

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 633 496**

51 Int. Cl.:

A61K 9/16 (2006.01)

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 9/28 (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: **19.03.2014** **PCT/IB2014/059965**

87 Fecha y número de publicación internacional: **25.09.2014** **WO14147567**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.03.2014** **E 14717202 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.04.2017** **EP 2976064**

54 Título: **Composiciones farmacéuticas que comprenden everolimus**

30 Prioridad:

19.03.2013 US 201361803300 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la
traducción de la patente:
21.09.2017

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

DIEDERICH, ANKE;
KUNZLER, HANS-ULRICH y
GRANER, OLIVER

74 Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

ES 2 633 496 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 everolimus

Campo de la invención

- 5 La presente invención se refiere a dos nuevas formulaciones farmacéuticas que comprenden 40-O-(2-hidroxi)etil-rapamicina. La presente invención se refiere a un nuevo procedimiento para la preparación de las dos formulaciones de 40-O-(2-hidroxi)etil-rapamicina. Las formulaciones farmacéuticas descritas en la presente memoria son particularmente útiles como un medicamento, especialmente para el tratamiento de una enfermedad tumoral o en la profilaxis del rechazo de órganos.

Descripción de la técnica anterior

- 10 40-O-(2-hidroxi)etil-rapamicina, es un derivado de rapamicina oralmente activo que se describe por ejemplo en el Ejemplo 8 del documento WO94/09010. 40-O-(2-hidroxi)etil-rapamicina ha sido aprobado por primera vez como inmunosupresor en 2003 y está disponible para pacientes ahora en más de 80 países bajo el nombre de Certican © / Zortress ©, por ejemplo para la prevención del rechazo de órganos o bajo el nombre Afinitor © / Votubia © para el tratamiento de enfermedades tumorales. Todos ellos están en forma de formulaciones de liberación inmediata.
- 15 Las formulaciones de 40-O-(2-hidroxi)etil-rapamicina (everolimus, RAD001) y los procedimientos para la preparación de tales formulaciones se describen, por ejemplo, en el documento WO97/03654 relativo a composiciones farmacéuticas orales para rapamicinas, como por ejemplo 40-O-(2-hidroxi)etil-rapamicina, que están en forma de una dispersión sólida. El documento WO03/028705 describe composiciones farmacéuticas orales para rapamicinas, tales como por ejemplo 40-O-(2-hidroxi)etil-rapamicina, que comprende dióxido de silicio coloidal para promover la
- 20 desintegración. El documento WO05/034916 describe inter alia composiciones farmacéuticas para combinaciones de dosis fijas que comprenden ácido micofenólico (incluyendo su sal o un profármaco) y RAD001 que están en forma multiparticulada y en donde las combinaciones de partículas de ingrediente activo están preferiblemente recubiertas entéricamente.

Sumario de la invención

- 25 El objeto de la presente descripción fue proporcionar una formulación farmacéutica mejorada que comprende 40-O-(2-hidroxi)etil-rapamicina. En particular, el objetivo fue proporcionar 40-O-(2-hidroxi)etil-rapamicina en una forma de dosificación sólida oral clínicamente segura debido a la mejora de la estabilidad del fármaco y la biodisponibilidad oral controlada.
- 30 En un aspecto, la presente invención proporciona una formulación farmacéutica que comprende una primera parte y una segunda parte, en la que la primera parte comprende una capa con más del 40% en peso de 40-O-(2-hidroxi)etil-rapamicina y la segunda parte libera más del 85% de 40-O-(2-hidroxi)etil-rapamicina de la segunda parte en menos de 60 minutos.
- En otro aspecto, la presente invención proporciona una formulación farmacéutica que comprende 40-O-(2-hidroxi)etil-rapamicina en una primera capa y un tensioactivo en una segunda capa, en la que la segunda capa está
- 35 por debajo de la primera capa o encerrada por la primera capa.
- En el tercer aspecto, la presente invención proporciona un procedimiento para preparar la formulación de la presente descripción.
- En otro aspecto más, la presente invención proporciona una formulación farmacéutica de acuerdo con los dos aspectos antes mencionados para uso como medicamento.

40 Descripción de la invención, sus ventajas y realizaciones preferidas

Los aspectos, características ventajosas y realizaciones preferidas de la presente invención resumidos en los siguientes artículos, respectivamente solos o en combinación, contribuyen además a resolver el objeto de la invención:

- 45 1. Una formulación farmacéutica que comprende una primera parte y una segunda parte, en la que la primera parte comprende una capa con más del 40% en peso de 40-O-(2-hidroxi)etil-rapamicina y la segunda parte libera más del 85% en peso de 40-O-(2-hidroxi)etil-rapamicina de la segunda parte en menos de 60 minutos.
2. Una formulación farmacéutica según el punto 1, en la que la primera parte comprende una capa con más del 45% en peso, 50% en peso, 60% en peso, 70% en peso, 80% en peso, o 90% en peso de 40-O-(2-hidroxi)etil-rapamicina, preferiblemente más del 60% en peso.
- 50 3. Una formulación farmacéutica según el punto 1 ó 2, en la que la primera parte comprende una capa con entre 50 y 80% en peso de 40-O-(2-hidroxi)etil-rapamicina.

4. Una formulación farmacéutica según uno cualquiera de los puntos 1 ó 3, en la que la primera parte comprende una capa con entre 55 y 70% en peso de 40-O-(2-hidroxi)etil-rapamicina.
5. Una formulación farmacéutica según uno cualquiera de los puntos 1 ó 4, en la que la primera parte comprende una capa con entre 60 y 70% en peso de 40-O-(2-hidroxi)etil-rapamicina.
- 5 6. Una formulación farmacéutica según el punto 1 o 5, en la que la segunda parte libera más de 80% o 90% de 40-O-(2-hidroxi)etil-rapamicina de la segunda parte en menos de 30 minutos, preferiblemente sustancialmente toda la 40-O-(2-hidroxi)etil-rapamicina de la segunda parte en menos de 30 minutos.
7. Una formulación farmacéutica según uno cualquiera de los puntos 1 a 6, en la que la relación en peso de 40-O-(2-hidroxi)etil-rapamicina en la primera y la segunda parte es de 2:5 a 20:1, preferiblemente de 5:1 a 20:1; particularmente es de 8:1 a 12:1, específicamente es de 10: 1.
- 10 8. Una formulación farmacéutica según uno cualquiera de los puntos anteriores, en la que la primera parte y/o la segunda parte está en forma de una minicomprimido, agregado, micropartícula, microcápsula, gránulo, perla, comprimido, una capa de recubrimiento de un minicomprimido recubierto, agregado, micropartícula, microcápsula, gránulo, perla, comprimido, o una capa de un comprimido doble o multicapa.
- 15 9. Una formulación farmacéutica según uno cualquiera de los puntos anteriores, en la que la primera parte está en forma de un recubrimiento y la segunda parte está en forma de un recubrimiento.
10. Una formulación farmacéutica según el punto 9, en la que la primera y la segunda parte están en forma de un recubrimiento de una perla o agregado recubierto.
11. Una formulación farmacéutica según el punto 8, en la que la primera parte está en forma de un agregado o una microcápsula, y la segunda parte está en forma de un minicomprimido o comprimido.
- 20 12. Una formulación farmacéutica según uno cualquiera de los puntos anteriores, en la que la segunda parte comprende una capa con menos del 40% en peso de 40-O-(2-hidroxi)etil-rapamicina, preferiblemente menos del 20% en peso de 40-O-(2-hidroxi)etil-rapamicina.
13. Una formulación farmacéutica según uno cualquiera de los puntos anteriores, en la que la formulación comprende además un tensioactivo.
- 25 14. Una formulación farmacéutica según el punto 13, en la que el tensioactivo está en un recubrimiento, en el que el recubrimiento con el tensioactivo está encerrado al menos por la capa con más del 40% en peso de 40-O-(2-hidroxi)etil-rapamicina.
15. Una formulación farmacéutica que comprende 40-O-(2-hidroxi)etil-rapamicina en una primera capa y un tensioactivo en una segunda capa, en la que la segunda capa está por debajo de la primera capa.
- 30 16. Una formulación farmacéutica que comprende 40-O-(2-hidroxi)etil-rapamicina en una primera capa y un tensioactivo en una segunda capa según el punto 15, en la que la primera y la segunda capa son recubrimientos.
17. Una formulación farmacéutica que comprende 40-O-(2-hidroxi)etil-rapamicina en una primera capa y un tensioactivo en una segunda capa de acuerdo con el punto 15 ó 16, en el que la segunda capa con el tensioactivo está encerrada al menos por la primera capa.
- 35 18. Una formulación farmacéutica que comprende 40-O-(2-hidroxi)etil-rapamicina en una primera capa y un tensioactivo en una segunda capa según uno cualquiera de los puntos 15 a 17, en la que 40-O-(2-hidroxi)etil-rapamicina en la primera capa está en una dispersión sólida y la dispersión sólida comprende de 18 a 50% en peso de 40-O-(2-hidroxi)etil-rapamicina.
- 40 19. Una formulación farmacéutica según uno cualquiera de los puntos anteriores, en la que la formulación comprende un recubrimiento adicional.
20. Una formulación farmacéutica según el punto 19, en la que el recubrimiento es recubrimiento de liberación prolongada o un recubrimiento de protección.
21. Una formulación farmacéutica según el punto 20, en la que el recubrimiento de liberación prolongada comprende polímero con solubilidad en agua independiente del pH.
- 45 22. Una formulación farmacéutica según el punto 21, en la que el polímero es éter de celulosa, polimetacrilato, poli(acetato de vinilo) o una combinación de los mismos.
23. Una formulación farmacéutica según el punto 21 ó 22, en la que el polímero es etilcelulosa.
24. Una formulación farmacéutica según uno cualquiera de los puntos 10 a 20, en la que el recubrimiento comprende además un polímero soluble en agua.
- 50

25. Una formulación farmacéutica según el punto 20, en la que el recubrimiento de protección está encajando la capa que comprende 40-O-(2-hidroxi)etil-rapamicina o está separando la capa que comprende 40-O-(2-hidroxi)etil-rapamicina de la capa adyacente .
- 5 26. Una formulación farmacéutica que comprende 40-O-(2-hidroxi)etil-rapamicina en una primera capa y un tensioactivo en una segunda capa según uno cualquiera de los puntos 15 a 25, en la que la formulación farmacéutica está en forma de un agregado.
27. Una formulación farmacéutica que comprende 40-O-(2-hidroxi)etil-rapamicina en una primera capa y un tensioactivo en una segunda capa según 26, en la que la carga de 40-O-(2-hidroxi)etil-rapamicina está entre 1,4 y 15% en peso, preferiblemente entre 5 y 11% en peso, particularmente entre 7 y 9% en peso.
- 10 28. Una formulación farmacéutica según el punto 20 o 27, en la que el recubrimiento comprende talco y/o hipromelosa, preferiblemente hipromelosa.
29. Una formulación farmacéutica según uno cualquiera de los puntos 13 a 27, en la que el tensioactivo es copolímero o copolímero de bloques de polioxietileno-polioxipropileno, éster de ácido graso y polioxietilensorbitán, éster de ácido graso y polioxietileno, polioxietilenalquiléter, alquilsulfato o sulfonato de sodio, alquilarilsulfonato sódico, éster de ácido succínico y tocoferolpolietilenglicol soluble en agua, éster de ácido graso y poliglicerol, alquilenpolioléter o éster de alquilenpoliol, éster de ácido graso y polietilenglicolglicerilo, estero, glicérido de ácido caprílico-cáprico polioxietilado y transesterificado, éster de ácido graso y azúcar, PEG esteroléter, fosfolípidos, sales de un ácido graso, sulfato o sulfonato de ácido graso, sal amónica de alquilo de cadena media o larga, ácido biliar o sal del mismo, ácido glicólico o una sal, monoéster de polioxietileno de un ácido graso saturado C10 a C22, o una combinación de los mismos.
- 15 30. Una formulación farmacéutica según uno cualquiera de los puntos 13 a 29, en la que el tensioactivo es copolímero o copolímero de bloques de polioxietileno-polioxipropileno o un éster de ácido succínico y tocoferolpolietilenglicol soluble en agua.
31. Una formulación farmacéutica según uno cualquiera de los puntos 13 a 30, en la que el tensioactivo es un éster de ácido succínico de tocoferilpolietilenglicol soluble en agua, preferiblemente succinato de vitamina E y polietilenglicol 1000.
- 25 32. Una formulación farmacéutica según uno cualquiera de los puntos 13 a 30, en la que el tensioactivo es copolímero de polioxietileno-polioxipropileno, preferiblemente poloxámero 188.
33. Una formulación farmacéutica según uno cualquiera de los puntos 13 a 30, en la que el tensioactivo es alquilsulfato de sodio, preferiblemente laurilsulfato de sodio.
- 30 34. Una formulación farmacéutica según uno cualquiera de los puntos 13 a 33, en la que la relación en peso del tensioactivo a 40-O-(2-hidroxi)etil-rapamicina es de 10:1 a 1:200 en peso, preferiblemente es de 1:1 a 1:100 en peso, más preferiblemente de 1:2 a 1:8 en peso, particularmente entre 1:4 y 1:6 en peso.
- 35 35. Una formulación farmacéutica según uno cualquiera de los puntos 1 a 34, en la que la formulación comprende además crospovidona, croscarmelosa sódica o almidón glicolato de sodio.
36. Una formulación farmacéutica según uno cualquiera de los puntos 1 a 35, en la que la formulación comprende crospovidona.
37. Una formulación farmacéutica según uno cualquiera de los puntos 13 a 36, en la que el tensioactivo es succinato de vitamina E y polietilenglicol 1000, poloxámero 188, laurilsulfato sódico, o combinaciones de los mismos.
- 40 38. Una formulación farmacéutica según uno cualquiera de los puntos 13 a 37, en la que la formulación comprende una capa que separa el tensioactivo de la 40-O-(2-hidroxi)etil-rapamicina.
39. Una formulación farmacéutica según uno cualquiera de los puntos 1 a 38, que comprende adicionalmente desecante.
40. Una formulación farmacéutica según uno cualquiera de los puntos 1 a 39, en la que la formulación farmacéutica está en forma de un agregado que comprende un núcleo iniciador con un diámetro entre 100 µm y 1 mm, preferiblemente entre 150 y 500 µm, más preferiblemente entre 250 y 355 µm.
- 45 41. Un envase que comprende al menos una formulación farmacéutica como se define en uno cualquiera de los puntos 1 a 40, en el que dicha al menos una formulación farmacéutica se envasa en un envase sellado contra permeabilidad al vapor y a la humedad.
- 50 42. Un envase que comprende al menos una formulación farmacéutica como se define en uno cualquiera de los puntos 1 a 40 según el punto 41, en el que la formulación farmacéutica está además protegida contra la luz.

