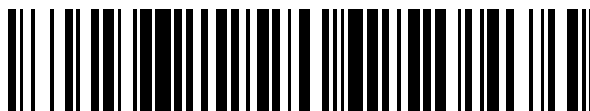


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 727 594**

51 Int. Cl.:

A61K 9/22 (2006.01)
A61K 47/38 (2006.01)
A61K 9/16 (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01)
A61K 31/44 (2006.01)
A61K 9/50 (2006.01)
A61K 31/436 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **17.10.2011** **PCT/KR2011/007708**
87 Fecha y número de publicación internacional: **26.04.2012** **WO12053785**
96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.10.2011** **E 11834585 (9)**
97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.02.2019** **EP 2630956**

54 Título: **Gránulos de liberación sostenida que contienen tacrolimus como principio activo**

30 Prioridad:

19.10.2010 KR 20100101778

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
17.10.2019

73 Titular/es:

LEE, HEE-YUB (50.0%)
103-405 Sungwon Apt., 141 Seryu 3(sam)-dong,
Gwonseon-gu
Suwon-si, Gyeonggi-do 441-744, KR y
REYON PHARMACEUTICAL CO., LTD (50.0%)

72 Inventor/es:

LEE, HEE-YUB

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 727 594 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

Gránulos de liberación sostenida que contienen tacrolimus como principio activo

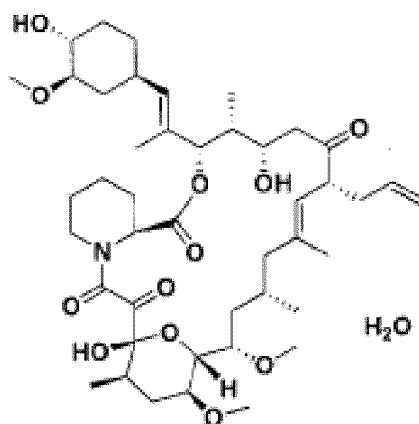
5 [Campo técnico]

La presente invención se refiere a gránulos de liberación sostenida que contienen tacrolimus como principio activo.

10 [Estado de la técnica]

Tacrolimus se separó del cultivo celular de *Streptomyces tsukubaensis*, una clase de bacteria descubierta por primera vez en Japón en la década de 1980 y similar a los hongos, y se usó inicialmente como inmunosupresor para pacientes de trasplante de órganos como formulación administrada por vía oral. Es un compuesto de lactona y un fármaco macrólido con un peso molecular de 882,05 conocido como 17-alil-1,14-dihidroxi-12-[2-(4-hidroxi-3-metoxiciclohexil)-1-metilvinil]-23,25-dimetoxi-13,19,21,27-tetrametil-11,28-dioxa-4-azatriciclo [22.3.1.0] octacos-18-en-2,3,10,16-tetraona, FK506 (Ver fórmula química 1).

[Fórmula química 1]



Dicho tacrolimus se ha desarrollado como inhibidor del rechazo del trasplante (Prograf™) para pacientes con trasplante de órganos, y en la década de 1990 se introdujo por primera vez la formulación de ungüento para el tratamiento de la dermatitis atópica y se ha comercializado para el tratamiento del eccema atópico Protopic™ y, posteriormente, su propósito se extendió al tratamiento de otras enfermedades inflamatorias de la piel.

Sin embargo, el tacrolimus tiene el problema de una baja biodisponibilidad y una deficiencia de la fluctuación dependiendo de los individuos, debido a una absorción insuficiente en la sangre debido a que su solubilidad en agua es muy baja a 1-2 µg/ml, lo que evita una rápida liberación del fármaco debido a la baja tasa de disolución cuando es administrado por vía oral.

Por lo tanto, en la patente coreana n.º 10-0092145 se describe un método para aumentar la biodisponibilidad de tacrolimus, que se disuelve en un disolvente orgánico, suspendiendo hidroxipropil metilcelulosa en la solución, desgasificando el disolvente orgánico, y a continuación se seca, se tritura y se preparan dispersiones sólidas. Sin embargo, dicho método de preparación tiene la desventaja de que los procesos de fabricación, como el secado, llevan mucho tiempo.

Adicionalmente, la patente WO 1995/001785 presenta composiciones farmacéuticas administradas por vía oral que utilizan una combinación de éster de ácido graso de poliglicerol o éster de ácido graso de sorbitán como agente solubilizante, agente de dilución lipófilo y tensioactivo no iónico, para aumentar la solubilidad de las sustancias activas poco solubles en agua, pero también tiene la desventaja de que puede causar irritación en el tracto gastrointestinal.

Además, la Patente Coreana n.º 10-0440553 describe una composición y un método de preparación de la misma disolviéndola en etilcelulosa, mezclando con hidroxipropil metilcelulosa y lactosa, secando y esferonizando y mezclando con estearato de magnesio, para controlar la liberación sostenida de tacrolimus; existe el problema que se tiene que usar un secador de vacío para la formación de gránulos, que necesita condiciones de trabajo especiales, como la formación de partículas homogéneas mediante trituration por un molino para la formación de la partícula de polvo con un ancho establecido de distribución de diámetro de partículas, y que no puede liberar una parte debido a una combinación de etil celulosa.

La patente EP 2 119 442 A1 describe un comprimido multicapa de tacrolimus en el que la primera capa comprende

HPMC, la segunda capa tacrolimus y HPMC y la tercera capa HPMC para controlar la liberación de tacrolimus.

