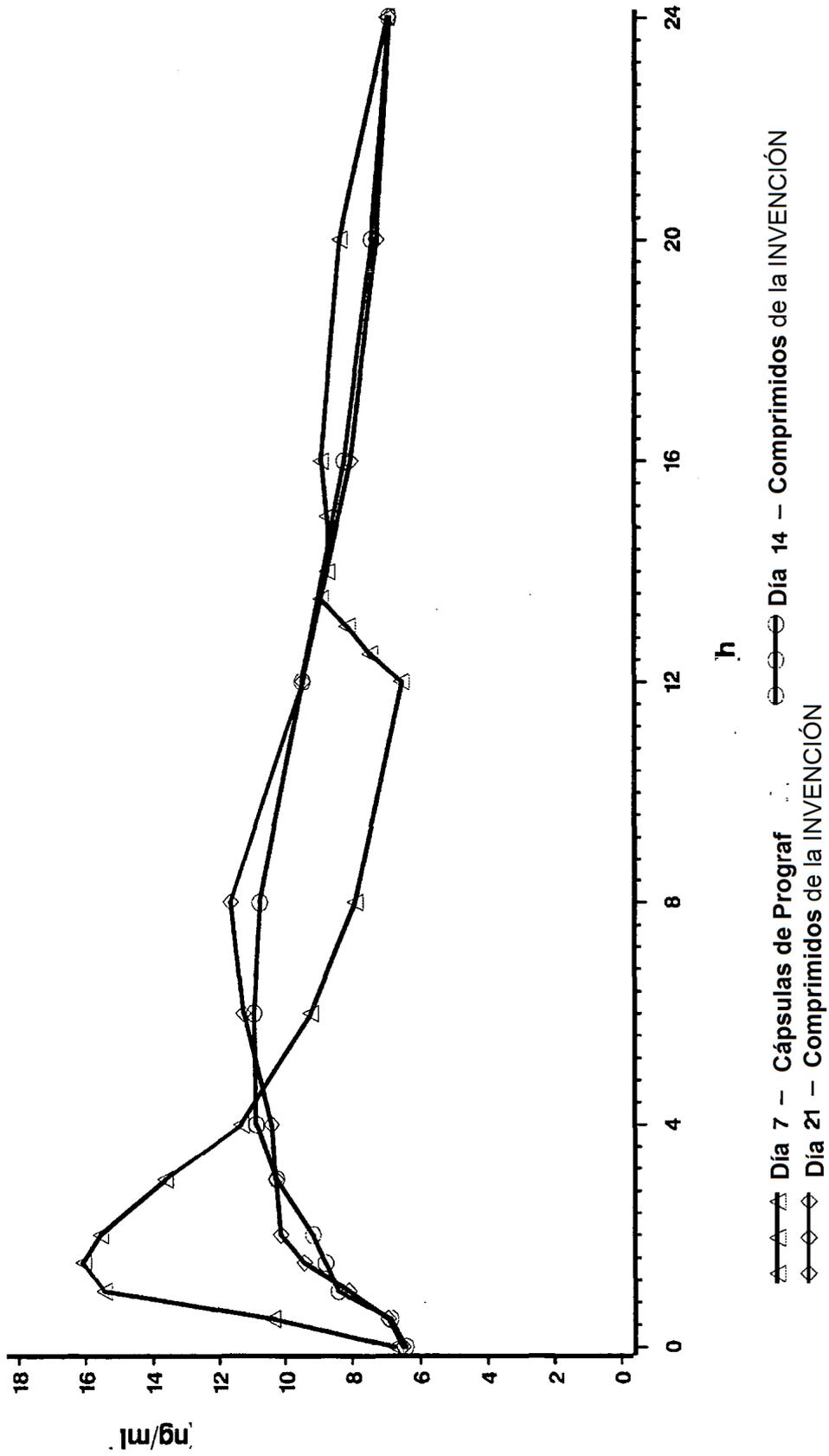


FIGURA 5

