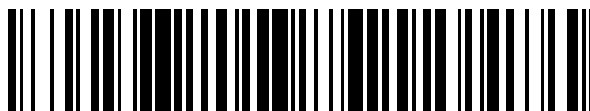


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 560 106**

51 Int. Cl.:

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 31/435 (2006.01)

A61K 31/445 (2006.01)

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 9/14 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.09.2002 E 09177889 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.10.2015 EP 2193788**

54 Título: **Composiciones farmacéuticas que comprenden dióxido de silicio coloidal**

30 Prioridad:

28.09.2001 GB 0123400

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
17.02.2016

73 Titular/es:

**NOVARTIS AG (100.0%)
Lichtstrasse 35
4056 Basel, CH**

72 Inventor/es:

**HAEBERLIN, BARBARA;
KRAMER, ANDREA y
HEUERDING, SILVIA**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 560 106 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Composiciones farmacéuticas que comprenden dióxido de silicio coloidal

- 5 Esta invención se refiere a composiciones farmacéuticas orales novedosas que comprenden un macrólido, por ejemplo, una rapamicina o un derivado de la misma o una ascomicina, en una dispersión sólida.

10 El término "macrólido" como se usa en el presente documento, se refiere a una lactona macrocíclica, por ejemplo un compuesto que tiene un anillo de lactona de 12 miembros o más grande. De interés particular son los "macrólidos de lactama" esto es, compuestos macrocíclicos que tienen un enlace de lactama (amida) en el macrociclo además de un enlace de lactona (éster), por ejemplo, los macrólidos de lactama producidos por microorganismos del género *Streptomyces* tales como rapamicina, ascomicina y FK-506, y sus diversos derivados y análogos. Tales macrólidos de lactama han demostrado tener propiedades farmacéuticas interesantes, particularmente propiedades anti-inflamatorias e inmunosupresoras.

15 La rapamicina es un macrólido de lactama inmunosupresor que se produce por *Streptomyces hygroscopicus*. La estructura de la rapamicina se da en Kessler, H., et al., 1993; *Helv. Chim. Acta*; 76: 117. Véase, por ejemplo McAlpine, J.B., et al., *J. Antibiotics* (1991) 44: 688; Schreiber, S.L., et al., *J. Am. Chem. Soc.* (1991) 113: 7433; Patente de Estados Unidos n.º 3 929 992. La rapamicina es un inmunosupresor extremadamente potente, y también se ha demostrado que tiene actividad antitumoral y antifúngica. Su utilidad como un producto farmacéutico, sin embargo, está restringida por su biodisponibilidad muy baja y variable así como su alta toxicidad. Además, la rapamicina es altamente insoluble en medios acuosos, por ejemplo agua, haciendo difícil formular composiciones médicas estables. Se conocen diversos derivados de la rapamicina. Ciertos derivados de rapamicina 16-O sustituida se divulgan en el documento WO 94/02136. Se describen derivados de rapamicina 40-O sustituida en, por ejemplo, 20 en los documentos US 5 258 389 y WO 94/09010 (O-aril y O-alquil derivados de rapamicinas); WO 92/05179 (ésteres del ácido carboxílico), US 5 118 677 (ésteres de amida), US 5 118 678 (carbamatos), US 5 100 883 (ésteres fluorados), US 5 151 413 (acetales), US 5 120 842 (ésteres de sililo), WO 93/11130 (rapamicina de metileno y sus derivados), WO 94/02136 (derivados de metoxi), WO 94/02385 y WO 95/14023 (derivados de alqueno). Se describen derivados de rapamicina 32-O dihidro o sustituidas por ejemplo en el documento US 5 256 790.

30 Se describen derivados adicionales de la rapamicina en la solicitud internacional PCT EP96/02441, por ejemplo 32-desoxorapamicina como se describe en el ejemplo 1, y 16-pent-2-iniloxi-32(S)-dihidrorapamicina como se describe en los ejemplos 2 y 3.

35 Con la administración oral a los humanos, las rapamicinas sólidas o derivados de rapamicina, no se pueden absorber hasta un grado importante en el torrente sanguíneo. La solicitud PCT WO 97/03654, describe composiciones farmacéuticas en forma de una dispersión sólida que comprende un macrólido, por ejemplo una rapamicina, ascomicina o un derivado de la misma, y un medio portador. Estas composiciones proporcionan una elevada biodisponibilidad de la sustancia de fármaco, son prácticas de administrar, y son estables.

40 Sin embargo, para ciertos grupos de pacientes, la administración oral de medicamentos en forma de comprimido sólido es tanto indeseable como poco práctica. En particular, los niños y pacientes de mayor edad pueden no ser capaces de ingerir tales comprimidos convenientemente. Para estos pacientes, normalmente es más deseable proporcionar un comprimido que pueda primero dispersarse en un líquido que se ingiere, antes de su consumo por el paciente.

45 Para la administración a niños y pacientes de edad avanzada, sería altamente deseable proporcionar un comprimido que se disperse rápidamente en un líquido que se puede ingerir, tal como agua. Un problema con las formulaciones de macrólido de la técnica anterior es que, debido a que estas no necesariamente se dispersan rápidamente en las soluciones acuosas, pueden ser poco prácticas y consumir tiempo para preparar una preparación líquida suficientemente dispersa antes de la administración al paciente. Una dificultad particular en la formulación de una composición de dispersión sólida de macrólido en la forma de un comprimido dispersable, es la alta cantidad de portador usado en las composiciones de dispersión sólidas, que actúa como un aglutinante en las formulaciones de comprimido.

50 Se sabe que un comprimido que se puede disgregar más rápidamente, puede producirse al usar una fuerza de compactación inferior durante el proceso de fabricación del comprimido. Sin embargo, esto normalmente da como resultado un comprimido que tiene propiedades mecánicas inferiores. En particular, los comprimidos débilmente comprimidos muestran una dureza insuficiente y son responsables de desmenuzarse, deshacerse o disgregarse antes de lo deseable (esto es, durante su envasado, tránsito, almacenamiento o en cualquier momento antes de la adición del comprimido a un líquido que se ingiere para su consumo).

55 La presente divulgación pretende proporcionar una composición farmacéutica que alivia los problemas de las composiciones de la técnica anterior. En consecuencia, la presente invención proporciona una composición farmacéutica como se define en las reivindicaciones 1 a 5.