Por lo tanto, para mejorar el problema de la formulación de un comprimido o cápsula, la incidencia de efectos secundarios como el aumento irregular de la concentración plasmática y la irritación gastrointestinal, existe la necesidad de desarrollar formulaciones que tengan el efecto equivalente a la formulación administrada por vía oral, tengan una tasa de disolución uniforme y estable, y contengan tacrolimus que es un inmunosupresor representativo actualmente en el mercado como principio activo, controlando la liberación del fármaco en la forma deseada con una tasa de liberación constante, reduciendo la variación entre formulaciones, simplificando la composición.

Por lo tanto, los inventores comenzaron la investigación para resolver los problemas mencionados anteriormente de la tecnología convencional. Mientras estaban investigando, intentaron formar la capa de control de liberación en múltiples capas en el núcleo, y pusieron el fármaco en la capa central y la capa más externa para controlar la liberación de fármacos, y pudieron obtener los gránulos de liberación sostenida con una tasa de resolución que es uniforme, estable y ajustable según se desee. Todo el proceso para preparar los gránulos de la presente invención se lleva a cabo en un único revestidor de lecho fluidizado, y de este modo, se simplifica el proceso de preparación y se acorta el tiempo requerido para la preparación mientras se obtienen los gránulos de liberación sostenida que tienen una distribución y contenido de tamaño de partícula uniformes. Después de conformarse, se pudieron obtener los gránulos de liberación sostenida anteriores, y completaron la presente invención.

[Divulgación de la invención]

[Problema técnico]

El propósito de la presente invención es proporcionar gránulos de liberación sostenida administrados por vía oral que contengan tacrolimus con una tasa de disolución uniforme como principio activo mediante el control de la liberación del fármaco.

[Solución técnica]

Con el fin de lograr el objetivo anterior, la presente invención proporciona gránulos de liberación sostenida caracterizados por contener,

- una capa de principio activo farmacológico (B1) que contiene tacrolimus como componente principal alrededor del centro del núcleo (A), e hidroxipropil metilcelulosa como aglutinante;
- una capa de ingrediente inactivo farmacológico primario (C1) que rodea dicha capa de principio activo farmacológico y que contiene hidroxipropil metilcelulosa;
- una capa de liberación sostenida (D) que rodea dicha capa de ingrediente inactivo farmacológico primario y que contiene Surelease™ (SURELEASE NG E-7-19050; sólido) e hidroxipropil metilcelulosa;
- una capa de ingrediente inactivo farmacológico secundario (C2) que rodea dicha capa de liberación sostenida y que contiene hidroxipropil metilcelulosa; y
- una capa de membrana de liberación inicial (B2) que rodea dicha capa de ingrediente inactivo farmacológico secundario y que contiene tacrolimus e hidroxipropil metilcelulosa;
- una relación de tacrolimus:hidroxipropil metilcelulosa:Surelease™ (SURELEASE NG E-7-19050; sólido) en dichos gránulos de 1:10-15:3,6-4,8.

[Efectos ventajosos]

Los gránulos de liberación sostenida de la presente invención tienen múltiples capas de hidroxipropil metilcelulosa y pueden controlar la liberación de fármacos mediante contenidos específicos de hidroxipropil metilcelulosa y Surelease™, lo que hace que la velocidad de disolución de los mismos sea uniforme y estable, y que permite que la velocidad de disolución se ajuste según lo deseado. Todo el proceso para preparar los gránulos de la presente invención se lleva a cabo en un único revestidor de lecho fluidizado, y de este modo, se simplifica el proceso de preparación y se acorta el tiempo requerido para la preparación mientras se obtienen los gránulos de liberación sostenida que tienen una distribución y contenido de tamaño de partícula uniformes. Los gránulos de liberación sostenida de la presente invención pueden tener efectos medicinales que duran hasta 24 horas y, por lo tanto, pueden administrarse solo una vez al día, mejorando así el cumplimiento del paciente. Por lo tanto, los gránulos de la presente invención pueden usarse eficazmente en una formulación de gránulos administrada por vía oral que contiene tacrolimus como principio activo.

[Breve descripción de los dibujos]

La Figura 1 es una vista esquemática del gránulo según la presente invención.

La Figura 2 es el gráfico que compara las tasas de disolución de un gránulo de una realización de acuerdo con la presente invención, y ADVAGRAF, un producto convencional disponible en el mercado.

La Figura 3 es el gráfico que compara las tasas de disolución a pH 4,0 de un gránulo de una realización de

acuerdo con la presente invención, y ADVAGRAF, un producto convencional disponible en el mercado.

La Figura 4 es el gráfico que compara las tasas de disolución a pH 6,8 de un gránulo de una realización de acuerdo con la presente invención, y ADVAGRAF, un producto convencional disponible en el mercado.

La Figura 5 es el gráfico que compara las tasas de disolución según el % en peso de componentes del gránulo de la presente invención.

[Mejor modo para llevar a cabo la invención]

En adelante se describe en detalle la presente invención.

La presente invención proporciona gránulos de liberación sostenida caracterizados por contener tacrolimus como ingrediente efectivo y,

- una capa de principio activo farmacológico (B1) que contiene tacrolimus como componente principal alrededor del centro del núcleo (A), e hidroxipropil metilcelulosa como aglutinante;
- una capa de ingrediente inactivo farmacológico primario (C1) que rodea dicha capa de principio activo farmacológico y que contiene hidroxipropil metilcelulosa;
- una capa de liberación sostenida (D) que rodea dicha capa de ingrediente inactivo farmacológico primario y que contiene Surelease™ (SURELEASE NG E-7-19050; sólido) e hidroxipropil metilcelulosa;
- una capa de ingrediente inactivo farmacológico secundario (C2) que rodea dicha capa de liberación sostenida y que contiene hidroxipropil metilcelulosa; y
- una capa de membrana de liberación inicial recubierta (B2) que rodea dicha capa de ingrediente inactivo farmacológico secundario y que contiene tacrolimus e hidroxipropil metilcelulosa.