43. Un envase según el punto 41 o 42, que es un envase blíster.
44. Un envase según el punto 41 o 42, que es una botella hecha principalmente o completamente de HDPE (polietileno de alta densidad).
- 5 45. Un envase según uno cualquiera de los puntos 41 a 43, en el que la formulación se sella contra la permeación al vapor formando una ampolla de hoja/lámina, preferiblemente una ampolla de aluminio/aluminio, o formando un paquete que comprende una parte base de ampolla y una película de cubierta de aluminio o un material compuesto de aluminio / plástico, y una bandeja de sellado inferior, que está formada a partir de un material laminado de aluminio/material plástico, estando sellada contra la parte posterior de la parte base de ampolla.
- 10 46. Un envase según uno cualquiera de los puntos 41 a 45 que cumplan con los requisitos de la USP 671 de clase más alta.
47. Un procedimiento para preparar una formulación farmacéutica según uno cualquiera de los puntos 1 a 40, en el que 40-O-(2-hidroxi)etil-rapamicina se mezcla con un excipiente farmacéuticamente aceptable y se formula en la formulación farmacéutica.
- 15 48. Un procedimiento para preparar una formulación farmacéutica como se define en uno cualquiera de los puntos 1 a 13 o 15 a 40, en el que se proporciona al menos una capa que comprende más de 40% en peso de 40-O-(2-hidroxi)etil-rapamicina para la primera parte mezclando un excipiente farmacéuticamente aceptable y 40-O-(2-hidroxi)etil-rapamicina, y la segunda parte se prepara mezclando 40-O-(2-hidroxi)etil-rapamicina y excipientes farmacéuticamente aceptables.
- 20 49. Un procedimiento para preparar una formulación farmacéutica como se define en uno cualquiera de los puntos 1 a 13 o 15 a 40, en el que se deposita la capa que comprende más de 40% en peso de 40-O-(2-hidroxi)etil-rapamicina de la primera parte en una forma de un recubrimiento sobre un núcleo y la segunda parte se deposita como un segundo recubrimiento que comprende menos del 40% en peso de 40-O-(2-hidroxi)etil-rapamicina en el primer recubrimiento, opcionalmente con recubrimientos sub – o superiores.
- 25 50. Un procedimiento para preparar una formulación farmacéutica como se define en uno cualquiera de los puntos 15 a 40, en el que se proporciona una segunda capa que comprende un tensioactivo y por encima de la segunda capa, se deposita una primera capa que comprende 40-O-(2-hidroxi)etil-rapamicina, opcionalmente con una capa que separa la primera y la segunda capa.
- 30 51. Un procedimiento para preparar una formulación farmacéutica según uno cualquiera de los puntos 47 a 50, en el que los recubrimientos se depositan sobre un núcleo iniciador con un diámetro entre 100 µm y 1 mm, preferiblemente entre 150 y 500 µm, más preferiblemente entre 250 y 355 µm, para preparar un agregado.
52. Un compuesto según uno cualquiera de los puntos 1 a 40 para su uso como un medicamento.
53. Una formulación farmacéutica según el punto 52 para su uso en el tratamiento de una enfermedad tumoral o en la profilaxis del rechazo de órganos.
- 35 54. Una formulación farmacéutica según uno cualquiera de los puntos 1 a 40, en la que la formulación está libre de Eudragit L.
55. Una formulación farmacéutica que comprende 40-O-(2-hidroxi)etil-rapamicina en una primera capa y un tensioactivo en una segunda capa, en la que la segunda capa está por encima de la primera capa y el tensioactivo no es el poloxámero 188 y TPGS.
- 40 56. Una formulación farmacéutica que comprende 40-O-(2-hidroxi)etil-rapamicina en una primera capa y un tensioactivo en una segunda capa según el punto 55, en la que la primera y la segunda capas son recubrimientos y la segunda capa está encerrando la primera capa.
57. Una formulación farmacéutica que comprende 40-O-(2-hidroxi)etil-rapamicina según el ítem 55, definida adicionalmente según uno cualquiera de los puntos 15 a 40, respectivamente, ya sea solos o en combinación.
- 45 58. Una composición farmacéutica según uno cualquiera de los puntos 15 a 40, en la que la formulación comprende además una parte que libera al menos 85% en peso de 40-O-(2-hidroxi)-etil-rapamicina de esa parte en menos de 60 minutos, preferiblemente menos de 30 minutos.
- 50 De forma similar a la rapamacina, la 40-O-(2-hidroxi)etil-rapamicina es un macrólido de baja solubilidad en agua y baja estabilidad química. Las mezclas de O-(2-hidroxi)etil-rapamicina con muchos excipientes farmacéuticos convencionales pueden conducir a inestabilidad; las desventajas con tales composiciones incluyen velocidades de disolución impredecibles o biodisponibilidad irregular. 40-O-(2-hidroxi)etil-rapamicina también es lábil a la humedad y sensible a la luz y al estrés oxidativo.

Por lo tanto, se requieren mediciones específicas para estabilizar la sustancia fármaco durante el procesamiento y

durante el tiempo de vida útil del producto farmacéutico. Debido a la inestabilidad química y a la baja solubilidad en agua del compuesto, es difícil formularlo en una composición galénica. Por tanto, su utilidad como producto farmacéutico está restringida. Además, la 40-O-(2-hidroxi)etil-rapamicina tiene biodisponibilidad muy baja y variable. Cuando se administra oralmente a seres humanos, la O-(2-hidroxi)etil-rapamicina sólida puede no ser absorbida en cantidad suficiente en el torrente sanguíneo. Se deben aplicar principios de mejora de la solubilidad para asegurar una absorción de fármaco consistente y fiable con baja variabilidad y degradación de O-(2-hidroxi)etil-rapamicina en el tracto gastrointestinal, para optimizar la eficacia del fármaco y para reducir la variabilidad de absorción en y/o entre pacientes.

40-O-(2-hidroxi)etil-rapamicina está disponible en formas de dosificación sólidas para administración oral en forma de comprimidos de liberación inmediata de 0,1 a 10 mg. Sin embargo, todavía hoy es difícil formular 40-O-(2-hidroxi)etil-rapamicina como una forma de dosificación sólida oral que satisface ambos requerimientos de satisfacer la estabilidad del producto fármaco y suficiente biodisponibilidad oral al mismo tiempo.

Sorprendentemente, se encontró que la biodisponibilidad del everolimus puede aumentarse para la forma de dosificación oral sin perjudicar la estabilidad de la forma de dosificación final o del propio ingrediente activo proporcionando una formulación farmacéutica que comprende una primera parte y una segunda parte, en la que la primera parte comprende una capa con una elevada carga de dosificación, es decir, más del 40% en peso de 40-O-(2-hidroxi)etil-rapamicina, y la segunda parte presenta características de liberación inmediata, es decir libera más de 85% de 40-O-(2-hidroxi)etil-rapamicina de la segunda parte en menos de 60 minutos. La alta carga de fármaco por sí misma retarda la liberación de la 40-O-(2-hidroxi)etil-rapamicina y hace que la primera parte libere el fármaco en un perfil de liberación sostenida. Alternativamente, el efecto se puede conseguir proporcionando una formulación farmacéutica que comprende 40-O-(2-hidroxi)etil-rapamicina en una primera capa y un tensioactivo en una segunda capa debajo de la primera. Ambas formulaciones permiten que el porcentaje más alto del ingrediente activo sea absorbido por el cuerpo. Además, las formulaciones diseñadas específicamente reducen la necesidad de excipientes adicionales que causen el deterioro del ingrediente activo 40-O-(2-hidroxi)etil-rapamicina (everolimus), o mantenerlos separados del ingrediente activo. Además, ambas alternativas proporcionan un inicio rápido de la liberación del fármaco.

Se ha encontrado que se puede lograr una liberación sostenida con una alta carga de fármaco en la capa que contiene el ingrediente activo. En este caso, no se necesita un recubrimiento separado de liberación prolongada.

Una carga elevada de fármaco tal como se usa en el presente documento significa que la capa comprende más de 45% en peso, más de 50% en peso, más de 60% en peso, más de 70% en peso, más de 80% en peso, o más de 90% en peso de 40-O-(2-hidroxi)etil-rapamicina. En una realización preferida, la capa comprende más de 80% en peso de 40-O-(2-hidroxi)etil-rapamicina. Una alta carga de fármaco de everolimus poco soluble, preferiblemente en forma amorfa, conduce a un perfil de liberación lenta. La formulación puede así contener menos excipientes farmacéuticos de otros tipos, como por ejemplo cargas, aglutinantes o modificadores de pH y plastificantes en un recubrimiento separado. Esto es particularmente ventajoso ya que debido a la inestabilidad química de everolimus este muestra en general sólo una compatibilidad moderada con cualquier excipiente. La liberación del fármaco puede ser lenta reduciendo la cantidad de los excipientes hidrófilos en la capa de everolimus. Sin embargo, tal como se ha descubierto, el perfil de liberación lenta puede suplementarse ventajosamente con una parte de liberación inmediata para aumentar adicionalmente la biodisponibilidad del fármaco. Por lo tanto, con el fin de aumentar aún más la biodisponibilidad, la parte con la alta carga de fármaco se complementa con una parte de formulación que también contiene 40-O-(2-hidroxi)etil-rapamicina, pero libera el fármaco con el perfil de liberación inmediata. De esta manera, la formulación muestra un inicio relativamente rápido de la liberación del fármaco y es capaz de mantener la liberación durante un tiempo prolongado. La relación en peso de 40-O-(2-hidroxi)etil-rapamicina en la primera y la segunda parte, es decir en la capa de alta carga de fármaco y la parte de liberación inmediata es de 2:5 a 20:1, preferiblemente de 5:1 a 20:1. La relación en peso también puede ser de 8:1 a 12:1, o específicamente es de 10:1. Esto logra que el fármaco no se pierda en la explosión inicial debido a su inestabilidad y proporcione suficiente fármaco para mantener un perfil de liberación bien equilibrado. Se ha encontrado que una formulación farmacéutica con una primera parte y una segunda parte, en la que la primera parte que comprende una alta carga de fármaco se combina con una segunda parte de liberación rápida, proporciona un equilibrio inesperado entre estabilidad y biodisponibilidad ventajosa.