La presente divulgación se basa en el hallazgo sorprendente de que particularmente una composición de dispersión rápida que comprende una dispersión sólida de macrólido puede proporcionarse usando dióxido de silicio coloidal para promover la disgregación. El dióxido de silicio coloidal se conoce de la técnica anterior fundamentalmente como un lubricante o agente regulador de flujo en composiciones farmacéuticas. Donde se usa para tal propósito, el dióxido de silicio comprende normalmente aproximadamente 0,5 % en peso de la composición. De conformidad con la presente invención, la inclusión del 1 hasta el 5 % en peso de dióxido de silicio coloidal se ha encontrado que es particularmente eficaz para promover la disgregación de una dispersión sólida de macrólido en una solución acuosa, cuando se combina con otro disgregante.

Adicionalmente, las composiciones de la presente invención muestran una alta estabilidad e integridad físicas, por ejemplo, durante el almacenado, manejo, envasado, y similares, sin limitar el desempeño de disgregación de la composición. La inclusión de dióxido de silicio coloidal en una cantidad apropiada, es adicionalmente ventajoso debido a que da como resultado una composición que, cuando se comprime en un comprimido, posee propiedades mecánicas aumentadas. En particular, los comprimidos formados de composiciones de conformidad con la presente invención, poseen una combinación sorprendente de disgregación rápida en soluciones acuosas con estabilidad mecánica. Para un nivel dado de dureza, la inclusión de dióxido de silicio da como resultado comprimidos que tienen una velocidad de disgregación más rápida. Alternativamente, para una velocidad de disgregación dada, los comprimidos que contienen el dióxido de silicio de conformidad con la presente invención son más duros que los comprimidos que no contienen dióxido de silicio.

Las composiciones de la presente divulgación comprenden uno o más disgregantes. Los ejemplos de disgregantes incluyen polivinilpirrolidona reticulada, por ejemplo está disponible en el mercado como Crospovidone®, o Polyplasdone® (Handbook of Excipients, p. 143-144), disponible de la empresa ISP; glicolato de almidón de sodio disponible de la empresa Generichem; y croscarmelosa de sodio, por ejemplo, disponible en el mercado con el nombre comercial Ac-di-sol® de FMC Corporation. Preferentemente, el disgregante comprende polivinilpirrolidona reticulada.

Se incluye preferentemente la Crospovidona® en la composición de esta invención en una cantidad de hasta aproximadamente el 50 % en peso, por ejemplo, de 10 a 30 % en peso, preferentemente en una cantidad de aproximadamente 20 % en peso todos los pesos con base en el peso total de la composición.

Las composiciones en forma de comprimidos de la presente divulgación comprenden del 1 hasta el 5 % en peso de dióxido de silicio coloidal además del disgregante como se ha definido anteriormente. El dióxido de silicio coloidal puede obtenerse disponible en el mercado como Aerosil®. El dióxido de silicio coloidal se incluye en la composición de esta invención en una cantidad desde aproximadamente 1 hasta 5 % del peso total de la composición, preferentemente en una cantidad de 2 hasta 5 % del peso total de la composición. Más preferentemente, la composición comprende de 2 hasta 4 % y todavía más preferentemente 2,5 hasta 3,5 % de dióxido de silicio coloidal basado en el peso total de la composición. Más preferentemente, la composición comprende aproximadamente 3 % de dióxido de silicio coloidal en peso.

Preferentemente, una mezcla de dióxido de silicio coloidal y polivinilpirrolidona reticulada, puede usarse, por ejemplo en una relación desde 1:1 (tal como desde 1:3) hasta 1:50 (tal como desde 1:10).

El macrólido usado en la dispersión sólida de esta divulgación es 40-O-(2-hidroxi)etil-rapamicina como se describe en el documento WO94/09010.

La numeración de los derivados de rapamicina como se usa en el presente documento, se refiere a la estructura descrita en la formula A, página 4 de la solicitud de patente internacional PCT WO 96/13273.

El macrólido 40-O-(2-hidroxi)etil-rapamicina está presente preferentemente en la composición en una cantidad de aproximadamente 0,01 hasta aproximadamente 30 %, más preferentemente 0,1 hasta 20 % en peso con base en el peso total de la composición. En particular, 40-O-(2-hidroxi)etil-rapamicina, puede presentarse en la composición en una cantidad de 0,1 % en peso.

El macrólido usado en esta divulgación, puede estar en forma cristalina o amorfa antes de la formación de la dispersión sólida. Una ventaja, por lo tanto, de esta invención, es que el macrólido no necesita ser cristalino. De esta manera, el macrólido puede usarse directamente en combinación, por ejemplo, con un disolvente, y no tiene que aislarse por adelantado. Otra ventaja de la invención es que las velocidades de disolución de la dispersión sólida son mayores que las velocidades de disolución encontradas para un macrólido cristalino o un macrólido amorfo en una mezcla simple.

El medio portador para la preparación de la dispersión sólida preferentemente comprende un portador, por ejemplo uno o una mezcla de los siguientes polímeros se pueden usar:

- hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC). Se pueden obtener buenos resultados usando HPMC con una viscosidad baja aparente, por ejemplo debajo de 100 cps como se mide a 20 °C para una solución acuosa al 2 % en

peso, por ejemplo debajo de 50 cps, preferentemente debajo de 20 cps, por ejemplo 3 cps de HPMC. La HPMC se conoce bien y se describe, por ejemplo, en el Handbook of Pharmaceutical Excipients, pub. Pharmaceutical Society of Great Britain and American Pharmaceutical Association, 1994, p. 229 a 232, cuyos contenidos se incorporan en el presente documento por referencia. HPMC, incluyendo HPMC de 3 cps, está disponible en el mercado con el nombre de Pharmacoat® 603 de la compañía Shinetsu;

- ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMCP), por ejemplo, como se conoce y está disponible en el mercado con el nombre HPMCP HP50 o HPMCP HP55;

- polivinilpirrolidona (PVP), por ejemplo PVP K30 o PVP K12. PVP está disponible en el mercado por ejemplo, como Povidone® (Handbook of Pharmaceutical Excipients, p. 392-399) de la compañía BASF. Un PVP que tiene un peso molecular promedio entre aproximadamente 8.000 y aproximadamente 50.000 Dalton se prefiere, por ejemplo PVP K30;