En adelante se describe cada configuración en detalle.

En los gránulos de liberación sostenida de acuerdo con la presente invención, cualquier material de núcleo conocido se puede usar sin restricciones como dicho núcleo (A). Por ejemplo, se puede usar azúcar blanco granular, azúcar, Di-tab™ (Rhodia), Vivapur™ (JRS), etc., sin limitación.

En un gránulo de liberación sostenida de acuerdo con la presente invención, dicho núcleo es preferiblemente del 75~85 % en peso del gránulo.

En gránulos de liberación sostenida de acuerdo con la presente invención, dicha capa de principio activo farmacológico (B1) rodea la forma mezclada con el fármaco y el aglutinante, preferiblemente el 0,5~1,5 % en peso de tacrolimus como fármaco y el 5,0~7,0 % en peso de hidroxipropil metilcelulosa como aglutinante.

En gránulos de liberación sostenida de acuerdo con la presente invención, dicha capa de principio activo farmacológico puede incluir más modificadores de deslizamiento. Se puede usar un modificador de deslizamiento común conocido con propiedades apropiadas para dicho modificador de deslizamiento. Por ejemplo, dióxido de silicio, dióxido de silicio coloidal, dióxido de silicio fumante, silicato de calcio, carbonato de magnesio, talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, estearato de zinc, Stear-O-Wet C, lauril sulfato de magnesio, óxido de magnesio, etc., preferiblemente talco. Dicho modificador de deslizamiento se puede incluir al 0,5~0,9 % en peso, preferiblemente.

En los gránulos de liberación sostenida de acuerdo con la presente invención, dichas capas de ingredientes inactivos farmacológicos (C1 y C2) están recubiertas entre la capa activa farmacológica (B1) o la capa de membrana de control de liberación inicial (B2) y la capa de liberación sostenida (D) para prevenir la inhibición de la liberación del fármaco causada por la combinación de la capa que contiene un fármaco (B1 o B2) y la capa de liberación sostenida (D) y para asegurar una disolución suave del fármaco.

Para lograr estos objetivos, es deseable usar hidroxipropil metilcelulosa, preferiblemente con un contenido del 1,5~1,8 % en peso, como dicha capa de ingrediente inactivo farmacológico.

En los gránulos de liberación sostenida según la presente invención, dicha capa de liberación sostenida (D) desempeña el papel de controlar la liberación del fármaco para una disolución más lenta del fármaco. Es deseable que estas capas de liberación sostenida contengan hidroxipropil metilcelulosa y Surelease™, preferiblemente el 3,6~4,8 % en peso de Surelease™ y el 0,3~0,6 % en peso de hidroxipropil metilcelulosa.

En los gránulos de liberación sostenida de acuerdo con la presente invención, dicha capa de membrana de control de liberación inicial (B2) libera el fármaco rápidamente para permitir que el fármaco alcance la concentración en sangre efectiva en un corto tiempo.

Dicha capa de membrana de control de liberación inicial forma la capa más externa mezclada con el fármaco y el aglutinante, preferentemente entre el 0,05 y el 0,15 % en peso de tacrolimus como fármaco y el 3,5~4,0 % en peso

de hidroxipropil metilcelulosa como aglutinante.

En los gránulos de acuerdo con la presente invención, el % en peso de tacrolimus:hidroxipropil metilcelulosa:Surelease™ sólido de dichos gránulos es de 0,6~1,65:10~15:3,6~4,8 respectivamente, y la relación en peso es de 1:10-15:3,6-4,8, más preferiblemente de 1:13,67:4,56.

Cuando la relación excede dicho rango, la liberación del principio activo se reduce al 17,8 % en 30 min, al 41,2 % en 90 min y al 86,5 % en 24 h, a la relación de tacrolimus:hidroxipropil metilcelulosa:Surelease™ sólido en el gránulo = 1:16,76:4,97; cuando la relación está por debajo de dicho rango, la liberación del principio activo se reduce al 44,5 % en 30 min, al 82,4 % en 90 min y al 89,9 % en 24 h, a la relación de tacrolimus:hidroxipropil metilcelulosa:Surelease™ sólido en el gránulo = 1:9,71:3,52, por lo que no se espera un efecto de liberación sostenida.

Además, dicho gránulo de liberación sostenida que contiene tacrolimus como principio activo se prepara en las siguientes etapas:

- (etapa 1) etapa de revestimiento del revestimiento de la capa de principio activo farmacológico en el núcleo;
- (etapa 2) etapa de revestimiento de la capa de principio activo farmacológico primario en la capa de principio activo farmacológico preparada en dicha etapa 1;
- (etapa 3) etapa de revestimiento de la capa de liberación sostenida en la capa de ingrediente inactivo farmacológico primario preparado en dicha etapa 2;
- (etapa 4) etapa de revestimiento de la capa de ingrediente inactivo farmacológico secundario en la capa de liberación sostenida preparada en dicha etapa 3; y
- (etapa 5) etapa de revestimiento de la capa de membrana de control de liberación inicial en la capa de ingrediente inactivo farmacológico secundario preparada en dicha etapa 4.

En adelante se describe cada etapa en detalle.

Primero, dicha etapa 1 es la etapa de revestimiento de la capa de principio activo farmacológico en la...

Dicha etapa 1 se puede realizar poniendo el 75~85 % en peso de núcleo en el revestidor de lecho fluidizado y recubriendo por pulverización la solución del 0,5~1,5 % en peso de tacrolimus y el 5,0~7,0 % en peso de hidroxipropil metilcelulosa disuelta en el disolvente sobre dicho núcleo.