El término "liberación inmediata" tal como se usa en la presente memoria se refiere a una formulación farmacéutica que libera 85% de la sustancia fármaco activa en menos de 60 minutos de acuerdo con la definición de "Guidance for Industry: "Dissolution Testing of Immediate Release Solid Oral Dosage Forms" (FDA CDER, 1997). Específicamente, el término "liberación inmediata" significa la liberación de más del 80% o 90% de everolimus de la formulación en el tiempo de 30 minutos. Por ejemplo, la liberación puede medirse en un ensayo de disolución, donde un recipiente de disolución se llena con 900 ml de tampón de fosfato pH 6,8 que contiene dodecilsulfato de sodio al 0,2% en peso a 37° C y la disolución se lleva a cabo usando un procedimiento de paletas a 75 rpm de acuerdo con la USP según la monografía 711 de ensayo la USP y Ph. Eur. testing monograph 2.9.3. respectivamente. Alternativamente, la liberación se puede medir en un ensayo de disolución, en el que un recipiente de disolución se llena con 900 ml de tampón de fosfato pH 4,5 a 37° C o 900 ml de tampón fosfato pH 6,8 que contiene 0,06% en peso de dodecilsulfato de sodio a 37° C, en ambos casos se realizaron usando un procedimiento de paletas a 75 rpm según USP <711>, y Ph. Eur. 2.9.3. respectivamente. La liberación se puede detectar, por ejemplo, con un

- fotómetro UV o con HPLC. El término "liberación prolongada" puede usarse indistintamente con los términos "liberación sostenida" o "liberación alargada". El término "liberación prolongada" se refiere a una formulación farmacéutica que no libera sustancia fármaco activa inmediatamente después de la dosificación oral, sino a lo largo de una extensión de acuerdo con la definición en las farmacopeas Ph. Eur. (7ª edición) monografía para comprimidos y cápsulas y el capítulo general <1151> de USP para formas de dosificación farmacéuticas. La liberación también se puede determinar mediante el ensayo de disolución antes mencionado.
- En una realización específica, la liberación prolongada de acuerdo con la presente descripción denota típicamente la liberación de 40-O-(2-hidroxi)etil-rapamicina en el ensayo de liberación in vitro de acuerdo con las siguientes especificaciones de liberación:
- 0,5 h: <45%, o <40, preferiblemente: < 30%
- 1h: 20-80%, preferiblemente: 30-60%
- 2h: > 50%, o > 70%, preferiblemente: > 75%
- 3h: > 60%, o > 65%, preferiblemente: > 85%, en particular > 90%.
- En una realización, en la que la liberación se mide en un ensayo de disolución con 900 ml de tampón de fosfato a pH 4,5 a 37°C como se ha descrito anteriormente, una formulación farmacéutica de acuerdo con la presente descripción puede presentar disolución de acuerdo con las siguientes especificaciones de liberación:
- 0,5 h: <10%, preferiblemente <6%
- 1 h: <12%, preferiblemente <8%
- 2 h: <14%, preferiblemente <12%
- 3 h: <16%, preferiblemente <14%, particularmente si la formulación comprende un recubrimiento de liberación prolongada como se define en la presente memoria; o
- 0,5 h: <20%, preferiblemente <15%
- 1 h: <30%, preferiblemente <20%
- 2 h: <40%, preferiblemente <30%
- 3 h: <50%, preferiblemente <40%, particularmente si la formulación sólo comprende un recubrimiento protector y no tiene recubrimiento de liberación prolongada.
- En otra realización, en la que la liberación se mide en un ensayo de disolución con 900 ml de tampón de fosfato a pH 6,8 que contiene 0,06% en peso de dodecilsulfato sódico a 37°C como se ha descrito anteriormente, una formulación farmacéutica de acuerdo con la presente descripción puede presentar disolución según las siguientes especificaciones de liberación:
- 0,5 h: <40% o <30%, preferiblemente <20%
- 1 h: > 10% o > 15%, preferiblemente > 20%; 20-60%, más preferiblemente 20-40%
- 2 h: 30-80%, preferiblemente 40-80%
- 3 h: > 60%, preferiblemente > 70%, en particular si la formulación comprende un recubrimiento de liberación prolongada como se define en la presente memoria; o
- 0,5 h: > 50% o > 60%, preferiblemente > 65%
- 1 h: > 80% o > 90%, preferiblemente > 95%, particularmente si la formulación sólo comprende un recubrimiento protector y no tiene recubrimiento de liberación prolongada.
- La parte alta de carga de fármaco de la formulación, o una formulación farmacéutica que comprende 40-O-(2-hidroxi)etil-rapamicina en una primera capa y un tensioactivo en una segunda capa, en la que la segunda capa está por debajo de la primera capa, con el recubrimiento de liberación prolongada de acuerdo con la presente descripción normalmente libera 50% de la 40-O-(2-hidroxi)etil-rapamicina no antes de 45, 60, 75, 90, 105 min o 120 min en dicho ensayo de disolución in vitro .
- La formulación con una alta carga de fármaco en la capa también puede contener un tensioactivo. Puede añadirse a cualquier capa, preferiblemente a la capa diferente de la que contiene el ingrediente activo. Sin embargo, según sea el caso, un tensioactivo especialmente seleccionado, como por ejemplo el succinato de polietilenglicol 1000 (TPGS) y vitamina E, puede proteger el ingrediente activo. Por lo tanto, las realizaciones con el tensioactivo en la capa que

contiene el ingrediente activo también se engloban aquí. Las capas pueden estar en forma de recubrimiento. La capa con el tensioactivo puede estar por debajo de la capa que contiene el ingrediente activo. En el caso de que las capas tomen la forma de un recubrimiento, el recubrimiento que comprende el tensioactivo puede encerrarse al menos por un recubrimiento que comprende everolimus. Además, se pueden aplicar otros recubrimientos como por ejemplo recubrimiento de liberación prolongada o recubrimiento protector sobre el mismo.

Como solución alternativa para tratar la biodisponibilidad pobre y la naturaleza química sensible del fármaco, se proporciona una formulación farmacéutica que comprende 40-O-(2-hidroxi)etil-rapamicina en una primera capa y un tensioactivo en una segunda capa, en donde la segunda capa está por debajo de la primera capa. La velocidad de liberación del ingrediente activo de la formulación se modula en presencia de los tensioactivos, por ejemplo, afectando a la velocidad de captación de agua en las capas que contienen el tensioactivo y conduce de este modo a la desintegración de la formulación o solubilización del ingrediente activo. El tensioactivo puede además movilizar y estabilizar la sustancia activa. Además, el tensioactivo en la capa diferente de la capa de ingrediente activo facilita la disolución del everolimus y permite características de liberación ventajosas de la formulación. Al mismo tiempo, minimiza el efecto del tensioactivo sobre la estabilidad del everolimus. Este último se puede protegerse adicionalmente aplicando una capa intermitente entre la capa de tensioactivo y la capa que comprende el ingrediente activo. En una realización, la primera capa y la segunda capa están en forma de recubrimiento. El agente tensioactivo se puede colocar en un recubrimiento bajo el recubrimiento con everolimus. En tal caso, el recubrimiento que comprende tensioactivo puede encerrarse al menos por el recubrimiento con everolimus. Se pueden depositar recubrimientos adicionales sobre el recubrimiento que comprende tensioactivo. Por ejemplo, capas protectoras o capas de liberación sostenida como se definen aquí pueden presentar capas adicionales de la formulación farmacéutica.

Puede haber una capa adicional entre la primera y la segunda capa que las separa y protege el everolimus del tensioactivo u otros excipientes en la capa de tensioactivo. Esta separación impide un contacto íntimo del tensioactivo con el ingrediente activo. El tensioactivo o la capa que contiene un agente humectante puede comprender además formadores de matriz, típicamente polímeros formadores de matriz, y puede contener excipientes adicionales, tales como cargas, por ejemplo lactosa, manitol, maltodextrina, almidón pregelatinizado, fosfato de calcio o celulosa microcristalina y desintegrantes, almidón, croscamelosa, glicolato de almidón sódico o crospovidona, antioxidantes, por ejemplo, butilhidroxianisol, butilhidroxitolueno, palmitato de ascorbilo, tocoferol y agentes mejoradores del proceso, tales como lubricantes y lubricantes, por ejemplo dióxido de silicio coloidal, talco, monoestearato de glicerilo, estearato de magnesio, estearato de calcio, o estearilfumarato de sodio. Los polímeros formadores de matriz adecuados usados para matrices vehículo de disolución o disgregación rápida son conocidos en la técnica incluyendo por ejemplo celulosa o almidón, por ejemplo celulosa microcristalina ("MCC"), por ejemplo Avicel PH 101 (FMC BioPolymer), goma arábiga, alginato sódico, gelatina, almidón, almidón pregelatinizado, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa ("HPMC"), hidroxipropilcelulosa, hidroxietilcelulosa, polietilenglicol o polivinilpirrolidona ("PVP"), carragenano, tal como Gelcarin GP 812 o combinaciones de los mismos. Los mismos excipientes también se pueden usar para preparar la capa con la alta carga de fármaco de las realizaciones antes mencionadas.

El término "tensioactivo" se puede usar indistintamente con un "agente humectante" o "detergente" y tal como se usa en la presente memoria significa un tensioactivo no iónico, iónico, aniónico, catiónico o anfótero, particularmente un tensioactivo no iónico, iónico, aniónico o anfótero. Ejemplos de tensioactivos / agentes humectantes adecuados incluyen copolímeros y copolímeros de bloques de polioxietileno-polioxipropileno conocidos, por ejemplo, bajo las marcas Pluronic o Poloxámer (por ejemplo, poloxámero 188 (Pluronic F68), polioxietileno, ésteres de ácido graso y sorbitán incluyendo ésteres de mono y tri-laurilo, palmitilo, estearilo y oleílico del tipo conocido bajo el nombre comercial de Tween, ésteres de ácidos grasos y polioxietileno que incluyen ésteres de ácido esteárico y polioxietileno del tipo conocido bajo el nombre comercial Myrj, polioxietilentalquiléteres conocidos bajo la marca comercial Brij, alquilsulfatos de sodio como laurilsulfato de sodio (SDS) y sulfonatos, y alquilarilsulfonatos de sodio, ésteres de ácido succínico y tocoferilpolietilenglicol (TPGS), ésteres de ácidos grasos y poliglicerol, éteres o ésteres de alquilenpoliol, ésteres de ácidos grasos y polietilenglicolglicerilo, esteroides y derivados de los mismos, glicéridos de ácido caprílico-cáprico transesterificados, polioxietilados, ésteres de ácidos grasos y azúcares, éteres de esteroides y PEG, fosfolípidos, sales de ácidos grasos, sulfatos y sulfonatos de ácidos grasos, sales de ácidos grasos, sulfatos y sulfonatos de ácidos grasos, sales amónicas de alquilo de cadena media o larga, por ejemplo C6-C18, ácido biliar o sal del mismo; por ejemplo, ácido cólico, ácido glicólico o una sal, por ejemplo colato de sodio y monoésteres de polioxietileno de un ácido graso saturado de C10 a C22.

En una realización preferida, el tensioactivo es copolímero o copolímero de bloques de polioxietileno-polioxipropileno, o un éster de ácido succínico y tocoferilpolietilenglicol soluble en agua, más preferiblemente es un éster de ácido succínico y tocoferilpolietilenglicol soluble en agua, particularmente es preferiblemente succinato de polietilenglicol 1000 (TPGS) y vitamina E. Particularmente TPGS muestra un sorprendente poder para proteger everolimus incluso en presencia de agua. Por lo tanto, es particularmente beneficioso para la estabilidad del everolimus. En otra realización, el tensioactivo en la presente formulación farmacéutica es copolímero de polioxietileno-polioxipropileno, preferiblemente poloxámero 188. En otra realización más, la formulación farmacéutica de acuerdo con la presente descripción comprende el tensioactivo alquilsulfato de sodio, preferiblemente laurilsulfato de sodio.

El tensioactivo o agente humectante está presente en una formulación en una relación de 40-O-(2-hidroxi)etil-rapamicina de 10:1 a 1:200 en peso. En una realización más preferida, la relación de tensioactivo a 40-O-(2-hidroxi)etil-rapamicina es de 1:1 a 1:100 en peso. En otra realización, la relación de tensioactivo a 40-O-(2-hidroxi)etil-rapamicina puede ser de 1:2 a 1:8 en peso, particularmente entre 1:4 a 1:6 en peso.

En una realización especial se proporciona una formulación farmacéutica que comprende 40-O-(2-hidroxi)etil-rapamicina en una primera capa y un tensioactivo en una segunda capa, en la que la segunda capa está por encima de la primera capa. En este caso, el tensioactivo no es poloxámero 188 y TPGS. El tensioactivo o agente humectante en una segunda capa puede formar una capa de protección que separa la capa que contiene el ingrediente activo del recubrimiento que cubre la formulación. El recubrimiento que cubre la formulación puede ser un recubrimiento de liberación prolongada.

Las formulaciones farmacéuticas de la presente descripción satisfacen los requisitos de estabilidad del producto y tienen propiedades farmacocinéticas favorables sobre los comprimidos de liberación inmediata actualmente disponibles, tales como concentraciones de pico en plasma medias reducidas, variabilidad inter e intra-paciente reducida en la extensión de la absorción del fármaco y en concentración pico en plasma, relación C_{max}/C_{min} reducida y efectos alimenticios reducidos. La formulación sólida mejorada de la presente invención permite un ajuste de dosis más preciso y reduce la frecuencia de acontecimientos adversos tales como por ejemplo estomatitis, proporcionando así a los pacientes tratamientos más seguros para la 40-O-(2-hidroxi)etil-rapamicina.

La formulación farmacéutica de la presente invención puede estar en forma de un minicomprimido, agregado, micropartícula, microcápsula, gránulo, perla, comprimido o un comprimido doble o multicapa. En una realización preferida, la primera parte de la formulación con una primera parte que contiene una alta carga de fármaco y una segunda parte de liberación inmediata está en forma de un minicomprimido, agregado, micropartícula, microcápsula, gránulo, perla, comprimido o una capa de un comprimido doble o multicapa. La forma de dosificación final también puede prepararse teniendo la primera parte en forma de un agregado o una microcápsula, y la segunda parte en forma de un minicomprimido o comprimido. Ambas partes pueden tomar una forma de una capa en una formulación farmacéutica multirecubierta, por ejemplo una perla recubierta, un agregado recubierto o una microcápsula recubierta. En este caso, la capa con la alta carga de fármaco, es decir, una capa con más del 40% en peso de ingrediente activo sería un primer recubrimiento. Esto podría recubrirse entonces con un segundo recubrimiento, que presenta características de liberación inmediata. Por ejemplo, se puede conseguir la liberación inmediata preparando un recubrimiento que comprende menos del 40% en peso de everolimus, preferiblemente menos del 20% en peso. En una realización específica, la formulación comprendería al menos un núcleo de doble capa, en el que una capa comprende más de 40% en peso de everolimus, preferiblemente entre 50% en peso y 85% en peso, más de 50% en peso, 60% en peso y la segunda capa comprende menos del 40% en peso de everolimus, preferiblemente menos del 20%.