- los poli(met)acrilatos, por ejemplo un copolímero que es resistente a los jugos gástricos y soluble en los jugos intestinales, por ejemplo, un copolímero formado de monómeros seleccionados del grupo que consiste de ácido metacrílico, ésteres de ácido metacrílico, ácido acrílico y ésteres del ácido acrílico, por ejemplo como aquellos conocidos y disponibles en el mercado como Eudragit® de Röhm Pharma GmbH. Un polímero especialmente preferido es el copolímero de 1:1 o 1:2 formado de los monómeros seleccionados del grupo que consiste de ácido metacrílico y ésteres de alquilo inferior del ácido metacrílico, tal como el copolímero 1:1 o 1:2 formado del ácido metacrílico y el metacrilato de metilo. Los copolímeros 1:1 están disponibles bajo la marca comercial Eudragit® L, los copolímeros 1:2 están disponibles bajo la marca comercial Eudragit® S. Un polímero particularmente preferido es el copolímero 1:1 del ácido metacrílico y el éster de etilo del ácido acrílico, comercialmente como Eudragit® L 100-55;

- hidroxipropilcelulosa (HPC) o un derivado de la misma. Los ejemplos de los derivados HCP incluyen aquellos que tienen una baja viscosidad dinámica en medios acuosos, por ejemplo, agua, por ejemplo, agua, por ejemplo debajo de aproximadamente 400 cps, por debajo de 150 cps como se mide en una solución acuosa al 2 % a 25 °C. Los derivados preferidos HPC tienen un bajo grado de sustitución y un peso molecular promedio debajo de aproximadamente 200,000 Dalton, por ejemplo, entre 50,000 y 150,000 Dalton. Los ejemplos del HPC disponibles en el mercado incluyen Klucel® LF, Klucel®EF y Klucel® JF de la empresa Aqualon, y Nisso® HPC-L de la empresa Nippon Soda Ltd;

- un polietilenglicol (PEG). Los ejemplos incluyen PEGs que tienen un peso molecular promedio entre 1000 y 9000 Dalton, por ejemplo, entre 1800 y 7000, por ejemplo PEG 2000, PEG 4000 o PEG 6000 (Handbook of Pharmaceutical Excipients, p. 355-361);

- un glicérido poliglicolisado saturado, disponible por ejemplo, como Gelucire®, por ejemplo, Gelucire® 44/14, 53/10, 50/13, 42/12 o 35/10 de la compañía Gattefossé; o

- una ciclodextrina, por ejemplo, una β -ciclodextrina o una α -ciclodextrina. Los ejemplos de las β -ciclodextrinas adecuadas incluyen metil- β -ciclodextrina; dimetil- β -ciclodextrina; hidroxipropil- β -ciclodextrina; glicosil- β -ciclodextrina; maltosil- β -ciclodextrina; sulfo- β -ciclodextrina; sulfoalquileteres de β -ciclodextrina, por ejemplo, éteres de sulfo-alquilo C₁₋₄. Ejemplos de las α -ciclodextrinas incluyen glucosil- α -ciclodextrina y maltosil- α -ciclodextrina.

El medio portador o dispersión sólida está presente en una cantidad de, por ejemplo 0,1 hasta 99,99 % en peso, por ejemplo, 0,1 a 99,9 % en peso, por ejemplo, 1 a 95 % en peso, por ejemplo 5 a 95 % en peso, por ejemplo 10 a 90 % en peso, con base en el peso total de la dispersión sólida.

En una realización de esta divulgación, la composición de la dispersión sólida comprende 2 % en peso de una rapamicina, por ejemplo, 40-O-(2-hidroxi)etil-rapamicina, y 80 % en peso HPMC 3 cps.

El medio portador para la preparación de la dispersión sólida puede comprender una combinación de un portador soluble en agua o de azúcar insoluble en agua, u otro portador aceptable o carga tal como sacarosa, lactosa, amilosa, dextrosa, manitol, inositol, y similares, preferentemente lactosa; o celulosa microcristalina, por ejemplo, como está disponible en el mercado Avicel®, Pharmacel®, Emccell®, Vivapur®, por ejemplo, de FMC Corporation (Handbook of Pharmaceutical Excipients, p.84-87). Preferentemente, se puede usar la lactosa.

La carga, si está presente, puede estar generalmente presente en una cantidad de hasta aproximadamente 50 % en peso, por ejemplo, desde aproximadamente 0,01 hasta aproximadamente 50 % en peso, por ejemplo, desde aproximadamente 0,5 hasta aproximadamente 40 % en peso, preferentemente desde aproximadamente 5 hasta aproximadamente 35 % en peso, en particular aproximadamente 20 % en peso de la composición de dispersión sólida.

El medio portador puede comprender además uno o más tensioactivos, por ejemplo, un tensioactivo no iónico, iónico o anfótero. Ejemplos de los tensioactivos adecuados incluyen:

- 5 - copolímeros de polioxietileno-polioxipropileno y copolímeros de bloque disponibles en el mercado como Pluronic® o Poloxamer®, por ejemplo, como se describe en H. Fiedler, "Lexikon der Hilfsstoffe für Pharmazie, Kosmetik und angrenzende Gebiete", Editio Cantor Verlag Aulendorf, 4a edición, expandida y modificada (1996). Un copolímero de bloque preferido de polioxietileno-polioxipropileno es, por ejemplo, el Poloxamer® 188 disponible de la empresa BASF;
- 10 - colessterinas etoxiladas, disponibles en el mercado como Solulan®, por ejemplo Solulan® C24 de la compañía Amerchol;
- derivados de vitaminas, por ejemplo, derivados de vitamina E tal como el succinato de polietilenglicol tocoferol (TPGS) disponible de la compañía Eastman;
- 15 - dodecilsulfato de sodio o laurilsulfato de sodio;
- un ácido biliar o una sal del mismo, por ejemplo, ácido cólico, ácido glicólico, o una sal, por ejemplo, colato de sodio; o
- 20 - lecitina, por ejemplo, fosfolípido de soya, por ejemplo disponible en el mercado como Lipoid® S75 de Lipoid; o fosfolípido de huevo, por ejemplo, disponible en el mercado como Phospholipon®90 de Nattermann.