En este momento, puede usarse como disolvente cualquier disolvente farmacéuticamente utilizable capaz de disolver tacrolimus e hidroxipropil metilcelulosa, incluyendo etanol, cloruro de metileno, isopropanol, agua purificada o una solución mixta de los mismos.

Además, se puede añadir un modificador de deslizamiento a dicha capa de principio activo farmacológico disolviendo el 0,5~0,9 % en peso del modificador de deslizamiento con dicho tacrolimus e hidroxipropil metilcelulosa en el disolvente y recubriéndolo por pulverización sobre dicho núcleo.

A continuación, dicha etapa 2 es la etapa de revestimiento de la capa de principio activo farmacológico primario en la capa de principio activo farmacológico preparada en dicha etapa 1.

Dicha etapa se puede llevar a cabo disolviendo el 1,5~1,8 % en peso de hidroxipropil metilcelulosa en el disolvente y recubriendo por pulverización la solución sobre la capa de principio activo farmacológico preparada por dicha etapa 1 en el revestidor de lecho fluidizado.

En este momento, puede usarse como disolvente cualquier disolvente farmacéuticamente utilizable capaz de disolver tacrolimus e hidroxipropil metilcelulosa, incluyendo etanol, cloruro de metileno, isopropanol, agua purificada o una solución mixta de los mismos.

A continuación, la etapa 3 es la capa de liberación sostenida en la capa de ingrediente inactivo farmacológico primario preparado en dicha etapa 2.

Dicha etapa se puede llevar a cabo disolviendo el 0,3~0,6 % en peso de hidroxipropil metilcelulosa y el 3,6~4,8 % en peso de Surelease™ sólido en el disolvente y cubriendo por pulverización la solución en la capa de ingrediente inactivo farmacológico primario preparada por dicha etapa 2 en el revestidor de lecho fluidizado.

En este momento, puede usarse como disolvente cualquier disolvente farmacéuticamente utilizable capaz de disolver tacrolimus, hidroxipropil metilcelulosa y Surelease™ sólido, incluyendo etanol, cloruro de metileno, isopropanol, agua purificada o una solución mixta de los mismos.

A continuación, la etapa 4 es la etapa de revestimiento de la capa secundaria de ingrediente inactivo farmacológico

en la capa de liberación sostenida preparada en dicha etapa 3.

Dicha etapa puede llevarse a cabo disolviendo el 1,5~1,8 % en peso de hidroxipropil metilcelulosa en el disolvente y recubriendo por pulverización la solución sobre la capa de liberación sostenida preparada por dicha etapa 3 en el revestidor de lecho fluidizado.

En este momento, puede usarse como disolvente cualquier disolvente farmacéuticamente utilizable capaz de disolver tacrolimus e hidroxipropil metilcelulosa, incluyendo etanol, cloruro de metileno, isopropanol, agua purificada o una solución mixta de los mismos.

A continuación, la etapa 5 es la etapa de revestimiento de la capa de membrana de control de liberación inicial en la capa de ingrediente inactivo farmacológico secundario preparada en dicha etapa 4.

Se puede realizar disolviendo el 0,05-0,15 % en peso de tacrolimus y el 3,5~4,0 % en peso de hidroxipropil metilcelulosa en el disolvente y recubriendo por pulverización la solución en la capa de ingrediente inactivo farmacológico secundario preparada en dicha etapa 4 en el revestidor de lecho fluidizado.

En este momento, puede usarse como disolvente cualquier disolvente farmacéuticamente utilizable capaz de disolver tacrolimus e hidroxipropil metilcelulosa, incluyendo etanol, cloruro de metileno, isopropanol, agua purificada o una solución mixta de los mismos.

Como resultado de la medida del patrón de elución de los gránulos de liberación sostenida de la presente invención preparados por dicho método de preparación en la solución de prueba de elución del producto, mostró, como en la Figura 2, un rápido aumento en la velocidad de disolución hasta el 60 % en 1-2 horas en el patrón equivalente a ADVAGRAF, la formulación de cápsula dura comercial que contiene tacrolimus, seguida de un aumento más lento en la velocidad de disolución, liberando el fármaco durante 24 horas; la medida del medio de disolución de comparación a pH 4,0 (ambiente estomacal) y pH 6,8 (ambiente intestinal) mostró, como en la Figura 3 y 4, el patrón de disolución equivalente a ADVAGRAF, una formulación en el mercado.

Por lo tanto, los gránulos de liberación sostenida de la presente invención tienen múltiples capas de hidroxipropil metilcelulosa, y pueden controlar la liberación de fármacos mediante contenidos específicos de hidroxipropil metilcelulosa y Surelease™, lo que hace que la velocidad de disolución de los mismos sea uniforme y estable, y permita que la velocidad de disolución se ajuste como se desee. Todo el proceso para preparar los gránulos de la presente invención se lleva a cabo en un único revestidor de lecho fluidizado, y de este modo, se simplifica el proceso de preparación y se acorta el tiempo requerido para la preparación mientras se obtienen los gránulos de liberación sostenida que tienen una distribución y contenido de tamaño de partícula uniformes. Los gránulos de liberación sostenida de la presente invención pueden tener efectos medicinales que duran hasta 24 horas y, por lo tanto, pueden administrarse solo una vez al día, mejorando así el cumplimiento del paciente. Por lo tanto, los gránulos de la presente invención se pueden usar eficazmente en una formulación de gránulos administrada por vía oral que contiene tacrolimus como principio activo.

[Mejor modo de llevar a cabo la invención]

En adelante se describe en detalle la presente invención mediante la realización.

Sin embargo, la siguiente realización es solo un ejemplo de la presente invención, y la presente invención no se limita a esta realización que sigue.