Ambas alternativas de la presente descripción, particularmente la formulación farmacéutica que comprende 40-O-(2-hidroxi)etil-rapamicina en una primera capa y un tensioactivo en una segunda capa, en la que la segunda capa está por debajo de la primera capa, también pueden estar en una forma de un sistema multiparticulado.

En una realización de la presente descripción, la formulación farmacéutica tiene capas y recubrimientos funcionales adicionales. Incluso la formulación que contiene una alta capa de fármaco puede recubrirse o contener recubrimientos funcionales adicionales. Un recubrimiento posible puede ser, por ejemplo, recubrimiento de liberación prolongada o un recubrimiento de protección. Además de la alta carga de fármaco, se puede preparar una formulación para permitir la liberación de 40-O-(2-hidroxi)etil-rapamicina durante un período prolongado de tiempo, por ejemplo sobre al menos 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 horas usando excipientes farmacéuticamente aceptables, o preparando una matriz o un recubrimiento que permita una liberación prolongada.

40-O-(2-hidroxi)etil-rapamicina en una formulación farmacéutica puede formularse en una matriz vehículo que comprende formadores de matriz, típicamente polímeros formadores de matriz, y puede contener excipientes adicionales, tales como cargas, por ejemplo lactosa, manitol, maltodextrina, almidón pregelatinizado, fosfato de calcio o celulosa microcristina, y disgregantes, por ejemplo almidón de maíz, croscamelosa, glicolato de almidón sódico o crospovidona, antioxidantes, por ejemplo, butilhidroxianisol, butilhidroxitolueno, palmitato de ascorbilo y agentes mejoradores del proceso, tales como lubricantes y lubricantes, por ejemplo, dióxido de silicio coloidal, talco, monoestearato de glicerilo, estearato de magnesio, estearato de calcio o estearilfumarato sódico. El término «formador de matriz» se refiere típicamente a un material farmacéuticamente inerte que proporciona estabilidad física, tal como, por ejemplo, estabilidad mecánica o de unión.

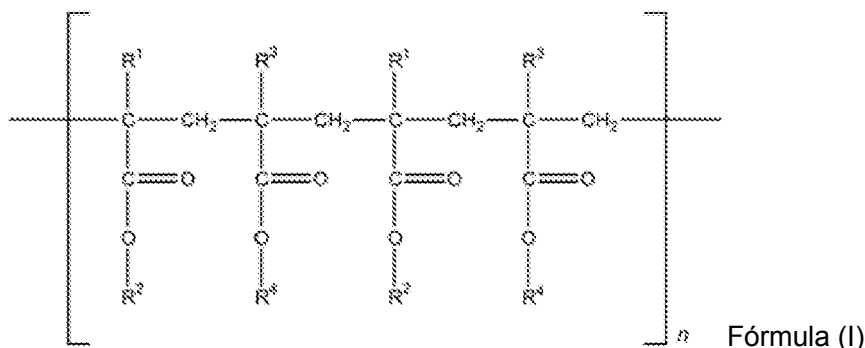
Los polímeros formadores de matriz adecuados usados para la matriz vehículo son conocidos en la técnica y pueden incluir, por ejemplo, celulosa o almidón, por ejemplo celulosa microcristalina ("MCC"), por ejemplo Avicel PH 101 (FMC BioPolymer), goma arábiga, alginato de sodio, gelatina, almidón, almidón pregelatinizado, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa ("HPMC"), hidroxipropilcelulosa, hidroxietilcelulosa, polietilenglicol o polivinilpirrolidona ("PVP") carragenano, tales como Gelcarin GP 812 o combinaciones de los mismos. Otros excipientes formadores de matriz adecuados para la matriz vehículo, que pueden proporcionar adicionalmente propiedades de liberación prolongada, son conocidos en la técnica e incluyen por ejemplo goma arábiga, alginato sódico, gelatina, carboximetilcelulosa sódica (o "CMC sódico"), metilcelulosa, etilcelulosa y acetato de celulosa o poliacrilatos, or

ejemplo copolímeros de metacrilato de amonio (Eudragit RS / RL), hidroxipropilmetilcelulosa ("HPMC"), hidroxipropilcelulosa, hidroxietilcelulosa, poli(acetato de vinilo), polietilenglicol o polivinilpirrolidona ("PVP"), por ejemplo carragenano, tal como Gelcarin GP 812, monoestearato de glicerilo, alcohol estearílico, ácido esteárico, behenato de glicerilo, succinato de polietilenglicol y vitamina E, o combinaciones de los mismos.

- 5 El polímero de recubrimiento puede ser cualquier polímero usado en el campo para recubrir las formulaciones farmacéuticas, como por ejemplo hidroxipropilmetilcelulosa. Puede ser un polímero soluble en agua. En una realización, el recubrimiento se forma con un polímero que muestra solubilidad en agua independiente del pH. También puede ser polímero insoluble en agua o no disgregante. El recubrimiento, particularmente el recubrimiento de liberación prolongado, puede contener también excipientes solubles en agua, plastificantes y agentes potenciadores del procesamiento, tales como lubricantes y agentes antiadherentes. El recubrimiento, por ejemplo, el recubrimiento de liberación prolongada, tiene típicamente un espesor de recubrimiento en el intervalo de 10 a 100µm, preferiblemente de 10 a 50 µm (evaluado por espectroscopia RAMAN confocal).

- Los polímeros que forman un recubrimiento de liberación prolongada adecuados que permiten la liberación controlada por difusión son conocidos en la técnica e incluyen por ejemplo un éter de celulosa, polimetacrilato, poli(acetato de vinilo) o una combinación de los mismos. Los polímeros pueden ser etilcelulosa y acetato de celulosa o poliácridatos, por ejemplo copolímeros de metacrilato de amonio (Eudragit RS / RL), poli(acetato de vinilo) o combinaciones de los mismos. En una realización preferida, el polímero formador de recubrimiento de liberación prolongada es etilcelulosa o acetato de celulosa o poliácridatos, por ejemplo, copolímero metacrilato de amonio Tipo A (Eudragit RS) o copolímero metacrilato de amonio Tipo B (Eudragit RL) o combinaciones de los mismos. La más preferida es la etilcelulosa. El mecanismo de liberación proporcionado por la etilcelulosa se basa en un hinchamiento independiente del pH. Además, el recubrimiento de liberación prolongada puede incluir plastificantes, tal como triacetina, citrato de trietilo, sebacato de dibutilo, sebacato de dietilo, polietilenglicol 3000, 4000 ó 6000, citrato de acetiltriethyl, citrato de acetiltributilo o ftalato de dietilo, y/o agentes antiadherentes tales como Siloide 244 FP, talco, monoestearato de glicerilo o dióxido de titanio. La cantidad de plastificante está típicamente entre 5 a 40%, preferiblemente de 10 a 25%, con respecto a la cantidad de polímero de liberación prolongada. En una realización preferida, la composición está libre de citrato de trietilo o Eudragit L, ya que ambos alteran la estabilidad del everolimus. El ingrediente activo es particularmente no compatible con los dos excipientes.

Los polimetacrilatos tienen la siguiente estructura de fórmula (I):



- 30 En el que para Eudragit E, R^1 , R^3 is CH_3 , R^2 is $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, R^4 es CH_3 , C_4H_9 ;
 Para Eudragit L y Eudragit S, R^1 , R^3 is CH_3 , R^2 is H, R^4 es CH_3 ;
 Para Eudragit FS, R^1 es H, R^2 is H, CH_3 , R^3 es CH_3 , R^4 es CH_3 ;
 Para Eudragit RL y Eudragit RS R^1 es H, CH_3 , R^2 is CH_3 , C_2H_5 , R^3 es CH_3 , R^4 es $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_3^+ \text{Cr}^-$;
 Para Eudragit NE 30 D y Eudragit NE 40 D R^1 , R^3 es H, CH_3 , R^2 , R^4 es CH_3 , C_2H_5
- 35 En el recubrimiento de liberación prolongada, de acuerdo con una realización preferida de la presente invención, se pueden añadir excipientes solubles en agua o gelificantes. Preferiblemente, el excipiente es excipiente fácilmente soluble en agua. Esto permite que el excipiente facilite la disolución introduciendo poros en el recubrimiento y eventualmente aumentando la permeabilidad del recubrimiento.
- Los compuestos solubles en agua adecuados para este propósito son conocidos en la técnica. Por ejemplo, son hidroxipropilcelulosa (HPC (por ejemplo, Klucel™ EF, EXF, LF) o hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC, por ejemplo Methocel™ E3/E5, Pharmacoat 603™), polietilenglicol (por ejemplo Macrogol 1500, 3500, 4000, 6000), poloxámero 188 (Pluronic F68™) o povidona (PVP, por ejemplo Kollidon K25/K30), un sacárido, por ejemplo un monosacárido, tal como dextrosa, manosa, fructosa, un disacárido, tal como sacarosa o glucodifrutosa o combinaciones de los mismos. Preferiblemente, el formador de poros es hidroxipropilcelulosa (HPC (por ejemplo, Klucel™ EF, EXF, LF), o hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC, por ejemplo Methocel™ E3/E5, Pharmacoat 603™), polietilenglicol (por ejemplo,

Macrogol 1500, 3500, 4000, 6000), copolímero de polioxietileno-polioxipropileno (por ejemplo, poloxámero 188) o povidona (PVP, por ejemplo Kollidon K25 / K30) o combinaciones de los mismos. Las cantidades adecuadas de formadores de poros incluidas en el recubrimiento son iguales a las proporciones de polímero de recubrimiento para formador de poros, por ejemplo de 100:20 a 100:50, o de 100:20 a 100:100, preferiblemente proporciones de 100:35 a 100:45, particularmente proporciones de 100:35 a 100:50 con relación a la cantidad de polímero formador de recubrimiento. Son posibles relaciones adicionales del polímero de recubrimiento y del formador de poros. Por ejemplo, se puede usar un polímero de recubrimiento y un formador de poros en una relación de polímero de recubrimiento a formador de poros, por ejemplo de 100:40 a 100:80, o de, por ejemplo, de 100:50 a 100:70, específicamente proporciones de 100:70 ó 100:55. Las cantidades adecuadas de los polímeros formadores de recubrimiento incluidos son iguales a porcentajes de aumento del peso del polímero de, por ejemplo, 4% a 15%, 5% a 15%, preferiblemente de 5% a 12%, más preferiblemente de 6% a 12% en peso del peso total de la formulación farmacéutica. Se puede conseguir una ganancia de peso de aproximadamente el 20% del peso total de una formulación farmacéutica cuando se aplica el recubrimiento de liberación prolongada a la formulación.

El excipiente para preparar la formulación que contiene el ingrediente activo puede ser también alginato de sodio, ácidos poliacrílicos (o "carbómeros"), carboximetilcelulosa sódica (o "CMC sódico"), metilcelulosa, etilcelulosa y acetato o poliacrilatos de celulosa, por ejemplo copolímeros de metacrilato de amonio (por ejemplo, Eudragit RS/RL), hidroxipropil metilcelulosa ("HPMC") de diferentes grados de viscosidad (es decir, longitudes de cadena polimérica promedio) y combinaciones de los mismos, por ejemplo, Methocel™ de calidad CRs, hidroxipropilcelulosa, por ejemplo Klucel™ HF/MF, polioxietileno, por ejemplo Polyox™ o polivinilpirrolidona ("PVP"), por ejemplo, PVP K60, K90, carragenano, tal como Viscarin™ GP-209/GP-379, o combinaciones de los mismos. Estos excipientes tienen la tendencia de regular adicionalmente la disolución por difusión. La adaptación específica de la combinación de los excipientes puede permitir ajustar la velocidad de disolución del ingrediente activo según necesidad.

Alternativamente, la matriz de liberación prolongada no disgregante se forma con excipientes, que permiten la liberación del ingrediente activo mediante una erosión controlada. Las matrices controladas por erosión pueden contener formadores de matriz lipófilos, y también otros excipientes, tales como cargas, disgregantes y agentes mejoradores del proceso, tales como lubricantes y agentes de deslizamiento. Los excipientes lipófilos que forman la matriz relacionados con este tipo de matriz incluyen excipientes lipófilos, tales como monoestearato de glicerilo, por ejemplo Cutina GMS o Cutina RH, behenato de glicerilo, por ejemplo, Compritol 888 ATO, alcohol estearílico, ácido esteárico, grasa de hart, por ejemplo Gelucire™ o succinato de polietilenglicol y vitamina E, por ejemplo Speziol TPGS o combinaciones de los mismos.

Los ligantes, cargas o excipientes adicionales adecuados incluyen, por ejemplo, manitol, almidón pregelatinizado, celulosa microcristalina, lactosa, fosfato de calcio, talco, dióxido de titanio, citrato de trietilo, Aerosil, antioxidantes tales como, por ejemplo, BHT, desecantes y disgregantes tales como, por ejemplo, crospovidona o glicolato sódico de almidón, almidón o croscarmelosa.