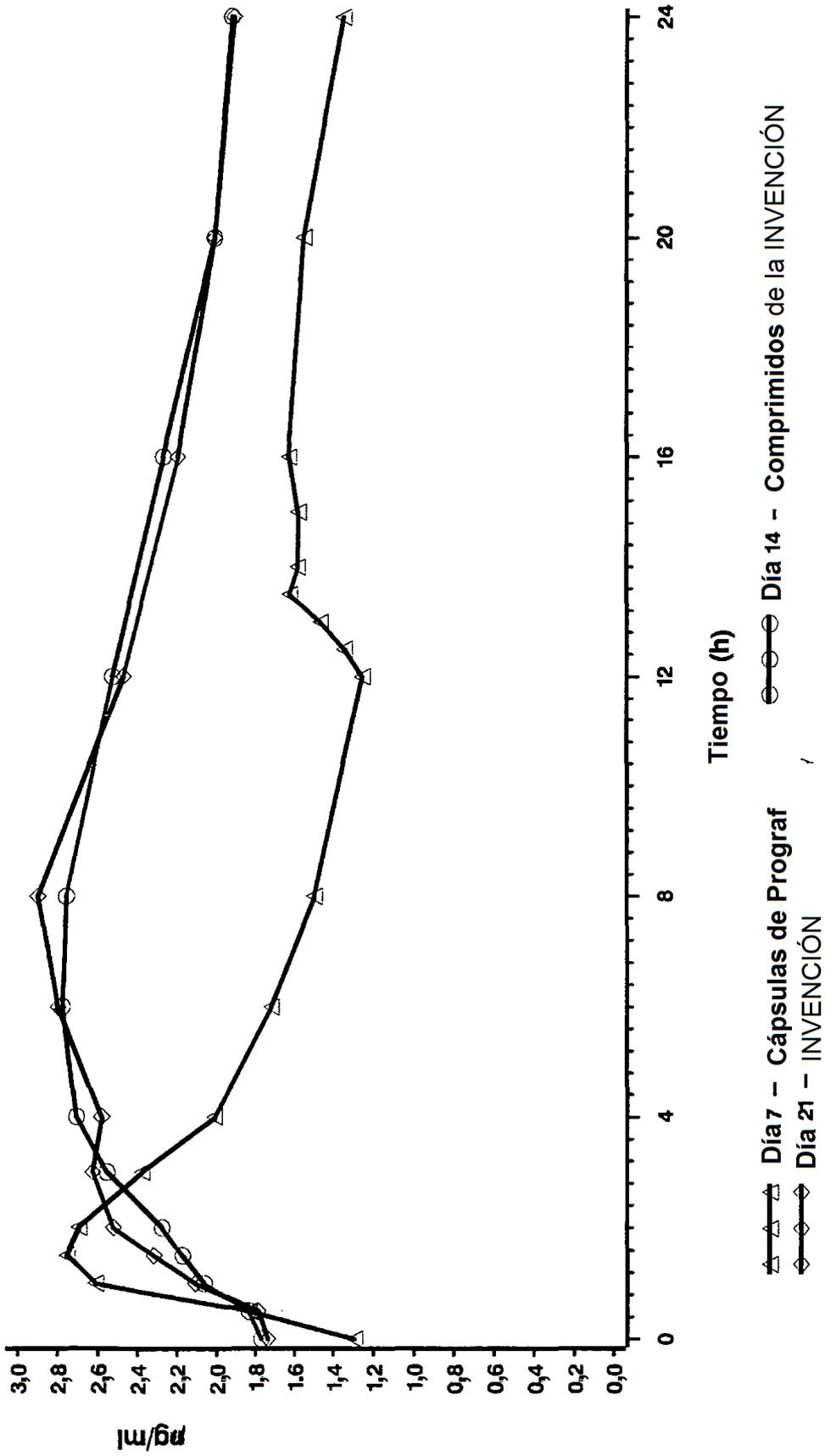


FIGURA 6

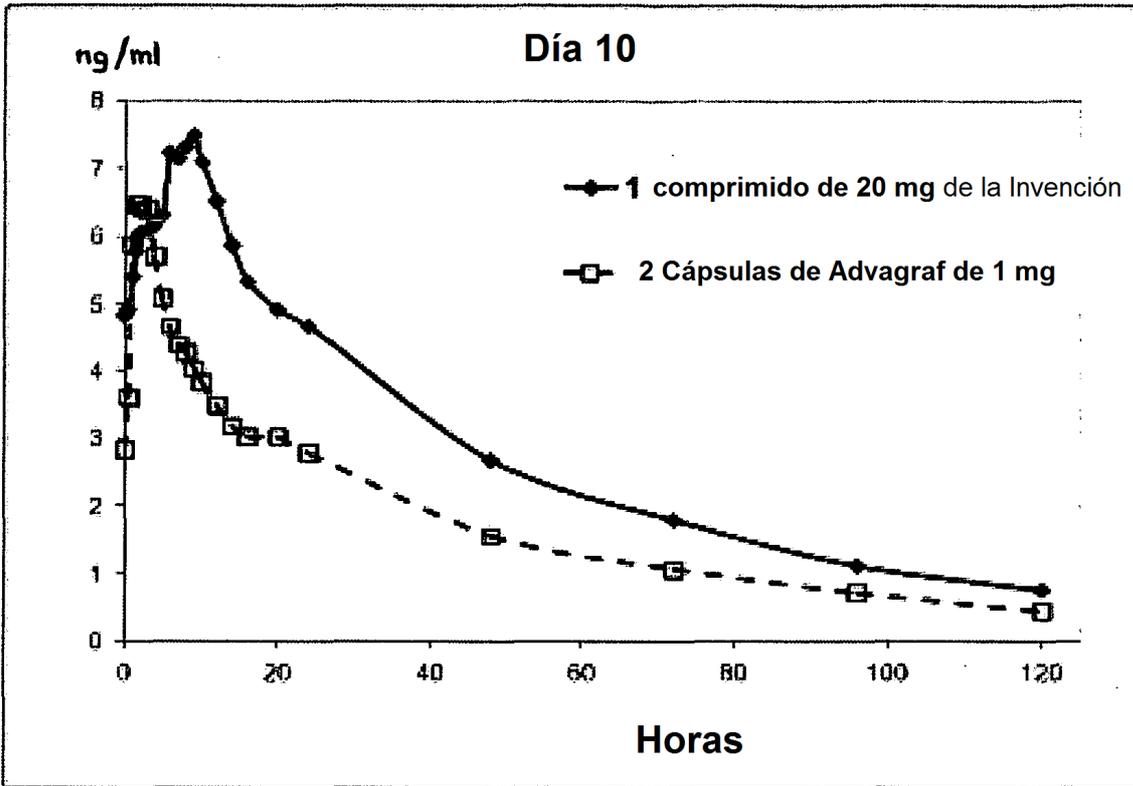