<Realización 1> Preparación de los gránulos de liberación sostenida que contienen tacrolimus

Etapas 1: Etapa de revestimiento de la capa de principio activo farmacológico en el núcleo

Poner y disolver 0,9 g de tacrolimus, 6,26 g de hidroxipropil metilcelulosa y 0,84 g de talco en la mezcla de 81 g de etanol y 14 g de agua para preparar una composición polimérica soluble en agua que contenga el fármaco principal; poner 79,043 g de esferas de azúcar de red 20 en el revestidor de lecho fluidizado y cubrir con dicha composición polimérica soluble en agua que contiene el fármaco principal en unas condiciones de velocidad de pulverización de 5 g/min, una temperatura de suministro de aire de 58 °C, una temperatura del fármaco 52 °C y una presión de pulverización de 1,5 bar (150 kPa); para preparar una composición que contiene la capa de polímero soluble en agua que contiene el 87,043 % en peso de tacrolimus del total.

Etapas 2: Etapa de revestimiento de la capa de ingrediente inactivo farmacológico primario

Se pusieron 1,67 g de hidroxipropil metilcelulosa y se disolvieron en la mezcla de 12,5 g de etanol y 3,4 g de agua; el 1,67 % en peso de esta solución se recubrió sobre la superficie de la capa de principio activo farmacológico preparada en dicha etapa 1, en el revestidor de lecho fluidizado.

Etapas 3: Etapa de revestimiento de la capa de liberación sostenida en la capa de ingrediente inactivo farmacológico

primario

Se pusieron 0,517 g de hidroxipropil metilcelulosa y 18,62 g de Surelease™ sólido y se disolvieron en la mezcla de 3,4 g de etanol y 12,17 g de agua; el 10,17 % en peso de esta solución se recubrió sobre la superficie de la capa de ingrediente inactivo farmacológico primario preparada en dicha etapa 2, en el revestidor de lecho fluidizado.

Etapas 4: Etapa de revestimiento de la capa de ingrediente inactivo farmacológico secundario

Se pusieron 1,67 g de hidroxipropil metilcelulosa y se disolvieron en la mezcla de 12,5 g de etanol y 3,4 g de agua; el 1,67 % en peso de esta solución se recubrió sobre la superficie de la capa de liberación sostenida preparada en dicha etapa 3.

Etapas 5: Etapa de revestimiento de la capa de membrana de control de liberación inicial en la capa de ingrediente inactivo farmacológico secundario

Se pusieron 0,12 g de tacrolimus y 3,825 g de hidroxipropil metilcelulosa y se disolvieron en la mezcla de 35 g de etanol y 10 g de agua; el 4,445 % en peso de esta solución de revestimiento de la capa de membrana controlada de liberación inicial que contiene el fármaco principal en la superficie de la capa de ingrediente inactivo farmacológico secundario preparada en dicha etapa 4.

<Ejemplo experimental 1> Comparación de la velocidad de disolución en la solución de prueba de disolución del producto

Para medir la velocidad de disolución de los gránulos de liberación sostenida que contienen tacrolimus preparada en dicha realización 1, se utilizaron 900 ml de solución acuosa de hidroxipropil metilcelulosa al 0,005 % ajustada a pH 4,5 usando ácido fosfórico como solución de prueba; la prueba de disolución se llevó a cabo durante 24 horas a 50 rpm en el segundo método de disolución de la Farmacopea de Corea.

Las muestras de disolución se analizaron para determinar la velocidad de disolución durante 30 minutos, 90 minutos y 24 horas respectivamente; el análisis de las muestras de disolución se llevó a cabo analizando la solución disuelta utilizando HPLC.

Se utilizó un espectrofotómetro ultravioleta (longitud de onda de medición: 230 nm) como detector; se usó la columna Shiseido C8 (5µm, 150mmx4,6mm); para la prueba se utilizaron una temperatura de la columna de 40 °C y un caudal de 1,0 ml/min; se usó una mezcla de acetonitrilo/agua/metanol/ácido fosfórico diluido en una relación de 560/260/180/1 como fase móvil; como grupo de comparación se utilizó ADVAGRAF, una formulación de cápsulas de liberación sostenida que contiene tacrolimus como principio activo.

[Tabla 1]

Velocidad de disolución Tiempo	Velocidad de disolución (%)	
	Realización 1	ADVAGRAF
después de 30 min	29,0	26,2
después de 90 min	58,6	55,5
después de 2 h	94,4	98,1

Como resultado, la velocidad de disolución de los gránulos de liberación sostenida de la presente invención que contienen tacrolimus mostró, como en la Tabla 1 y la Figura 2, el 29,0 % 30 minutos después de la administración, el 58,6 % después de 90 minutos y el 94,4 % después de 24 horas; se encontró que el patrón de disolución era similar al de ADVAGRAF, una formulación en cápsula de liberación sostenida que contenía una composición de tacrolimus como principio activo.

Por lo tanto, los gránulos de liberación sostenida de la presente invención pueden usarse eficazmente solo una vez al día en un gránulo de tacrolimus administrado por vía oral ya que la velocidad de disolución se mantiene constante en un patrón similar al de los gránulos de formulación disponibles en el mercado.

<Ejemplo experimental 2> Comparación de la velocidad de disolución a pH 4,0

La velocidad de disolución se midió de la misma manera que en dicho ejemplo experimental 1, excepto por que el pH es de 4,0 y el tiempo de medición es de 10, 30, 60, 90, 120, 240 y 360 minutos.