De acuerdo con un aspecto adicional de la presente invención, la presente invención contiene excipientes fuertemente higroscópicos, que son capaces de unir la humedad del agua encerrada en la formulación que funciona como un desecante interno. Pueden usarse adsorbentes tales como, por ejemplo, crospovidona, croscarmelosa sódica, glicolato sódico de almidón o almidón.

En una realización preferida se proporcionan procedimientos para estabilizar 40-O-(2-hidroxi)etil-rapamicina usando crospovidona. La crospovidona es conocida y ampliamente usada como disgregante de comprimidos. Se ha encontrado sorprendentemente de acuerdo con la presente invención que la crospovidona protege la 40-O-(2-hidroxi)etil-rapamicina de la degradación inducida por la humedad. Por lo tanto, la presente invención proporciona un procedimiento para reducir o prevenir la degradación inducida por humedad de 40-O-(2-hidroxi)etil-rapamicina usando 2% a 25% de crospovidona. La crospovidona forma parte de las mezclas en polvo usadas para la extrusión en húmedo y en fusión, se añaden directamente a las multipartículas en una bolsa o en un procedimiento de rellenado de cápsulas parte de la mezcla en polvo para comprimir los minicomprimidos, parte de la mezcla en polvo para comprimir las multipartículas. En una realización relacionada, la presente invención proporciona el uso de crospovidona como desecante interno para formulaciones farmacéuticas que comprenden 40-O-(2-hidroxi)etil-rapamicina.

En un aspecto, la presente invención proporciona partículas que contienen O-(2-hidroxi)etil-rapamicina (0,1 a 0,5 mm), perlas, gránulos (0,2 a 2 mm) o mini-comprimidos (1,5 a 3 mm), con un bajo contenido de humedad de agua menor que 5% en peso en total o incluso más preferido con menos de 3% en peso o menos de 2,5% en peso en total.

En otro aspecto, la formulación farmacéutica de la presente descripción contiene excipientes fuertemente higroscópicos que son capaces de unir la humedad del agua encerrada en la formulación que funciona como un desecante interno. Pueden usarse adsorbentes tales como, por ejemplo, crospovidona, croscarmelosa sódica, glicolato sódico de almidón, almidón, preferiblemente crospovidona, croscarmelosa sódica, glicolato de sodio y de almidón. Los excipientes que reducen la actividad del agua en la formulación final son especialmente beneficiosos ya que reducen la velocidad de hidrólisis del everolimus al mínimo. En una realización separada se utiliza crospovidona, ya que estabiliza adicionalmente la formulación.

Dichos polímeros de recubrimiento u otros excipientes mencionados en la presente memoria pueden usarse para preparar una capa con la alta carga de fármaco, la parte de liberación inmediata, la formulación farmacéutica que comprende 40-O-(2-hidroxi)etil-rapamicina en una primera capa y un tensioactivo en una segunda capa, en la que la segunda capa está por debajo de la primera capa, o la formulación farmacéutica que comprende 40-O-(2-hidroxi)etil-rapamicina en una primera capa y un tensioactivo en una segunda capa, en la que la segunda capa está por encima de la primera capa y el tensioactivo no es poloxámero 188 y el TPGS. Se pueden usar técnicas de formulación convencionales para preparar las realizaciones de la presente descripción y usarlas por separado o combinadas en una única formulación. Como ejemplo, la parte con la capa de alta carga de fármaco puede estar en forma de perlas recubiertas, en las que la capa contiene al menos 40% en peso del ingrediente activo. Las perlas recubiertas se pueden llenar en una cápsula junto con una parte de liberación inmediata que puede estar en forma de perlas recubiertas por sí misma, pero también puede estar en forma de un minicomprimido o un comprimido. De forma alternativa, la parte de alta carga de fármaco y la parte de liberación inmediata se pueden preparar en forma de dos recubrimientos de las mismas perlas recubiertas, que pueden rellenarse en una cápsula. La combinación de un comprimido de alta carga de fármaco alta y de liberación inmediata se contempla también en la presente descripción. Se puede preparar otra variante de una formulación farmacéutica, en la que la parte con la capa de alta carga de fármaco y una parte de liberación inmediata son dos capas de un comprimido doble o multicapa. Otra variante de la formulación de la presente descripción es tener la parte de alta carga de fármaco y una parte de liberación inmediata como dos capas de la misma formulación, por ejemplo un gránulo, perla, gránulo, microcápsula, comprimido o similar. De la misma manera, puede prepararse la composición farmacéutica con un tensioactivo en una capa por debajo de la capa que contiene el ingrediente activo. Puede ser una formulación multiparticulada de múltiples capas o tomar la forma de una formulación de una sola unidad de múltiples capas, como por ejemplo un comprimido multicapa.

La presente descripción proporciona también dos realizaciones especiales. Una es una formulación farmacéutica como se ha expuesto anteriormente, en la que la formulación, si está libre de citrato de trietilo y/o Eudragit L, está particularmente libre de Eudragit L. El everolimus es altamente sensible a la degradación química y extremadamente difícil de manipular cuando se mezcla con otros excipientes. En una mezcla binaria es sólo moderadamente compatible con excipientes usuales, pero es particularmente no compatible con citrato de trietilo o Eudragit L. Ambos excipientes provocan una disminución instantánea del contenido de ingrediente activo si están presentes en la formulación y en contacto íntimo con el ingrediente activo.

La otra realización especial es una formulación farmacéutica que comprende 40-O-(2-hidroxi)etil-rapamicina en una primera capa y un tensioactivo en una segunda capa, en la que la segunda capa está por encima de la primera capa y el tensioactivo no es el poloxámero 188 y TPGS. Puede ser formulado de la misma manera que la formulación con el tensioactivo por debajo de la capa de ingrediente activo, sólo que permite la posibilidad de que en tanto el tensioactivo sea poloxámero 188 y TPGS, este también pueda ser, o sólo estar englobado por la capa de ingrediente activo.

La parte de liberación inmediata de la formulación que comprende 40-O-(2-hidroxi)etil-rapamicina puede prepararse mediante técnicas convencionales y puede incluir excipiente o aditivo además de 40-O-(2-hidroxi)etil-rapamicina. La parte de liberación inmediata también puede prepararse incluyendo menos de 40% en peso de everolimus en dicha parte, preferiblemente menos de 20 % en peso. Los excipientes adecuados se pueden seleccionar entre aglutinante, diluyente, lubricante, disgregante, agente de deslizamiento, solo o en combinación. Otros aditivos útiles pueden incluir, solos o en combinación, agentes tampón, antioxidantes, colorantes, estabilizantes, cargas, plastificantes, emulsionantes, conservantes, agentes modificadores de la viscosidad o agentes aromatizantes, sin estar limitados a los mismos. La pieza puede por ejemplo ser formulada en una forma de un comprimido o minicomprimido, o una capa de comprimido por compresión. También puede ser una perla, agregado, partícula, gránulo, o similar. Pueden aplicarse procedimientos tales como mezcla, extrusión, esferonización, pulverización o similares. La parte de liberación inmediata se puede preparar en una forma de recubrimiento adicional que puede aplicarse sobre el recubrimiento que comprende una alta carga de fármaco, opcionalmente con recubrimiento adicional entre los dos recubrimientos o cubriendo ambos. Por ejemplo, una perla, gránulo u otro núcleo se puede recubrir primero con una capa que comprende más de 40% en peso de everolimus, preferiblemente entre 50% en peso y 80% en peso, y luego se puede añadir un segundo recubrimiento, en el que el segundo recubrimiento comprende menos de 40% en peso de everolimus, preferiblemente menos del 20% en peso de everolimus. Con el cambio del contenido de everolimus en un recubrimiento se pueden conseguir diferentes características de liberación. Se observó sorprendentemente que el contenido de everolimus por encima del 40% en peso hace que el recubrimiento exhiba propiedades hidrofóbicas de tipo everolimus y por lo tanto la alta carga de fármaco conduce a un perfil de liberación sostenida. Por otra parte, si el contenido de everolimus en un recubrimiento está por debajo del 40% en peso, preferiblemente por debajo del 20% en peso, y no se añaden excipientes que causan liberación modificada, entonces el recubrimiento presenta características de liberación inmediata.

En una realización preferida de la presente invención, las formulaciones de la presente invención están en forma de un sistema de suministro multiparticulado. Los sistemas de liberación de fármacos multipartículas de acuerdo con la presente invención son principalmente formas de dosificación oral que consisten en múltiples unidades de dosis discretas pequeñas. En estos sistemas, la forma de dosificación de las sustancias fármacos tales como cápsulas, comprimidos, bolsitas o empaquetaduras, contiene una pluralidad de subunidades, típicamente consistente en decenas hasta cientos o incluso hasta miles de partículas esféricas con un diámetro de 0,05-2,00 mm. Las

formulaciones del tamaño de 1,5 - 3 mm, por ejemplo, minicomprimidos, presentan otra alternativa de la presente invención. La forma de dosificación está diseñada para disgregarse rápidamente en el estómago liberando las multipartículas. Las multipartículas se extienden en el lumen gastrointestinal y se vaciarán gradualmente del estómago liberando la sustancia del fármaco de una manera controlada. Parte de la formulación multiparticulada contiene una alta carga de fármaco y la otra presenta características de liberación inmediata; o el sistema multiparticulado contiene tensioactivo en la capa correcta para dirigir adecuadamente la disolución.

En una realización, las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la presente invención, por ejemplo, en forma de sistema de suministro de multi-partículas, comprenden una carga elevada de fármaco de O-(2-hidroxi)etil-rapamicina como ingrediente activo, por ejemplo disuelto o dispersado en el núcleo de la partícula (por ejemplo, una perla, agregado, o micropartícula), o en una capa que rodea un núcleo inerte de la partícula. El ingrediente activo puede estar, por ejemplo, embebido en una matriz de liberación prolongada, que preferiblemente comprende un excipiente formador de matriz hidrófila o lipófila, o embebido en una matriz de disgregación y/o disolución rápida en combinación con capas funcionales y recubrimiento(s) en las que al menos una de las capas o capas funcionales o recubrimientos superiores comprende un polímero formador de recubrimiento que permite una liberación prolongada controlada por difusión del ingrediente activo. La parte de liberación inmediata también puede estar en forma de una partícula, (por ejemplo, una perla, agregado, gránulo o minicomprimido) que contiene O-(2-hidroxi)etil-rapamicina. De la misma manera se puede preparar la formulación farmacéutica con el tensioactivo en la capa o debajo de la misma. Opcionalmente, una capa de protección para mejorar la estabilidad del ingrediente activo separa la matriz que contiene la sustancia activa de capas funcionales o recubrimientos superiores, para asegurar la estabilidad del producto farmacéutico.

En otra realización preferida, la presente invención proporciona formulaciones estables de liberación prolongada, por ejemplo en forma de un sistema de liberación multiparticulado, que comprende 40-O-(2-hidroxi)etil-rapamicina como ingrediente activo, una capa que contiene tensioactivo por debajo del ingrediente activo, o en alternativa por encima del ingrediente activo, en el que entonces el tensioactivo no es el poloxámero 188 y el TPGS y una capa de recubrimiento exterior que comprende un polímero soluble en agua independiente del pH y un componente soluble en agua como un formador de poros y opcionalmente capas funcionales adicionales como, por ejemplo, capa protectora.

En una realización preferida, la composición farmacéutica de la presente invención contiene 40-O-(2-hidroxi)etil-rapamicina como único ingrediente terapéuticamente activo.

En una realización preferida, las partículas comprenden una o varias capas superiores que permiten una liberación prolongada del ingrediente activo. Las capas superiores son típicamente capas finales con comportamiento de control de liberación, que engloban separadamente cada partícula de las multipartículas.

En una realización particularmente preferida, la composición farmacéutica de la presente invención con el tensioactivo por debajo de la capa de ingrediente activo, o alternativamente por encima del ingrediente activo, en la que entonces el tensioactivo no es poloxámero 188 y TPGS, comprenden una capa exterior o un recubrimiento superior que controla la liberación por la difusión del fármaco a través de la capa de recubrimiento que es permeable, opcionalmente por la formación de poros en la capa de polímero insoluble, o alternativamente únicamente por la hidratación del polímero insoluble, o que controla la liberación por una combinación de un formador de poros e hidratación del polímero insoluble. El polímero es insoluble independientemente del pH, y opcionalmente contiene un formador de poros soluble en agua. La velocidad de liberación se ve afectada por el grado de formación de poros después de que se disuelva el formador de poros. El polímero de recubrimiento insoluble puede ser éteres de celulosa tales como etilcelulosa y acetato de celulosa o poliácridatos, por ejemplo copolímeros de metacrilato de amonio (Eudragit RS/RL). Los formadores de poros adecuados incluyen éteres de celulosa solubles en agua, por ejemplo hidroxipropilcelulosa (HPC (Klucel™ EF, EXF, LF) o hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC, Methocel™ E3/E5, Pharmacoat 603™), polietilenglicol (Macrogol 1500, 3500, 4000, 6000), poloxámero 188 (Pluronic F68™) o povidona (PVP, Kollidon K12, K25, K30). Por ejemplo, el formador de poros soluble en agua se puede mezclar con polímero insoluble en una relación de 2:1 a 1:10, por ejemplo 1:1 a 1: 5, 1:3 o 1:5. Una relación de formador de poros a polímero insoluble preferida de acuerdo con la presente invención es HPC, por ejemplo, Klucel™ EF, EXF, LF o HMPC3cP, por ejemplo Methocel™ E3, en una relación de 1:1 a 1:4, por ejemplo aproximadamente 1:1, 1: 1,2, 1: 1,5 o 1: 2. Los polímeros insolubles preferidos de acuerdo con la presente invención son etilcelulosa (EC, Aqualon EC N10™) en combinación con un formador de poros. Sin el uso de un formador de poros, preferiblemente la combinación de los polímeros insolubles copolímero de metacrilato de amonio tipo A (Eudragit RS) y copolímero de metacrilato de amonio Tipo B (Eudragit RL) en relaciones de 1:2 a 9:1, preferiblemente de 1:1 a 4:1, se aplica de acuerdo con esta invención.