25 Si están presentes, los tensioactivos pueden estar generalmente presentes en una cantidad desde aproximadamente 0,01 % hasta aproximadamente 30 % en peso, por ejemplo, 1 a 20 % en peso, por ejemplo, 1 a 15 % en peso con base en el peso de la dispersión sólida. Los solicitantes han obtenido buenos resultados usando dispersiones sólidas libres de tensioactivos.

30 En otra realización, el medio portador para la preparación de la dispersión sólida puede comprender aditivos o ingredientes adicionales, por ejemplo, un antioxidante y/o un estabilizador por ejemplo, en una cantidad de hasta aproximadamente 5 % en peso, por ejemplo, aproximadamente 0,05 a 5 % en peso, por ejemplo, 0,05 a 1 % en peso, en particular aproximadamente 0,2 %, todos los pesos con base en el peso total de la composición de la dispersión sólida. Los ejemplos de los antioxidantes incluyen hidroxitolueno butilado (BHT), butilhidroxí anisol (BHA), DL- α -tocoferol, galato de propilo, palmitato de ascorbilo y ácido fumárico. Preferentemente se puede usar el

35 hidroxitolueno butilado. El ácido malónico puede ser un estabilizador adecuado.

La 40-O-(2-hidroxi)etil-rapamicina se puede mezclar especialmente con un estabilizador, por ejemplo, hidroxitolueno butilado, por ejemplo, en una relación desde 5:1 a 20:1.

40 El medio portador puede incluir además agentes antimicrobianos, inhibidores de enzima y/o agentes conservantes.

En otro aspecto, la presente divulgación se refiere a un proceso para producir comprimidos dispersables que contienen 40-O-(2-hidroxi)etil-rapamicina, que comprende preparar una dispersión sólida de 40-O-(2-hidroxi)etil-rapamicina y mezclar la dispersión sólida de 40-O-(2-hidroxi)etil-rapamicina con un disgregante y dióxido de silicio

45 coloidal, en el que la composición comprende del 1 hasta el 5 % en peso de dióxido de silicio coloidal para formar la composición farmacéutica y comprimir la composición farmacéutica para formar los comprimidos dispersables.

En el proceso anterior, la dispersión sólida de 40-O-(2-hidroxi)etil-rapamicina se prepara en primer lugar. El término dispersión sólida como se usa en el presente documento, significa una preparación en la cual el macróido está en una forma amorfa o sustancialmente amorfa y se dispersa en un medio portador. Por ejemplo, la dispersión sólida puede ser un co-precipitado o co-evaporado del macróido con el medio portador. La dispersión sólida puede ser una

50 composición que está adaptada para procesamiento adicional a una formulación administrable.

A. En una realización, la dispersión sólida se puede obtener al disolver o suspender el macróido y el medio portador, por ejemplo, que comprende un polímero soluble en agua, una carga y un antioxidante, en un disolvente o mezcla de disolvente. El disolvente puede ser un disolvente simple o una mezcla de disolventes, y el orden de disolución y suspensión del macróido con el medio portador en el disolvente se puede variar. Los disolventes adecuados para su uso en la preparación de la dispersión sólida puede ser disolventes orgánicos tales como un alcohol, por ejemplo, metanol, etanol o isopropanol; un éster, por ejemplo, acetato de etilo; un éter,

60 por ejemplo, dietiléter; una cetona, por ejemplo, acetona; o un hidrocarburo halogenado, por ejemplo, dicloroetano. Preferentemente, se puede usar una mezcla de disolvente de etanol/acetona que tenga una relación en peso de etanol:acetona de entre aproximadamente 1:10 hasta aproximadamente 10:1, por ejemplo, 1:5 hasta 5:1. Normalmente, el macróido y el medio portador están presentes en una relación en peso con el disolvente de 1:0,1 a 1:20. El disolvente se puede evaporar y el macróido co-precipitarse con el medio portador.

65

B. En otra realización, la dispersión sólida se puede preparar al fundir el medio portador para formar una mezcla fundida, y combinar la mezcla fundida con el macróido, por ejemplo, por agitación, opcionalmente en presencia de un disolvente o una mezcla de disolventes como se describe en el presente documento. La mezcla resultante se puede granular con una carga, por ejemplo, lactosa o manitol.

C. En otra realización, la dispersión sólida de la invención se pueden preparar al disolver o suspender el macróido y un medio portador, en un disolvente o mezcla de disolventes como se ha descrito anteriormente, y granular la solución/dispersión resultante con una carga, por ejemplo, lactosa.

D. La dispersión sólida puede prepararse por técnicas de secado por atomización como se describe, por ejemplo, en Theory and Practice of Industrial Pharmacy, Lachmann et al., 1986. Una solución/dispersión del macróido y el medio portador en un disolvente o mezcla de disolventes como se ha descrito anteriormente, se dispersa a través de una boquilla en una cámara mantenida a, por ejemplo 20 a 80 °C, y una presión de atomizador de, por ejemplo, 3 bar. El disolvente se evapora de la boquilla y se recolectan las partículas finamente dispersas.

E. En una realización adicional la dispersión sólida se puede preparar por granulado por atomización de la solución/dispersión del macróido y el medio portador en un disolvente o mezcla de disolventes como se ha descrito anteriormente, sobre una carga, por ejemplo, lactosa, celulosa microcristalina, o mezcla de los mismos, en un lecho fluidizado.

De acuerdo con la presente divulgación, la dispersión sólida que contiene el macróido como se ha descrito anteriormente, se procesa además para una composición farmacéutica en la forma de un comprimido dispersable. El comprimido dispersable tiene preferentemente un tiempo de degradación de 3 minutos o menos.

En un aspecto alternativo de esta divulgación, la composición de dispersión sólida como se ha descrito anteriormente puede procesarse además para un polvo o gránulos de disgregación rápida que pueden rellenarse en, por ejemplo, pequeños sacos o cápsulas de gelatina.

Los residuos resultantes de cada uno de los procesos A al B descritos anteriormente se pueden pasar por mallas y moler las partículas, por ejemplo, que tengan un tamaño medio de partículas de menos de aproximadamente 0,9 mm, por ejemplo, menos de aproximadamente 0,8 mm, por ejemplo, menos de aproximadamente 350 micrómetros. Preferentemente, el tamaño de partículas es de al menos aproximadamente 5 micrómetros, por ejemplo, aproximadamente 200 a 300 micrómetros.