FIGURA 7

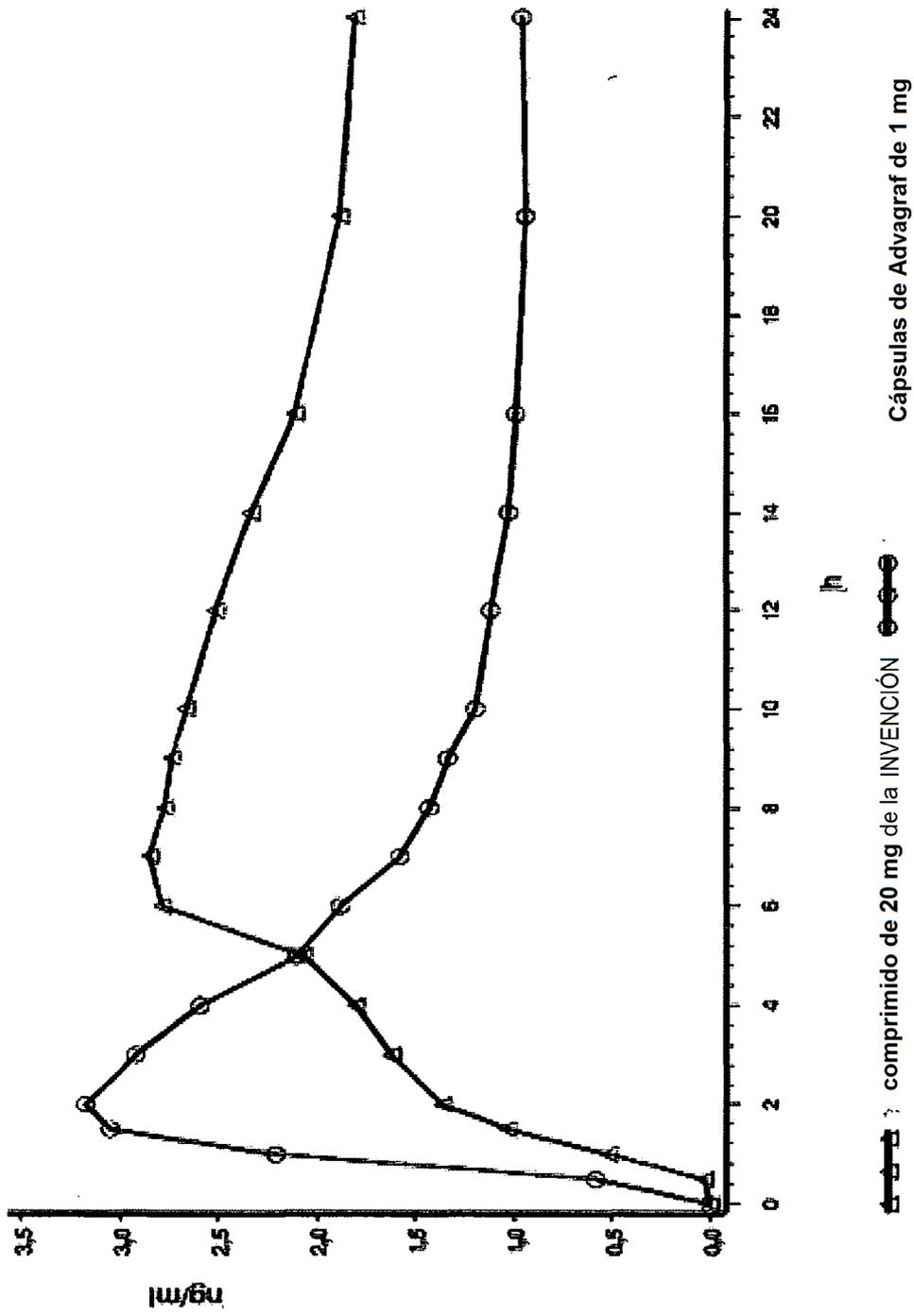


FIGURA 8