La(s) capa(s) superior(es) de liberación sostenida alcanzan preferiblemente la liberación de la mayor parte de la sustancia activa en el intestino delgado y permiten proteger la sustancia activa de los líquidos estomacales y minimizan la exposición de la sustancia activa en la boca, el esófago y el estómago. Lo mismo se consigue con la formulación de acuerdo con la presente descripción que usa sólo una alta carga de fármaco para extender el perfil de liberación de O-(2-hidroxi)etil-rapamicina. A todas estas realizaciones, se prefiere añadir parte de la formulación con características de liberación inmediata. Combinados alcanzan ventajosamente un perfil de liberación plano y prolongado sin concentraciones pico en plasma demasiado alta y relación C_{max}/C_{min} baja.

En una realización, la formulación farmacéutica de acuerdo con la presente descripción, ya sea con una alta carga de fármaco o una variante de la capa de tensioactivo, está en una forma de un agregado que comprende un núcleo iniciador con un diámetro entre 100 μm y 1 mm, preferiblemente entre 150 y 500 μm , más preferiblemente entre 250 y 355 μm . Los núcleos iniciadores de tamaño inferior a 100 μm son extremadamente difíciles de procesar, especialmente a gran escala. El tamaño de los núcleos iniciadores por encima de 1 mm puede reducir el área superficial en la medida en que la formulación ya no presenta un perfil de disolución con una relación de $C_{\text{max}}/C_{\text{min}}$ beneficiosamente baja. Los núcleos iniciadores de tamaño entre 250-355 μm son particularmente ventajosos. La selección del núcleo iniciador de dicho tamaño permite preparar los agregados más rápidamente con tiempos de procesamiento más cortos, con menos aglomeración durante las etapas de secado por pulverización y menos interferencia electrostática. Los núcleos iniciadores recubiertos del tamaño dado mostraron dar a los agregados finales una distribución estrecha de tamaños y una superficie específica óptima para dar un perfil de disolución ventajoso. El núcleo iniciador puede ser por ejemplo una esfera de azúcar, una partícula de un excipiente farmacéutico inerte o similar. El tamaño de los núcleos iniciadores se puede determinar, por ejemplo, mediante un análisis con tamiz. Alternativamente, su diámetro puede medirse mediante un microscopio, donde el diámetro más grande de un núcleo o una partícula debe caer dentro del intervalo dado.

Cuando se prepara una formulación farmacéutica de acuerdo con la presente descripción a gran escala por recubrimiento de los núcleos iniciadores, la masa escarpada del material en un recipiente de producción puede hacer que los núcleos iniciadores se rompan o se trocean. Por lo tanto, los núcleos iniciadores pueden recubrirse primero con una capa de, por ejemplo, un polímero de recubrimiento, para estabilizarlos. En algunos casos, pulverizarlos con agua ya puede darles suficiente elasticidad para su posterior procesamiento. De esta manera se puede reducir o evitar la rotura o troceado de núcleos iniciadores que posiblemente pueden ser quebradizos o friables.

De acuerdo con una realización de la presente invención, la matriz que contiene la sustancia fármaco está estratificada sobre la superficie de núcleos iniciadores. La capa puede comprender una alta carga de fármaco, es decir, al menos el 40%, el 50%, el 60%, el 70% o el 80% en peso de la capa es O-(2-hidroxi)etil-rapamicina. Los núcleos iniciadores se pueden pretratar con una capa que contiene un tensioactivo. La capa de ingrediente activo se deposita pulverizando una dispersión o solución de los componentes de la matriz y la sustancia del fármaco sobre partículas de tamaño y forma uniformes y regulares en un proceso de lecho fluido. Alternativamente, las mezclas en polvo de los componentes de la matriz se pueden superponer usando un procesador de disco giratorio. Los núcleos iniciadores tienen un tamaño de partícula medio de 0,1 a 2,5 mm. Pueden ser monocristales, por ejemplo sacarosa, o aglomerados granulares fabricados mediante granulación en lecho fluidizado, granulación, extrusión y esferonización con rotor, o un procedimiento de compactación. Esto abarca también minicomprimidos que se pueden usar como núcleos iniciadores. Preferiblemente, los núcleos iniciadores tienen una forma esférica y consisten en un material inerte tal como sacarosa y almidón (Sugar Spheres, Suglets™, Non-pareils), manitol (por ejemplo, MCells™), lactosa (por ejemplo, lactosa deshidratada por pulverización) o celulosa microcristalina (por ejemplo, Cellets™). Se aplican otras capas de liberación prolongada o protectora, según corresponda. Preferiblemente, las partículas así obtenidas pueden combinarse entonces con la formulación de liberación inmediata que contiene O-(2-hidroxi)etil-rapamicina.

Como una posibilidad adicional de preparar la formulación de acuerdo con la descripción, la matriz que contiene el ingrediente activo se incorpora en los núcleos de las partículas. Los excipientes formadores de matriz, cargas y otros ingredientes para mejorar el procedimiento se mezclan junto con el ingrediente activo. El contenido del ingrediente activo en la mezcla es de al menos 40% en peso. Las mezclas de polvos obtenidas se pueden formular como partículas usando extrusión en húmedo o extrusión en estado fundido y posterior esferonización, o compactando las mezclas en minicomprimidos. Las matrices formadas podrían combinarse con matrices de disgregación / disolución rápida separadas, o matrices no disgregantes adicionales con propiedades de liberación prolongada constituidas con excipientes formadores de matriz hidrófilos o lipófilos.

En una realización, se preparan multipartículas constituidas por una matriz hidrófila, que no se disgrega, que contiene el ingrediente activo o una dispersión sólida del mismo, mezclando el ingrediente activo, una carga, por ejemplo lactosa, junto con polímeros hidrófilos formadores de hidrogel con diferentes viscosidades, un agente de deslizamiento, y un lubricante. El polímero hidrófilo formador de hidrogel es preferiblemente, por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa, con un grado de viscosidad inferior a 20 mPas para una solución acuosa al 2% en peso, por ejemplo Methocel E5, combinado con grado hidroxipropilmetilcelulosa con alta viscosidad de más de 100 mPas para una solución acuosa al 2% en peso, por ejemplo Methocel K100. La mezcla en polvo se comprime a continuación en la máquina de formación de comprimidos para obtener minicomprimidos. Alternativamente, la mezcla en polvo puede humedecerse con un disolvente orgánico, por ejemplo etanol, y después es extruida y esferonizada para obtener multipartículas. La formulación contiene alta carga de fármaco y se combina con las partículas de liberación inmediata. Estos últimos pueden prepararse, por ejemplo, simplemente mezclando el ingrediente activo con aglutinantes y cargas, opcionalmente disgregantes y lubricantes. La mezcla se puede comprimir para formar un minicomprimido o un comprimido.

O-(2-hidroxi)etil-rapamicina es químicamente inestable y propenso a degradarse cuando está en contacto con excipientes incompatibles, y en particular cuando está en contacto con agua / humedad u oxígeno. Por consiguiente, para conseguir una estabilidad química satisfactoria de O-(2-hidroxi)etil-rapamicina en la formulación farmacéutica,

los excipientes que se incorporan en la formulación deben seleccionarse y preferiblemente no deben contener excipientes con propiedades ácidas como, por ejemplo, polímeros sensibles al pH usados habitualmente que se usan típicamente para recubrimiento entérico. Preferiblemente, la formulación no contiene Eudragit L. Con el fin de limitar la actividad del agua en la formulación, se prefiere un excipiente que sea capaz de unir la humedad del agua incluida en la formulación. Pueden usarse adsorbentes tales como por ejemplo crospovidona, croscarmelosa sódica, glicolato sódico de almidón, almidón, preferiblemente crospovidona, croscarmelosa sódica, y glicolato de sodio y de almidón. Para limitar adicionalmente el contenido de agua en la formulación, se puede añadir un desecante. El desecante puede estar situado en un envase primario, que preferentemente es un material muy ajustado que no es permeable al vapor de agua. El desecante participa activamente en el control de la humedad a la que se expone el producto del fármaco durante la vida útil.

Otro aspecto de la presente descripción es retener una estabilidad química ventajosa durante tiempos de almacenamiento prolongados. Esto se puede lograr particularmente cuando la formulación farmacéutica de acuerdo con la presente descripción se envasa o guarda inmediatamente después de la producción dentro de envases y especialmente paquetes de ampolla, botellas o envases a presión (PTP) que son esencial o totalmente impermeables al vapor de agua y a la humedad. Más preferiblemente, toda la producción se realiza en condiciones de vapor de humedad que están como máximo en 50% de humedad relativa (HR), más preferiblemente como máximo en 20% de HR a 20°C. Los envases adecuados son esencialmente o totalmente impermeables al vapor de agua / humedad e incluyen. Los envases no están limitados a envases lámina/lámina tales como ampollas de aluminio/aluminio, botellas de polietileno de alta densidad (HDPE), láminas de plásticos que tienen propiedades de barrera al vapor de agua mejoradas tales como poli(cloruro de vinilo) recubierto o polipropileno, hojas laminadas de un polipropileno y un poli(fluoruro de vinilideno), y envases de ampolla con una parte de base de ampolla termoformada típicamente conocida bajo el término "ampollas tropicales". Preferiblemente, los envases de tipo ampolla de acuerdo con la descripción tienen un diseño de ampolla de lámina/lámina formada en frío y además preferiblemente tienen partes de base negras y/o cubiertas, permitiendo hasta un 100% de protección contra la humedad, el oxígeno y la luz. Un elemento del envase de ampolla de lámina/lámina comprende una laminación de película de plástico (por ejemplo, PVC o PE), adhesivo, lámina, adhesivo y una película de plástico exterior. La película exterior, que puede ser PET o PVC, soporta la fina capa de aluminio y actúa como la capa termosellable. La capa de aluminio por lo general consta de varias capas muy finas en lugar de una sola gruesa. Las capas múltiples ayudan a asegurar que los orificios no se extienden por toda la lámina. También aumentan la estirabilidad del metal y facilitan el proceso de estiramiento en frío. Estos tejidos multicapa se forman, llenan y sellan en una máquina que realiza estas funciones secuencialmente, tal como lo hace la máquina de termoformado-llenado-sellado, excepto que ninguno de los tejidos se calienta antes de la etapa de formación. En el procedimiento de fabricación del envase de ampolla lámina/lámina, durante el procedimiento de conformado en frío, la lámina se moldea y moldea alrededor de un tapón para formar una cavidad.

En las "ampollas tropicales", la película de cubierta está compuesta de aluminio o de un material compuesto de aluminio/plástico, y una bandeja de sellado inferior, que está –típicamente formada en frío– hecha de un laminado de material de aluminio/plástico, está sellado contra la parte trasera de la parte de base de la ampolla. Por lo tanto, en una ampolla tropical, la parte de base de la ampolla con el relleno está completamente protegida por las láminas de aluminio en la capa de cubierta y en la bandeja de sellado inferior contra la penetración de vapor y gases desde la atmósfera externa.

En una realización preferida, el envase para almacenar la formulación farmacéutica cumple los requisitos de la USP 671 de mayor exigencia. El envase proporciona protección contra la permeación de humedad, o permeación de oxígeno, según lo especificado por los estándares más exigentes de la USP 671. El envase puede ser una tarjeta de ampollas o una botella hecha de lámina de policlorotrifluoroetileno (PCTFE), poli(cloruro de vinilo) (PVDC), alcohol etilvinílico (EVOH) o una combinación de los mismos para satisfacer los estándares de protección más exigentes. El material de envasado puede seleccionarse basándose en la permeación general del vapor de agua y/o el oxígeno y combinarse con diferentes materiales para producir un material de ampollas de múltiples capas o material de botella con excelentes propiedades de barrera contra la humedad y el oxígeno. El material también se puede combinar con lámina de aluminio. El envase puede contener además un desecante para asegurar un contenido de humedad bajo en el material de envasado.