La dispersión sólida (molida) se puede combinar con dióxido de silicio coloidal, uno o más disgregantes tal como Crospovidone®, y otros excipientes, tales como una carga, por ejemplo lactosa, y molerse, tamizarse y combinarse con un lubricante, por ejemplo, estearato de magnesio, mezclarse y, por ejemplo, comprimirse para obtener un comprimido de dispersión y llenarse en saquitos o cápsulas de gelatina.

Se pueden además incluir uno o más lubricantes en la composición de esta invención. El estearato de magnesio se puede incluir en una cantidad desde 0,5 hasta 2 % en peso, preferentemente, aproximadamente 0,5 %, todos los pesos con base en el peso total de la composición.

En una realización particularmente preferida, la composición farmacéutica comprende además un lubricante y una carga.

Puede ser ventajoso incluir uno o más agentes endulzantes o saborizantes en las composiciones de esta invención, por ejemplo en una cantidad de aproximadamente 2,5 o 5 % en peso, con base en el peso total de la composición.

En otra realización de esta invención, puede incluirse en las composiciones de esta invención una carga apropiada soluble en agua o insoluble en agua, u otra carga apropiada tal como sacarosa, lactosa, o celulosa microcristalina (por ejemplo, disponible como Avicel®, de FMC Corporation). Preferentemente puede usarse la lactosa, en particular lactosa anhidra, por ejemplo en una cantidad de hasta aproximadamente 90 % en peso, por ejemplo 20 hasta 80 % en peso, preferentemente desde aproximadamente 50 hasta aproximadamente 72 %, todos los pesos con base en el peso total de la composición.

Las composiciones de disgregación rápida de esta divulgación se administran y formulan en forma de comprimidos. Aunque de aquí en adelante las composiciones de la invención se describen con referencia particular a los comprimidos, se pueden producir otros tipos de formas de dosificación y están abarcadas dentro del alcance de esta invención.

Los comprimidos pueden producirse de las composiciones de la presente invención usando cualquier aparato o procedimiento apropiado. Normalmente se usa una prensa de comprimidos para comprimir las composiciones. Pueden comprimirse varias cantidades de las composiciones con objeto de producir comprimidos de diferentes pesos. En realizaciones preferidas, se comprime en cada comprimido de 50 hasta 500 mg de la composición. Más preferentemente, los comprimidos se producen para tener un peso de aproximadamente 100 mg o

aproximadamente 250 mg.

La fuerza usada para comprimir las presentes composiciones puede variar con objeto de variar la dureza y tiempo de disgregación de los comprimidos resultantes. Usar una fuerza de compresión más grande da como resultado un comprimido más duro con un tiempo de disgregación más largo. Para un comprimido dispersable, es importante que el tiempo de disgregación sea suficientemente corto para que el comprimido pueda dispersarse convenientemente en una solución acuosa antes de su consumo. Por lo tanto es necesario seleccionar una fuerza de compresión apropiada con objeto de alcanzar el tiempo de disgregación deseado.

Sin embargo, también es importante que los comprimidos tengan un grado suficiente de resistencia mecánica. Las presentes composiciones son ventajosas debido a una fuerza de compresión dada, los comprimidos resultantes se disgregan más rápidamente en la solución acuosa que los comprimidos de la técnica anterior. Aun así, los comprimidos de la presente invención mantienen un grado suficiente de dureza. Con objeto de realizar un comprimido dispersable que tiene un tiempo de disgregación suficientemente corto usando formulaciones de la técnica anterior, sería necesario usarse una fuerza de compresión muy baja. Esto produciría un comprimido que tiene una dureza y propiedades mecánicas inadecuadas.

También es importante tener en cuenta el peso del comprimido cuando se selecciona una fuerza de compresión. El nivel de dureza requerido es menor para comprimidos más pequeños, y se usa normalmente una fuerza de compresión inferior. Una persona experta puede seleccionar una fuerza de compresión apropiada con objeto de alcanzar el tiempo de disgregación deseado para un comprimido de un tamaño particular.

En un aspecto, los comprimidos de dispersión rápida de esta invención, tienen una alta porosidad que muestra una disgregación rápida en una solución acuosa tal como agua. La rápida dispersabilidad puede observarse en ensayos convencionales. El tiempo de disgregación se mide preferentemente de conformidad con el ensayo convencional para comprimidos dispersables descrito en European Pharmacopoeia 4,1, página 2435, (2002) en combinación con European Pharmacopoeia 4, página 191, 2.9.1 (2002). Este ensayo examina el tiempo de disgregación de comprimidos en agua a 15 hasta 25 °C.

La dispersión puede observarse visualmente. La disgregación se considera que se alcanza cuando no quedan residuos en la malla, o si hay residuo, este consiste de una masa suave que no es palpablemente firme, núcleo sin humedad, o solo quedan fragmentos del recubrimiento (comprimidos), o solo fragmentos de la carcasa (cápsulas) en la malla.

Los comprimidos de la presente divulgación preferentemente tienen un tiempo de disgregación de 3 minutos o menos, cuando se mide de conformidad con el ensayo anterior. Más preferentemente, el tiempo de disgregación es de 2 minutos o menos, todavía más preferentemente el tiempo de disgregación es de 90 segundos o menos y aún más preferentemente el tiempo de disgregación es de 30 hasta 65 segundos.

La dureza, o resistencia al aplastamiento, de los comprimidos de la presente divulgación pueden determinarse por ensayos convencionales. La dureza del comprimido se determina preferentemente de conformidad con el ensayo convencional especificado en European Pharmacopoeia 4, página 201, 2.9.8 (2002). Puede usarse un dispositivo tal como un dispositivo de ensayo de comprimidos Kraemer® 3S. Este ensayo determina la resistencia al aplastamiento de los comprimidos, medido a través de la fuerza necesaria para romperlos por aplastamiento.

La dureza de los comprimidos de la presente invención varía de conformidad con el peso y el diámetro de los comprimidos y la fuerza de compresión. Para un comprimido de 200 hasta 300 mg, por ejemplo un comprimido de 250 mg, que tiene un diámetro de aproximadamente 9 mm, la dureza es preferentemente de 35 hasta 80 N. Con objeto de alcanzar tal dureza, se aplica preferentemente una fuerza de compresión de 8 hasta 11 kN. Para un comprimido de 50 hasta 150 mg, por ejemplo un comprimido de 100 mg, que tiene un diámetro de aproximadamente 7 mm, la dureza es preferentemente de 25 hasta 60 N, y puede alcanzarse al aplicar una fuerza de compresión de 7 hasta 9 kN. Para otros pesos y diámetros de comprimidos, la dureza preferida varía.