[Tabla 2]

Tiempo	Velocidad de disolución (%)	
	Realización 1	ADVAGRAF
después de 10 min	5,0	2,6
después de 30 min	7,3	7,7
después de 60 min	12,9	13,8
después de 90 min	23,7	17,5
después de 120 min	31,9	25,5
después de 240 min	36,3	30,4
después de 360 min	37,2	31,7

Como resultado, la velocidad de disolución a pH 4,0 de los gránulos de liberación sostenida de la presente invención que contienen tacrolimus mostró, como en la Tabla 2 y la Figura 3, el 5,0 % 10 minutos después de la administración, el 7,3 % después de 30 minutos, el 12,9 % después de 60 minutos, el 23,7 % después de 90 minutos, el 31,9 % después de 120 minutos, el 36,3 % después de 240 minutos y el 36,3 % después de 360 minutos; se encontró que el patrón de disolución era similar al de ADVAGRAF, una formulación en cápsula de liberación sostenida que contenía una composición de tacrolimus como principio activo.

Por lo tanto, los gránulos de liberación sostenida de la presente invención se pueden usar eficazmente en un gránulo de tacrolimus administrado por vía oral, ya que la velocidad de disolución a pH 4,0 se mantiene constante al 40 % en un patrón similar al de los gránulos de formulación disponibles en el mercado.

<Ejemplo experimental 3> Comparación de la velocidad de disolución a pH 6,8

La velocidad de disolución se midió de la misma manera que en dicho ejemplo experimental 1, excepto por que el pH es de 6,8 y el tiempo de medición es de 10, 30, 60, 90, 120, 240 y 360 minutos.

[Tabla 3]

Tiempo	Velocidad de disolución (%)	
	Realización 1	ADVAGRAF
después de 10 min	8,0	0,5
después de 30 min	20,9	6,8
después de 60 min	37,0	23,8
después de 90 min	40,6	33,0
después de 120 min	43,1	38,0
después de 240 min	45,3	42,9
después de 360 min	45,6	43,8

Como resultado, la velocidad de disolución a pH 6,8 de los gránulos de liberación sostenida de la presente invención que contienen tacrolimus mostró, como en la Tabla 3 y la Figura 4, el 8,0 % 10 minutos después de la administración, el 20,9 % después de 30 minutos, el 37,0 % después de 60 minutos, el 40,6 % después de 90 minutos, el 43,1 % después de 120 minutos, el 45,3 % después de 240 minutos y el 45,6 % después de 360 minutos; se encontró que el patrón de disolución era similar al de ADVAGRAF, una formulación en cápsula de liberación sostenida que contenía una composición de tacrolimus como principio activo.

Por lo tanto, los gránulos de liberación sostenida de la presente invención se pueden usar eficazmente en un gránulo de tacrolimus administrado por vía oral, ya que la velocidad de disolución a pH 6,8 se mantiene constante al 40 % en un patrón similar al de los gránulos de formulación disponibles en el mercado.<Ejemplo comparativo> Efectos de liberación de acuerdo con la relación en % en peso de tacrolimus:hidroxipropil metilcelulosa:Surelease™ en el gránulo

La velocidad de disolución de los gránulos preparados de la misma manera que la realización 1 se midió de la

misma manera que en el ejemplo experimental 1, excepto por que (A) se preparó en la relación en peso de tacrolimus:hidroxipropil metilcelulosa:Surelease™ en los gránulos a 1:16,76:4,97, respectivamente, y que (B) se preparó a una relación en % en peso de tacrolimus:hidroxipropil metilcelulosa:Surelease™ en los gránulos a 1:9,71:3,52 respectivamente.

5

[Tabla 4]

Velocidad de disolución	Velocidad de disolución (%)		
Tiempo	Realización 1	Ejemplo comparativo 1	Ejemplo comparativo 2
después de 30 min	29,0	17,8	44,5
después de 90 min	58,6	41,2	82,4
después de 24 h	94,4	86,5	89,9

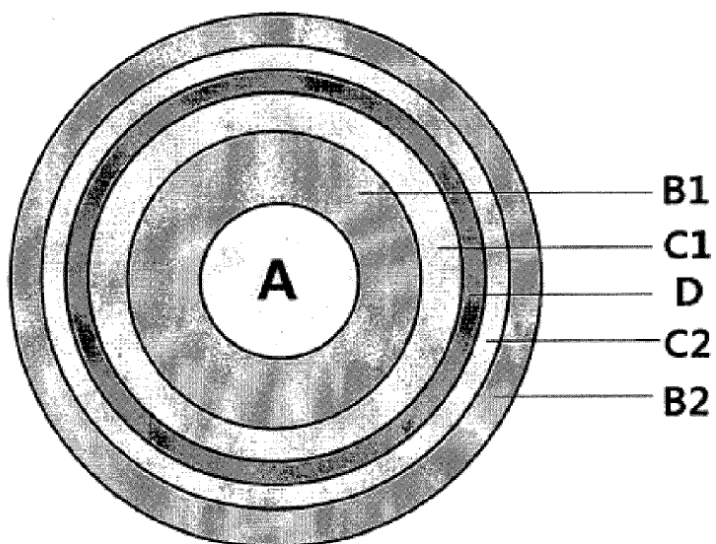
- 10 Como resultado, la velocidad de disolución de los gránulos de la presente invención mostró, como en la Tabla 4 y la Figura 5, el 29,0 % 30 minutos después de la administración, el 58,6 % después de 90 minutos, y el 94,4 % después de 24 horas, pero la liberación del principio activo se redujo al 17,8 % en 30 minutos, al 41,2 % en 90 minutos y al 86,5 % en 24 horas, a una relación en peso de tacrolimus:hidroxipropil metilcelulosa:Surelease™ sólido (SURELEASE NG E-7-19050) en el gránulo = 1:16,76:4,97.
- 15 Además, cuando la relación de la composición es inferior a la del gránulo que contiene tacrolimus de la presente invención, el efecto de liberación sostenida se redujo al 44,5 % en 30 min, al 82,4 % en 90 min y al 89,9 % en 24 h en la relación de tacrolimus:hidroxipropil metilcelulosa:Surelease™ sólido (SURELEASE NG E-7-19050) en el gránulo = 1:9,71:3,52.
- 20 Por lo tanto, los gránulos de la presente invención pueden usarse eficazmente en un gránulo de tacrolimus de liberación sostenida administrado por vía oral porque la liberación se degrada o no se puede esperar el efecto de liberación sostenida cuando la relación en peso de tacrolimus:hidroxipropil metilcelulosa:Surelease™ sólido (SURELEASE NG E-7-19050) es de 1:10-15:3,6-4,8, que es la relación en peso presentada del gránulo de la presente invención.