Se ha encontrado que las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la presente invención reducen la concentración de pico (C_{max}) a la concentración a las 24 horas después de la dosis (C_{24h}) después de una administración de dosis única en 24 sujetos sanos, en comparación con la corriente de 40-O-(2-hidroxietil)-rapamicina disponibles para los pacientes (Final Market Image o comprimidos "FMI"). Una C_{max} típica de las formulaciones según la presente invención es <10 ng/ml. Se prevé que la relación C_{max}/C_{24h} reducida, mediante simulaciones de modelos farmacocinéticos, reduzca la relación de C_{max} a concentración mínima (C_{min}) (C_{max}/C_{min}) en un perfil de concentración-tiempo durante un intervalo de dosificación de 24 horas después de administración diaria de la presente invención. La ventaja de la relación C_{max}/C_{min} reducida de la presente invención es que, con la dosis apropiada basada en la biodisponibilidad de la presente invención con relación a la formulación actualmente disponible en el mercado, la presente invención permite que la concentración de everolimus se mantenga por encima del rango terapéutico inferior de everolimus (para una eficacia suficiente) y a la misma distancia temporal del rango terapéutico superior de everolimus (región de concentración de toxicidad). De este modo, la presente invención es capaz de mejorar el perfil de seguridad del everolimus sin afectar su eficacia. Las composiciones

farmacéuticas de acuerdo con la presente invención permiten por tanto, por ejemplo, una mejor explotación de la ventana terapéutica de la 40-O-(2-hidroxi)etil-rapamicina. La relación típica de $C_{\max}/C_{24h}$ (por lo tanto, $C_{\max}/C_{\min}$ típica) en pacientes a los que han administrado las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la presente invención es < 5 o < 4 , por ejemplo $3,5 \pm 1$ ó $3 \pm 0,5$.

- 5 De acuerdo con una realización de la presente invención, la 40-O-(2-hidroxi)etil-rapamicina está contenida en una capa hecha de cualquier sustancia que sea adecuada para dispersar o disolver O-(2-hidroxi)etil-rapamicina. En una realización preferida, la capa que comprende O-(2-hidroxi)etil-rapamicina está hecha de una matriz vehículo hidrófila. La matriz vehículo embebe O-(2-hidroxi)etil-rapamicina y la protege de esta manera contra la degradación. Son formadores de matriz adecuados polímeros hidrófilos, por ejemplo HPMC, por ejemplo HMPC tipo 2910 o tipo 2280, copovidona, HPC, HEC, MEC, MHEC, povidona, que pueden disolverse o dispersarse rápidamente en agua. En una
10 realización preferida, la capa de matriz está en forma de una dispersión sólida, por ejemplo, como se describe en los documentos WO97/03654 o WO03/028705.

- En una realización preferida, la matriz portadora de disolución / disgregación rápida para 40-O-(2-hidroxi)etil-rapamicina está en forma de una dispersión sólida. La dispersión sólida, por ejemplo, comprende un vehículo, por
15 ejemplo, un polímero soluble en agua, por ejemplo, se puede usar uno o una mezcla de los siguientes polímeros:

- hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), por ejemplo, hipromelosa tipo 2910, que está disponible como Methocel™ E de Dow Chemicals o Pharmacoat™ de Shin Etsu. Se pueden obtener buenos resultados usando HPMC con una baja viscosidad aparente, por ejemplo, por debajo de 100 cps medida a 20°C para una solución acuosa al 2% en peso, por ejemplo, por debajo de 50 cps, preferiblemente por debajo de 20 cps, por ejemplo HPMC 3 cps;
- 20 - polivinilpirrolidona (povidona, PVP), por ejemplo PVP K25, K30 o PVP K12. La PVP está disponible comercialmente, por ejemplo, como Kollidon® de la compañía BASF o como Plasdone® de la compañía ISP. Se prefiere una PVP que tenga un peso molecular medio entre aproximadamente 8.000 y aproximadamente 50.000 Daltons, por ejemplo PVP K30;
- hidroxipropilcelulosa (HPC), por ejemplo, Klucel EF/LF/JF o un derivado del mismo. Ejemplos de derivados de HPC incluyen aquellos que tienen baja viscosidad dinámica en medios acuosos, por ejemplo, agua, por ejemplo por
25 debajo de aproximadamente 400 cps medido en una solución acuosa al 5% a 25°C. Derivados de HPC preferidos con un peso molecular medio inferior a aproximadamente 200.000 Daltons, por ejemplo, entre 80.000 y 140.000 Daltons. Ejemplos de HPC disponibles comercialmente incluyen Klucel® LF, Klucel® EF y Klucel® JF de la compañía Hercules Aqualon; y Nisso® HPC-L disponible de Nippon Soda Ltd;
- 30 - un polietilenglicol (PEG). Ejemplos incluyen PEGs que tengan un peso molecular medio entre 1000 y 9000 Daltons, por ejemplo entre aproximadamente 1800 y 7000, por ejemplo PEG 2000, PEG 4000 o PEG 6000 (Handbook of Pharmaceutical Excipients, pág. 355-361).
- un glicérido saturado poliglicolizado, disponible por ejemplo, como Gelucire®, por ejemplo Gelucire® 44/14, 53/10, 50/13, 42/12 o 35/10 de la empresa Gattefosse; o
- 35 - una ciclodextrina, por ejemplo, una β -ciclodextrina o una α -ciclodextrina. Ejemplos de β -ciclodextrinas incluyen metil- β -ciclodextrina; etano- β -ciclodextrina; hidroxipropil- β -ciclodextrina; glicosil- β -ciclodextrina; maltosil- β -ciclodextrina; sulfo- β -ciclodextrina; un sulfo-alquiléter de β -ciclodextrina, p.e. sulfo-éteres alquílicos C_{1-4} . Ejemplos de α -ciclodextrinas incluyen glucosil- α -ciclodextrina y maltosil- α -ciclodextrina.

- En una realización preferida, la capa que contiene O-(2-hidroxi)etil-rapamicina, contiene antioxidante en una relación de 1:1000 a 1:1 relacionada con la cantidad de sustancia fármaco. El antioxidante también puede estar presente en otras capas funcionales, por ejemplo, a una concentración de 0,1 a 10%, preferiblemente de 0,1 a 1%. Los antioxidantes adecuados incluyen, por ejemplo, butilhidroxiltolueno, butilhidroxilanisol, palmitato de ascorbilo, tocoferol, succinato de polietilenglicol y vitamina E. En una realización preferente el antioxidante es butilhidroxiltolueno.

- 45 En una realización preferida, una capa de protección separa la capa que contiene la sustancia activa de otras capas funcionales o partes de la formulación, tales como, por ejemplo, el recubrimiento superior o la capa intermitente, para aumentar la estabilidad del producto fármaco. La sustancia fármaco se estabiliza excluyendo cualquier contacto directo con los excipientes desestabilizadores. La capa de protección actúa también como barrera de difusión evitando que cualquier componente en el recubrimiento superior, por ejemplo subproductos poliméricos o
50 plastificantes, que puedan migrar a través de las capas, pueda entrar en contacto directo con el activo. Además de los polímeros, que se usan también como formadores de matriz (por ejemplo, los formadores de matriz descritos anteriormente), alto contenido de pigmentos inorgánicos o agentes anti-apilamiento tales como talco y/o dióxido de titanio, por ejemplo 5 a 100% en peso, o 10 a 100% en peso, preferentemente 5 a 35% en peso, o 20 a 50% en peso, en relación con la cantidad aplicada de polímero, contribuyen a la función de barrera. El espesor de la capa de
55 protección puede ajustarse para obtener una estabilidad óptima del producto fármaco.

En otra realización preferida, el ingrediente activo 40-O-(2-hidroxi)etil-rapamicina está directamente embebido en la matriz portadora de liberación prolongada como se describe en el presente documento.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención proporcionan una buena estabilidad para la sustancia activa tal como, por ejemplo, 40-O-(2-hidroxi)etil-rapamicina.

Un efecto secundario común de las formulaciones de O-(2-hidroxi)etil-rapamicina es la mucositis, más específicamente la estomatitis, que puede conducir a un sufrimiento adicional de los pacientes, una mala adherencia del paciente y una eficacia subóptima. La causa subyacente de la mucositis no se conoce y podría, por ejemplo, ser debida a irritación local de las membranas mucosas, pero también debido a efectos sistémicos. La formulación de la presente invención puede reducir o eliminar la mucositis como efecto secundario de la administración de O-(2-hidroxi)etil-rapamicina.

La formulación farmacéutica, por ejemplo, un sistema de administración multipartícula de acuerdo con la presente invención, se puede formular en un producto fármaco tal como, por ejemplo, cápsulas (por ejemplo, cápsulas HPMC o de gelatina dura), o se rellenan en sobres o bolsas tubo, o se formulan como comprimidos que liberan las partículas al disgregarse.

Para la mejora adicional de la estabilidad del producto farmacéutico, el envase primario, tal como sobres, bolsas tubo, ampollas o botellas puede incluir un ingrediente adsorbente de agua, por ejemplo un gel de sílice, que reduce o estabiliza el contenido de humedad del agua del producto fármaco durante el periodo de almacenamiento de vida útil y/o durante el tiempo de uso.

La formulación de la presente invención puede consistir en y/o liberar múltiples agregados, gránulos o minicomprimidos.

Cuando la composición farmacéutica de esta invención está en una forma de una unidad de dosificación, por ejemplo, como un comprimido, cápsula, gránulos, cada dosificación unitaria contendrá adecuadamente entre 0,1 mg y 40 mg de la sustancia fármaco, más preferiblemente entre 1 y 20 mg; por ejemplo 0,1, 0,25, 0,5, 0,75, 1,0, 2,0, 2,5, 3,0, 5,0, 10 y 20 mg. Otras unidades de dosificación adecuadas incluyen, por ejemplo, 25 mg o 30 mg o 35 mg o 40 mg o 50 mg. Dichas unidades de dosificación son adecuadas para la administración de 1 a 5 veces al día dependiendo del propósito particular de la terapia, de la fase de terapia y similares. En una realización, la forma de dosificación unitaria se administra una vez al día. La cantidad exacta de las composiciones a administrar depende de varios factores, por ejemplo la duración deseada del tratamiento y la velocidad de liberación de O-(2-hidroxi)etil-rapamicina.

Las formulaciones de la presente invención tienen propiedades ventajosas adicionales respecto a las formulaciones usas actualmente. Por ejemplo, las formulaciones de la presente invención:

- permitir ajustes de dosis flexibles
- permiten satisfacer un perfil de liberación de fármaco adaptado, por ejemplo, combinando gránulos, perlas, agregados o minicomprimidos con diferentes perfiles de liberación (por ejemplo, un pulso inicial y una liberación sostenida)
- permite evitar el contacto de los fármacos con la membrana mucosa en la boca
- permite que agregados, gránulos o mini-comprimidos recubiertos de liberación prolongada protejan el fármaco en el estómago contra la degradación que conduce a una mayor biodisponibilidad
- permiten perfiles de liberación prolongada
- proteger la mucosa estomacal contra la irritación por contacto directo con el fármaco
- menor Cmax y reducir la relación Cmax/Cmin
- reducir la variabilidad inter y/o intra-paciente en Cmax y AUC
- reducir la variabilidad intra y/o intra-paciente dependiente de los alimentos en Cmax y AUC.

Por consiguiente, en una realización, la presente invención proporciona una formulación farmacéutica o una forma de dosificación sólida para su uso como medicamento. En otra realización, la presente invención proporciona un procedimiento para el tratamiento de enfermedades sensibles a mTOR, por ejemplo, como se describe más adelante, en el que se administra O-(2-hidroxi)etil-rapamicina como dosis de 15 mg, 20 mg, 25 mg, 30 mg, 35 mg, 40 mg, 45 mg o 50 mg, por ejemplo, una vez al día. En una realización preferida se administra O-(2-hidroxi)etil-rapamicina de 1 mg a 40 mg, por ejemplo 20 mg a 40 mg (por ejemplo, 20 mg, 25 mg, 30 mg, 35 mg o 40 mg) una vez al día o 2 mg a 80 mg, por ejemplo 20 mg a 80 mg (por ejemplo, 20 mg, 30 mg, 40 mg, 50 mg, 60 mg, 70 mg o 80 mg) cada dos días o 5 mg a 150 mg, por ejemplo 40 mg a 150 mg (por ejemplo, 40 mg, 50 mg, 60 mg, 80 mg, 100 mg, 120 mg o 150 mg) una vez a la semana. Las enfermedades sensibles a mTOR incluyen en particular enfermedades de tumores sólidos, por ejemplo, carcinoma de células renales, TSC, cáncer gástrico, cáncer de mama, linfoma, cáncer hepatocelular.

Las composiciones farmacéuticas de fármaco de acuerdo con la presente invención, p. e., formulaciones multiparticuladas, pueden prepararse bien por extrusión y esferonización de una mezcla de los excipientes que forman la matriz junto con la sustancia fármaco con ayuda de calor o líquidos humectantes, o mediante compactación de comprimidos o minicomprimidos con mezclas que contienen fármaco, o por estratificación de la capa de matriz que contiene fármaco sobre núcleos en un proceso de granulación en lecho fluidizado o con rotor. La capa que contiene la sustancia activa puede prepararse pulverizando una dispersión de pulverización con disolventes orgánicos en los que los componentes hidrófilos y la sustancia activa se dispersan o disuelven, preferiblemente se disuelven sobre el material del núcleo, mientras que simultáneamente los disolventes se eliminan continuamente con la ayuda de aire caliente y seco. Mediante este proceso se forma una capa de matriz que rodea los núcleos, más preferiblemente la capa formada es una dispersión sólida del activo en polímeros tales como, por ejemplo, HPMC, HPC, HEC. De forma alternativa, la primera capa de comprimido que comprende everolimus puede comprimirse y convertirse en un comprimido de doble capa comprimiendo otra capa de comprimido en la parte superior. Será evidente que una capa de comprimido puede tener una alta carga de fármaco, o ser capa de liberación inmediata, o contener tensioactivo, según sea el caso.