De esta manera, las propiedades ventajosas de las presentes composiciones pueden demostrarse por la dureza y el tiempo de disgregación de los comprimidos producidos a partir de tales composiciones. En consecuencia, en una realización preferida la presente invención se refiere a una composición farmacéutica como se ha definido anteriormente, en la que 250 mg de la composición, cuando se comprime usando una fuerza de compresión de 8 hasta 11 kN con un troquel de 9 mm y punzones planos convencionales, forman un comprimido que tiene una dureza de 35 hasta 80 N. Preferentemente, la composición se comprime usando una prensa de comprimidos tal como una prensa de comprimidos rotatoria Fette® PT 2080. La dureza se mide por el procedimiento convencional mencionado anteriormente, por ejemplo usando un dispositivo de ensayo de comprimidos Kraemer® 3S. La composición farmacéutica es más preferible de tal manera que 250 mg de la composición, cuando se comprime usando una fuerza de compresión de 9,5 kN con un troquel de 9 mm y punzones planos convencionales, forme un comprimido que tiene una dureza de 40 hasta 66 N. El tiempo de disgregación de un comprimido formado de tal manera a partir de la composición, es de preferentemente 3 minutos o menos, más preferentemente 90 segundos o menos cuando se determina usando el ensayo especificado anteriormente.

En una realización alternativa, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica como se ha definido anteriormente, en la que 100 mg de la composición, cuando se comprime usando una fuerza de compresión de 7 hasta 9 kN con un troquel de 7 mm y punzones planos convencionales, forman un comprimido que tiene una dureza de 25 hasta 60 N. Más preferentemente, la composición farmacéutica es tal que 100 mg de la composición, cuando se comprime usando una fuerza de compresión de 8,3 kN con un troquel de 7 mm y punzones planos convencionales, forma un comprimido que tiene una dureza de 29 hasta 53 N. El tiempo de disgregación de un comprimido formado de tal manera a partir de la composición, es preferentemente como se da en el párrafo precedente.

Las declaraciones anteriores de la invención definen la composición farmacéutica en términos de las propiedades de un comprimido particular que puede hacerse a partir de tal composición. Sin embargo, es claro que la invención no se limita de ningún modo por ello a comprimidos que tienen tal peso, diámetro, o dureza, o solo al proceso de producción que implica el uso de tal fuerza de compresión. Como se ha analizado anteriormente, estos valores pueden variar para diferentes tipos de comprimidos. La definición anterior se da de preferencia con objeto de clarificar las propiedades intrínsecas ventajosas de las presentes composiciones farmacéuticas, que significa que cuando se formulan en comprimidos, estas proporcionan un tiempo de disgregación rápido en combinación con un buen grado de dureza.

Los comprimidos obtenidos por el método de compresión descrito anteriormente, pueden variar en forma y ser, por ejemplo, redondos, ovalados, alargados, cilíndricos, planos, o curvados, o cualquier otra forma adecuada, y pueden también variar en tamaño dependiendo de la concentración de los agentes terapéuticos.

En una realización preferida de la invención, los comprimidos obtenidos por el método de compresión descrito anteriormente son redondos y planos. Los bordes de los comprimidos pueden estar biselados o redondeados.

Las composiciones de esta divulgación pueden administrarse a un paciente, tal como un niño, en forma de una composición que se puede disgregar rápidamente, por ejemplo un comprimido dispersable, cuya composición puede administrarse junto con un líquido, por ejemplo un medio acuoso tal como agua. Durante la adición del líquido a la formulación, por ejemplo, una forma de dosificación unitaria o dosis tal como un comprimido, por ejemplo en una cuchara, la composición se desintegra rápidamente para formar una dispersión, por ejemplo, en menos de 3 minutos, preferentemente menos de 90 segundos, más preferentemente entre 30 y 65 segundos, permitiendo de esta manera una administración conveniente. Para la administración a niños, puede agregarse un edulcorante u otros aditivos al medio acuoso en el cual se dispersa el comprimido, con objeto de disfrazar cualquier sabor desagradable y para hacer la dispersión más apetecible.

Cuando se requiere, las composiciones de la invención en forma de una composición que se desintegra rápidamente se componen preferentemente en forma de dosificación unitaria, por ejemplo, como un comprimido dispersable, cápsula, gránulos o polvo, preferentemente como un comprimido dispersable. Donde la composición está en forma de dosificación unitaria, cada forma de dosificación unitaria que comprende rapamicina o un derivado de la misma, contendrá apropiadamente entre 0,05 mg y 10 mg de la sustancia de fármaco, más preferentemente entre 0,1 y 5 mg; por ejemplo 0,1 o 0,25 mg. Tales comprimidos son apropiados para su administración 1 hasta 5 veces al día dependiendo del propósito particular de la terapia, la fase de la terapia y similares.

Las composiciones de la invención pueden mostrar buenas características de estabilidad como se indica por los ensayos convencionales de estabilidad, por ejemplo, tienen una vida útil establemente de hasta uno, dos o tres años, y aún más largas.

Las partículas o gránulos obtenidos por cualesquiera de los procedimientos A hasta E, como se describen arriba se puede recubrir, por ejemplo usando un recubrimiento entérico. Los recubrimientos adecuados pueden comprender ftalato de acetato de celulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, un polímero de ácido metacrílico, por ejemplo, Eudragit® L, S; o succinato de hidroxipropilmetilcelulosa.

Los comprimidos obtenidos por el método de compresión descrito anteriormente, pueden adicionalmente colorearse, y los comprimidos marcarse de manera que impartan una apariencia individual y hacerlas inmediatamente reconocibles. El uso de colorantes también puede servir para aumentar el aspecto así como para identificar las composiciones. Los colorantes adecuados para su uso en farmacia incluyen normalmente carotinoides, óxidos de hierro o clorofila. Preferentemente, los comprimidos de la invención se marcan usando un código.