25

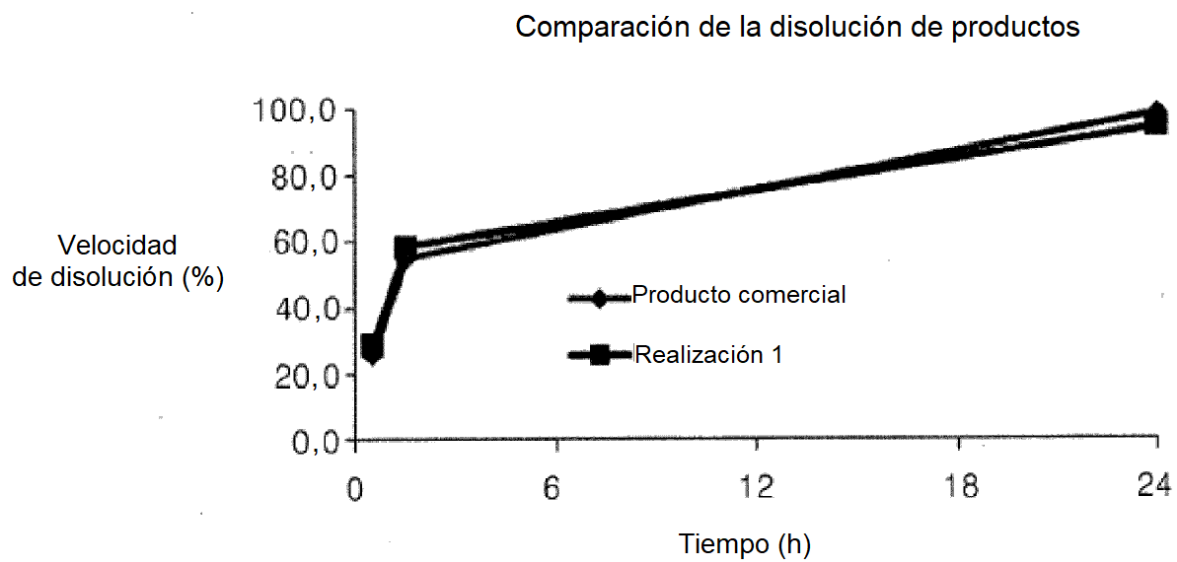
REIVINDICACIONES

1. Gránulos de liberación sostenida que contienen tacrolimus como principio activo y están compuestos por:
 - una capa de principio activo farmacológico (B1) que contiene tacrolimus como ingrediente principal e hidroxipropil metilcelulosa como aglutinante alrededor del núcleo (A);
 - una capa de ingrediente inactivo farmacológico primario (C1) que rodea dicha capa de principio activo farmacológico y que contiene hidroxipropil metilcelulosa;
 - una capa de liberación sostenida (D) que rodea dicha capa de ingrediente inactivo farmacológico primario y que contiene Surelease™ (SURELEASE NG E-7-19050; sólido) e hidroxipropil metilcelulosa;
 - una capa de ingrediente inactivo farmacológico secundario (C2) que rodea dicha capa de liberación sostenida y que contiene hidroxipropil metilcelulosa; y
 - una capa de membrana de liberación inicial (B2) que rodea dicha capa de ingrediente inactivo farmacológico secundario y que contiene tacrolimus e hidroxipropil metilcelulosa;
 - **caracterizados por que** la relación en peso de tacrolimus:hidroxipropil metilcelulosa:Surelease™ (SURELEASE NG E-7-19050; sólidos) en dichos gránulos es de 1:10-15:3,6-4,8.
2. Los gránulos de liberación sostenida según la reivindicación 1, **caracterizados por que** la relación en peso de tacrolimus:hidroxipropil metilcelulosa:Surelease™ en dichos gránulos es de 1:13,67: 4,56.
3. Los gránulos de liberación sostenida según la reivindicación 1, que contienen tacrolimus como principio activo y están compuestos por:
 - una capa de principio activo farmacológico que contiene el 0,5-1,5 % en peso de tacrolimus como ingrediente principal y el 5,0-6,5 % en peso de hidroxipropil metilcelulosa como aglutinante alrededor del núcleo;
 - una capa de ingrediente inactivo farmacológico primario que contiene el 1,5-1,7 % en peso de hidroxipropil metilcelulosa;
 - una capa de liberación sostenida que contiene el 3,6-4,8 % en peso de Surelease™ (SURELEASE NG E-7-19050; sólido) y el 0,3-0,6 % en peso de hidroxipropil metilcelulosa;
 - una capa de ingrediente inactivo farmacológico secundario que contiene el 1,5-1,7 % en peso de hidroxipropil metilcelulosa; y
 - una capa de membrana de liberación inicial que contiene el 0,10-0,15 % en peso de tacrolimus y el 3,5-4,0 % en peso de hidroxipropil metilcelulosa.
4. Los gránulos de liberación sostenida según la reivindicación 1, **caracterizados por que** la cantidad de tacrolimus en dichos gránulos es del 0,6-1,65 % en peso del peso total.
5. Los gránulos de liberación sostenida según las reivindicaciones 1 o 3, **caracterizados por que** dicho núcleo se selecciona del grupo que comprende azúcar blanco granular, azúcar, Di-tab™ (Rhodia) y Vivapur™ (JRS).
6. Los gránulos de liberación sostenida según las reivindicaciones 1 o 3, **caracterizados por que** dicha capa de principio activo farmacológico además contiene modificador de deslizamiento.
7. Los gránulos de liberación sostenida según la reivindicación 6, **caracterizados por que** dicho modificador de deslizamiento se selecciona del grupo compuesto por dióxido de silicio, dióxido de silicio coloidal, dióxido de silicio fumante, silicato de calcio, carbonato de magnesio, talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, estearato de zinc, Stear-O-Wet C, lauril sulfato de magnesio y óxido de magnesio.
8. Los gránulos de liberación sostenida según la reivindicación 6, **caracterizados por que** dicho modificador de deslizamiento está contenido al 0,5-0,9 % en peso.