Los procedimientos que se pueden usar se conocen en la técnica, por ejemplo, aquellos descritos en L. Lachman et al. The theory and Practice of Industrial Pharmacy, 3ª Ed, 1986, H. Sucker et al, Pharmazeutische Technologie, Thieme, 1991, Hagers Handbuch der pharmazeutischen Praxis, 4ª Ed. (Springer Verlag, 1971) y Remington's Pharmaceutical Sciences, 13ª Ed., (Mack Publ., Co., 1970) o ediciones posteriores.

Las composiciones farmacéuticas de la invención son útiles para las mismas indicaciones que el macróido, 40-O-(2-hidroxi)etil rapamicina. Las composiciones farmacéuticas que comprenden 40-O-(2-hidroxi)etil rapamicina son particularmente útiles para:

a) tratamiento y prevención del rechazo de alo o xeno-trasplantes, de órganos, tejidos o células, por ejemplo, para trasplantes de corazón, pulmón, corazón-pulmón combinado, hígado, riñón, intestino, páncreas, células que producen insulina, piel o trasplantes de córnea. Las composiciones farmacéuticas también se indican para la prevención de la enfermedad de injerto contra huésped, tal como sucede algunas veces después del trasplante de medula ósea;

b) tratamiento y prevención de enfermedades autoinmunes y de afecciones inflamatorias, en particular afecciones inflamatorias con una etiología que incluye un componente autoinmune tal como la artritis (por ejemplo, artritis reumatoide, artritis crónica, progrediente crónico de artritis y artritis deformante) y enfermedades reumáticas. Las enfermedades autoinmunes específicas para las cuales se pueden emplear los compuestos de la invención incluyen trastornos hematológicos autoinmunes (incluyendo por ejemplo, anemia hemolítica, anemia aplásica, anemia pura de glóbulos rojos y trombocitopenia idiopática), lupus eritematosos sistémico, policondritis, esclerodoma, granulomatosis de Wegener, dermatomiositis, hepatitis crónica activa, miastenia grave, psoriasis, síndrome de Steven-Johnson, esprue idiopático, enfermedad autoinmune inflamatoria del intestino (incluyendo por ejemplo, colitis ulcerativa y enfermedad de Crohn) oftalmología endocrina, enfermedad de Graves, sarcoidosis, esclerosis múltiple, cirrosis biliar primaria, diabetes juvenil (diabetes mellitus tipo I), uveitis (anterior y posterior), queratoconjuntivitis seca y queratoconjuntivitis vernal, fibrosis intersticial del pulmón, artritis psoriática, glomerulonefritis (con y sin síndrome nefrótico, por ejemplo, incluyendo síndrome nefrótico idiopático o nefropatía de cambio mínimo) y dermatomiositis juvenil;

c) tratamiento y prevención del asma

d) tratamiento o prevención de rechazo al injerto crónico o restenosis;

e) tratamiento de cáncer, enfermedad de la piel hiperproliferativa y similares;

f) tratamiento de infecciones, por ejemplo infecciones por hongos;

g) tratamiento y prevención de la inflamación, especialmente la que potencia la acción de esteroides.

Las composiciones farmacéuticas de la divulgación, que comprenden 40-O-(2-hidroxi)etil rapamicina, son particularmente útiles, por ejemplo, en el tratamiento de enfermedades de la piel inflamatorias e hiperproliferativas, y de manifestaciones cutáneas de enfermedades mediadas inmunológicamente. Más específicamente, las composiciones de esta invención son útiles como agentes anti-inflamatorios y como inmunosupresores y antiproliferativos, para su uso en la prevención y tratamiento de afecciones inflamatorias y de afecciones que requieren la inmunodepresión, tales como

a) la prevención o el tratamiento de

- rechazo de trasplante de órganos o tejidos, por ejemplo, de corazón, riñón, hígado, medula ósea, y piel,
- enfermedad de injerto contra huésped tal como la que sigue a los injertos de medula ósea,
- enfermedades autoinmunes tales como artritis reumatoide, lupus sistémico eritematoso, tiroiditis de Hashimoto, esclerosis múltiple, miastenia grave, diabetes tipo I y uveítis,
- manifestaciones cutáneas de enfermedades mediadas inmunológicamente;

b) el tratamiento de enfermedades de la piel inflamatorias e hiperproliferativas, tales como psoriasis, dermatitis atópica, dermatitis de contacto y dermatitis eccematosa adicional, dermatitis seborreica, liquen plano, pénfigo, pénfigo buloso, epidermolisis bulosa, urticaria, angioedemas, vasculitis, eritemas, eosinofilia cutáneas, lupus eritematoso y acné; y

c) alopecia areata.

En un aspecto adicional, la presente divulgación proporciona el uso de una composición como se ha definido anteriormente, para su uso como inmunosupresor, por ejemplo en el tratamiento o prevención de una de las enfermedades o trastornos mencionados anteriormente.

Los comprimidos dispersables de esta divulgación, pueden dispersarse antes de la ingestión en, por ejemplo, 20 hasta 50 ml de agua con agitación.

La cantidad exacta de las composiciones a administrarse depende de varios factores, por ejemplo la duración deseada del tratamiento y la velocidad de liberación del macrófido.

Las composiciones mencionadas en este documento exhiben propiedades especialmente ventajosas cuando se administran por vía oral; por ejemplo, en términos de consistencia y nivel alto de biodisponibilidad obtenidos en ensayos de biodisponibilidad convencionales. Estos ensayos se realizan en animales, por ejemplo, ratas o perros, o voluntarios sanos.

Los parámetros farmacocinéticos, por ejemplo, los niveles de absorción y de sangre, también se vuelven sorprendentemente más predecibles, y los problemas en la administración con una absorción errática pueden eliminarse o reducirse. Adicionalmente, las composiciones son eficaces con materiales tensores, por ejemplo, sales biliares, que está presente en el tracto gastrointestinal.

La utilidad de las composiciones farmacéuticas puede observarse en ensayos clínicos convencionales en, por ejemplo, indicaciones conocidas de dosificaciones de agente activo dando niveles sanguíneos equivalentes del agente activo; por ejemplo, usando dosificaciones en el intervalo de 0,01 mg hasta 5 mg/kg de peso corporal por día, por ejemplo, 0,5 hasta 5 mg/kg de peso corporal por día de rapamicina o un derivado de la misma en mamíferos, por ejemplo niños (por ejemplo, menores a 12 años y por ejemplo, de al menos 3 años) o mayores, y en modelos de animal convencionales; o por ejemplo, se usan dosificaciones en el intervalo de 1 mg hasta 1000 mg, por ejemplo, 2,5 hasta 1000 mg, preferentemente 10 hasta 250 mg, por día de una ascomicina para un adulto 75 y en modelos de animal convencionales. El incremento de la biodisponibilidad de la sustancia de fármaco proporcionada por las composiciones, puede observarse en ensayos convencionales con animal y ensayos clínicos.

Lo siguiente es una descripción, únicamente a modo de ejemplo, de la composición farmacéutica de la invención.

Ejemplo 1

Preparación de una dispersión sólida

Se prepara una composición de dispersión sólida (SD) al 2 % que contiene los siguientes ingredientes:

	<u>peso (g)</u>	<u>% en peso</u>
40-O-(2-hidroxi)etil-rapamicina	0,04	2,0
Hidroxitolueno butilado	0,004	0,2
HPMC 3 cps	1,6	80,0
Lactosa, monohidrato (malla 200)	0,356	17,8
Total	2,0	100

La composición se prepara (i) mezclando la 40-O-(2-hidroxi)etil-rapamicina e hidroxitolueno butilado, (ii) disolviendo la mezcla obtenida en (i) en una mezcla de etanol/acetona, (iii) añadiendo la HPMC y la lactosa, (iv) dispersando homogéneamente la mezcla obtenida en la etapa (iii), y (v) retirando los disolventes por evaporación. El residuo resultante se seca, se tamiza y se muele.

Preparación de una composición farmacéutica

Se prepara una composición farmacéutica (que contiene la dispersión sólida descrita anteriormente) que contiene los siguientes ingredientes (en partes por peso):

40-O-(2-hidroxi)etil-rapamicina SD 2 %	5
Crospovidona®	20
Aerosil®	3
Estearato de magnesio	0,5
Lactosa, anhidro	71,5
Total	100

La composición se prepara (i) mezclando la dispersión sólida (SD), lactosa, Crospvidone® y Aerosil®, (ii) tamizando (0,8 mm) y mezclando, (iii) añadiendo el estearato de magnesio tamizado (0,8 mm), y mezclando.

Preparación de un comprimido dispersable

Se obtiene un comprimido dispersable al formar en comprimidos la mezcla obtenida en la etapa (iii). Se comprimen 250 mg de la composición farmacéutica con una prensa de comprimidos rotatorio Fette® PT 2080 usando una fuerza de compresión de 10,5 kN con un troquel de 9 mm y punzones planos convencionales, la dureza del comprimido resultante se evalúa después midiendo la fuerza requerida para aplastar el comprimido usando un dispositivo de ensayo de comprimidos Kraemer 3S. La dureza de los comprimidos elaborados en estas condiciones fue entre 35 y 79 N. El tiempo de disgregación de tales comprimidos fue de 0,4 hasta 1,4 minutos (24 hasta 84 segundos).

Ejemplo 2

Se prepara una composición farmacéutica como se ha descrito anteriormente. Se prepara un comprimido dispersable comprimiendo 100 mg de la formulación farmacéutica con una prensa de comprimidos rotatoria Fette® PT 2080 usando una fuerza de compresión de 7,5 kN con un troquel de 7 mm y punzones planos convencionales. La dureza de los comprimidos elaborados en estas condiciones fue desde 25 hasta 79 N. El tiempo de disgregación de tales comprimidos fue de 1,1 hasta 1,7 minutos (66 hasta 102 segundos).

Los ejemplos anteriores ilustran las composiciones y comprimidos útiles, por ejemplo, en la prevención de rechazo al trasplante o para el tratamiento de una enfermedad autoinmune, en una administración desde 1 hasta 5 dosificaciones unitarias/día a una dosis de entre 0,01 hasta 5 mg/kg de peso corporal por día.

Los ejemplos se describen con particular referencia a la 40-O-(2-hidroxi)etil-rapamicina. Sin embargo, en ejemplos adicionales el método descrito en los ejemplos 1 y 2 se repite excepto que la 40-O-(2-hidroxi)etil-rapamicina se reemplaza por un macrólido alternativo. El macrólido alternativo puede ser cualquier derivado de rapamicina o derivado de ascomicina mencionado anteriormente, por ejemplo FK-506 o 33-epi-cloro-33-desoxi-ascomicina. Los comprimidos que comprenden tales macrólidos alternativos tienen una dureza y tiempo de disgregación que es similar al que se ha dado anteriormente para los comprimidos que contienen el 40-O-(2-hidroxi)etil-rapamicina, y también son útiles como inmunosupresores.

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica en forma de un comprimido dispersable que comprende una dispersión sólida de 40-O-(2-hidroxi)etil-rapamicina, un disgregante y dióxido de silicio coloidal, en donde la composición comprende del 1 hasta el 5 % en peso de dióxido de silicio coloidal.
5
2. Una composición de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el disgregante es glicolato de almidón de sodio o croscarmelosa de sodio.
- 10 3. Una composición de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, en donde 250 mg de la composición, cuando se comprimen usando una fuerza de 8 hasta 11 kN con un troquel de 9 mm y punzones planos convencionales, forma un comprimido que tiene una dureza de 35 hasta 80 N y un tiempo de disgregación de 3 minutos o menos.
- 15 4. Una composición de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, en donde el comprimido tiene un tiempo de disgregación de 90 segundos o menos.
5. Una composición farmacéutica de acuerdo con cualquier reivindicación anterior para su uso como un inmunosupresor.
- 20 6. Un proceso para producir un comprimido dispersable que contiene 40-O-(2-hidroxi)etil-rapamicina, que comprende preparar una dispersión sólida de 40-O-(2-hidroxi)etil-rapamicina, mezclar la dispersión sólida de 40-O-(2-hidroxi)etil-rapamicina con un disgregante y dióxido de silicio coloidal, en donde la composición comprende del 1 hasta el 5 % en peso de dióxido de silicio coloidal para formar una composición farmacéutica y comprimir la composición farmacéutica para formar el comprimido dispersable.
- 25 7. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 6, en el que el disgregante es glicolato de almidón de sodio o croscarmelosa de sodio.