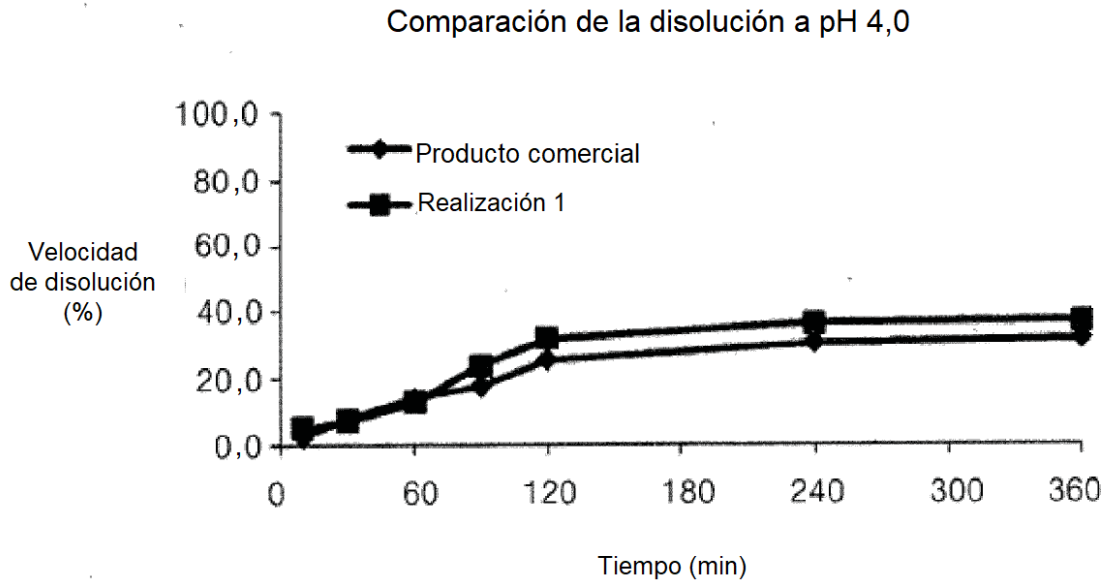
[Figura 1]



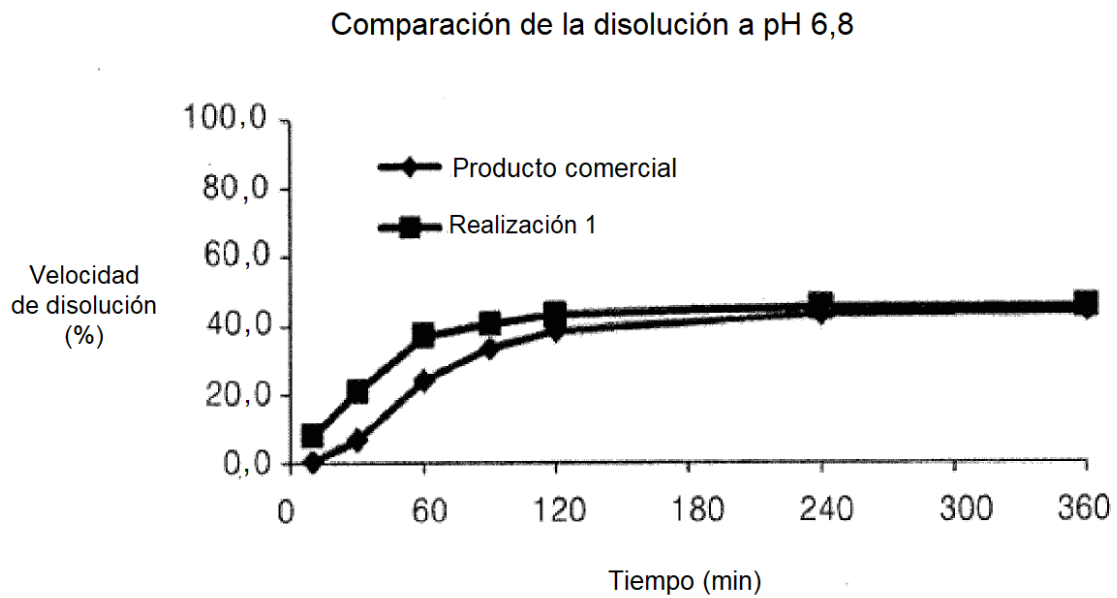
[Figura 2]



[Figura 3]



[Figura 4]



[Figura 5]