La formulación farmacéutica de acuerdo con la presente invención puede prepararse por ejemplo de la siguiente manera: se deposita un recubrimiento que contiene un tensioactivo sobre perlas inertes. A continuación una mezcla orgánica de alimentación para pulverización en la que el polímero hidrófilo está dispersado en forma coloidal y está dispersado o disuelta 40-O-(2-hidroxi)etil-rapamicina, precipitan juntos como una capa uniforme, lisa de dispersión sólida tras eliminación del disolvente de tal manera que, por ejemplo, se pueden recubrir adicionalmente con capas de liberación modificadas.

El fármaco obtenido que contiene multipartículas se puede recubrir con capas funcionales adicionales y recubrimientos superiores. Se pulveriza una dispersión de pulverización que contiene polímeros de recubrimiento, lubricantes, agentes antiadherencia, excipientes y plastificantes solubles en agua, que se disuelven, dispersan y suspenden en disolventes orgánicos y mezclas de los mismos, sobre las multipartículas que contienen fármaco. Durante el procesamiento, las multipartículas se mantienen continuamente en un movimiento controlado o fluidización, mientras que el gas de proceso seco y calentado se aplica al lecho de producto para evaporar los disolventes de la superficie de las multipartículas, donde la capa de película se forma a una temperatura definida. El espesor de la capa de película se puede controlar con la cantidad de dispersión de recubrimiento pulverizada. El secado final se aplica para minimizar el contenido de disolvente residual en las multipartículas estratificadas y recubiertas.

El procedimiento de recubrimiento para preparar una formulación farmacéutica de acuerdo con la presente descripción puede usarse para obtener aproximadamente un 30% de ganancia de peso cuando se aplica la capa que comprende 40-O-(2-hidroxi)etil-rapamicina, aproximadamente 20% de aumento de peso al añadir una capa protectora, aproximadamente un 20% en peso con la capa de liberación prolongada y aproximadamente un 20% de aumento de peso cuando se recubre la capa de tensioactivo sobre perlas inertes, que pueden estar adicionalmente opcionalmente recubiertas. Todos los aumentos en la masa de formulación se calculan basándose en el peso total de la formulación farmacéutica.

Las multipartículas se pueden rellenar en cápsulas duras, en bolsitas, bolsas tubo, o comprimirse en comprimidos después de mezclarlas con agentes de formación de comprimidos adecuados. También se proporcionan procedimientos de tratamiento para enfermedades sensibles a vías mTOR, tales como, por ejemplo, las descritas a continuación, utilizando una composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención, por ejemplo un sistema de administración multiparticulado.

Las composiciones farmacéuticas para vía oral de esta invención son útiles para el tratamiento o prevención de enfermedades o afecciones que responden a la inhibición de la vía de señalización de mTOR, por ejemplo, las siguientes afecciones:

a) Tratamiento y prevención del rechazo de trasplante de alo-órgeno de órganos o tejidos, por ejemplo para el tratamiento de receptores de, por ejemplo, corazón, pulmón, corazón-pulmón combinado, hígado, riñón, páncreas, piel o córnea. También están indicados para la prevención de la enfermedad de injerto contra huésped, tal como después del trasplante de médula 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 artritis (por ejemplo, artritis reumatoide, artritis crónica progrediente 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 eritrocitaria pura y trombocitopenia idiopática), lupus eritematoso sistémico, policondritis, esclerodermia, granulomatosis de Wegener, dermatomiositis, hepatitis activa crónica, miastenia gravis, psoriasis, síndrome de Steven-Johnson, esteatorrea idiopática, enfermedad inflamatoria intestinal autoinmune (incluyendo, por ejemplo, colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn), oftalmopatía endocrina, enfermedad de Graves, sarcoidosis, esclerosis múltiple, cirrosis biliar primaria, diabetes juvenil (diabetes mellitus Tipo I), uveítis (anterior y posterior), queratoconjuntivitis sicca y queratoconjuntivitis vernal, fibrosis pulmonar intersticial, artritis psoriásica, 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.

5 d) Tratamiento de la resistencia a múltiples fármacos (MDR). MDR es particularmente problemático en pacientes con cáncer y pacientes con SIDA que no responderá a la quimioterapia convencional porque la medicación es bombeada fuera de las células por Pgp. Las composiciones son por lo tanto útiles para mejorar la eficacia de otros agentes quimioterapéuticos en el tratamiento y control de afecciones resistentes a múltiples fármacos tales como cáncer resistente a múltiples fármacos o SIDA resistente a múltiples fármacos.

10 e) Tratamiento de trastornos proliferativos, por ejemplo tumores, trastorno de la piel hiperproliferativa y similares, por ejemplo tumores sólidos: por ejemplo, carcinoma de células renales, tumor neuroendocrino, p.e. tumores neuroendocrinos GEP, feocromocitoma, meningioma, carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello, cáncer de mama, linfoma NOS, carcinoma de la tiroides, cáncer de endometrio NOS, carcinoma hepatocelular, cáncer de próstata, melanoma metastásico, glioma, glioblastoma multiforme, cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC), mastocitosis, cáncer de pulmón metastásico, carcinoma hepatocelular, tumores estromales gastrointestinales (GIST), carcinoma hepatocelular, astrocitoma, esclerosis tuberosa, por ejemplo, SEGA, AML, linfangioleiomiomatosis, carcinoma de tiroides NOS, cáncer de conducto biliar, cáncer colorrectal, melanoma metastásico, cáncer de cuello uterino, cáncer de mama metastásico, cáncer de vejiga, linfoma no Hodgkin, linfoma de Hodgkin, sarcoma de Kaposi, carcinoma de células escamosas, cáncer urotelial, neoplasia de los órganos digestivos, cáncer gástrico, cáncer pancreático; otumores líquidos: p. e., Neoplasias hematológicas avanzadas, por
20 ejemplo, leucemia, por ejemplo, leucemia mieloide aguda, leucemia mieloide aguda, mieloma múltiple.

f) Tratamiento de la rotación o reabsorción ósea anormalmente elevada, por ejemplo, osteoporosis, pérdida ósea asociada, por ejemplo, con tratamiento con inhibidor de la aromatasa, artritis reumatoide, osteopenia, osteogénesis imperfecta, hipertiroidismo, anorexia nerviosa, trasplante de órganos, aflojamiento de prótesis articular, erosiones periarticulares de hueso en artritis reumatoide, osteoartritis, hipercalcemia, cáncer óseo y metástasis ósea inducidas
25 por un tumor primario, mieloma múltiple.

f) Tratamiento de infecciones fúngicas.

g) Tratamiento y prevención de la inflamación, especialmente potenciando la acción de los esteroides.

h) Tratamiento y prevención de la infección, especialmente infección por agentes patógenos que tienen factores de tipo Mip o similares a Mip.

30 i) Tratamiento de sobredosis de FK-506 y otros inmunosupresores que se unen a macrofilina.

A continuación se exponen ejemplos de formulaciones farmacéuticas que comprenden 40-O-(2-hidroxi)etil-rapamicina que, cuando se administran, permiten un perfil de liberación ventajoso que conduce a concentraciones en plasma medias reducidas, relación C_{max}/C_{min} reducida y un efecto reducido de los alimentos. Las características de liberación mejoradas de las formulaciones descritas se traducen en la reducción de la incidencia
35 de efectos secundarios, particularmente de mucositis. Las formulaciones proporcionan una mayor biodisponibilidad y un aumento de la C_{min} en estado estacionario, lo que a su vez conduce a una eficacia mejorada. Además, las formulaciones son más robustas y muestran una mejor estabilidad fisicoquímica. Los efectos beneficiosos de las formulaciones de la invención también pueden determinarse por otros modelos de prueba conocidos como tales por el experto en la técnica pertinente.

40 EJEMPLOS

Ejemplo 1:

Agregados con capa de protección para una dosis de 5 mg de everolimus:

El siguiente ejemplo de agregados con capas de fármaco y capas de protección proporciona una forma de liberación inmediata de multipartículas que pueden recubrirse adicionalmente para recibir un producto con propiedades de
45 liberación prolongada. La carga de fármaco se ajustó a un porcentaje, lo que permitió el llenado de 5 mg en el tamaño 0 de la cápsula. Según las dos composiciones diferentes descritas en la tabla 1 se realizaron diferentes espesores de la capa de protección para optimizar el efecto protector. Un procedimiento para preparar multipartículas con una capa de matriz que contiene fármaco fue como sigue: El polímero formador de matriz HPMC (tipo 2910, 3 cP) se dispersó en etanol en una relación de 4:1 relacionada con la sustancia fármaco con una
50 concentración final de 6% en los disolventes. Se añadió antioxidante butilhidroxiltolueno a la dispersión en una cantidad igual al 2% en relación con la sustancia fármaco. Se utilizó una pequeña fracción de agua igual al 6% de la cantidad total de disolventes para dispersar 7,5% de talco y 3,0% de dióxido de titanio en base a sólidos en la capa con la ayuda de un homogeneizador. La suspensión acuosa se añadió a la dispersión. Durante la agitación continua, la dispersión se equilibró hasta que las partículas de polímero hinchadas se disgregaron. Finalmente, la sustancia
55 fármaco se añadió y dispersó en la dispersión de recubrimiento antes de comenzar la estratificación sobre esferas

de azúcar de 355 a 425 μm , se precalentó y fluidizó en un procesador de lecho fluidizado. La cantidad de esferas de azúcar usadas dio como resultado una concentración de fármaco de 1,5% en las multipartículas en capas activas después de la pulverización. La pulverización tuvo lugar a una temperatura de lecho de producto controlada en el intervalo entre 35° y 45° C usando un procedimiento de pulverización tangencial. Después de finalizar el proceso de pulverización, cuando se obtuvo una ganancia de peso del 9,2%, las multipartículas obtenidas se secaron en el lecho fluido a temperaturas de hasta 65°C.

Seguidamente se sigue un procedimiento de estratificación para aplicar una capa protectora, que mejora la estabilidad: El polímero de unión HPMC (tipo 2910, 3 cP) se dispersó en etanol con una concentración final de 4% en los disolventes. Se utilizó una pequeña fracción de agua igual al 6% de la cantidad total de disolventes para dispersar 25% de talco y 5% de dióxido de titanio con la ayuda de un homogeneizador. La suspensión acuosa se añadió a la dispersión. Durante la agitación continua, la dispersión se equilibró hasta que las partículas de polímero hinchadas se disgregaron. Las multipartículas activas en capas se precalentaron y fluidizaron en un procesador de lecho fluidizado. La pulverización se llevó a cabo a una temperatura de lecho de producto controlada en el intervalo entre 35° y 45°C usando un procedimiento de pulverización de fondo hasta que se obtuvo una ganancia de peso de 10 a 15%. Después de finalizar el procedimiento de pulverización, las multipartículas obtenidas se secaron en el lecho fluidizado a temperaturas de hasta 65°C.

Se puede añadir una capa adicional que contiene el tensioactivo (SDS) como se describe en el ejemplo 12.

Tabla 1

Agregados con capa de protección, 5 mg de everolimus					
		Con capa de protección con aumento de peso del 15%		Con capa de protección con aumento de peso del 10%	
Etapas de procesamiento	Ingredientes	%	mg/unidad	%	mg/unidad
Estratificación activa	Esferas de azúcar 355-425 μm	76,64	305,29	82,6	277,52
	Everolimus	1,30	5,00	1,50	5,00
	Butilhidroxitolueno	0,03	0,10	0,03	0,10
	Hipromelosa 2910 3 cP	5,22	20,00	6,0	20,00
	Dióxido de titanio	0,22	0,84	0,3	0,84
	Talco	0,55	2,10	0,6	2,10
Recubrimiento de capa de protección	Hipromelosa 2910 3 cP	10,03	38,46	7,0	23,51
	Talco	2,51	9,62	1,7	5,88
	Dióxido de titanio	0,50	1,92	0,3	1,18
Total:		100,00	383,33	100,00	336,12

Ejemplo 2:

Agregados con capa de protección para una dosis de 20 mg de everolimus:

En este ejemplo se proporciona otra variante de agregados producidos por estratificación y recubrimiento. Los agregados de liberación inmediata tienen una carga de fármaco más alta que en el ejemplo 1, lo que permite la producción de resistencias a dosis más altas. Con esta variante se pueden rellenar 10 o 20 mg en cápsulas duras de tamaño 1. El material se puede utilizar de diferentes tipos de recubrimientos de liberación prolongada. Se producen multiparticulados estratificados con una matriz que contiene el activo y subsiguientemente estratificados con una capa protectora como se describe en el ejemplo 1. Desviándose del ejemplo 1, el polímero formador de matriz HPMC (tipo 2910, 3 cP) se dispersó en etanol en una relación de 3:2 relacionada con la sustancia fármaco con una concentración final de 5% en los disolventes. La concentración de activos en los agregados con capas activas se aumentó de 1,5% en el ejemplo a 1 a 10%.

Se puede añadir una capa adicional que contiene el tensioactivo (SDS) como se describe en el ejemplo 12.

Tabla 2:

Agregados con capa de protección, 20mg de everolimus			
Etapas de procesamiento	Ingredientes	%	mg/unidad
Estratificación activa	Esferas de azúcar 355-425 µm	66,22	145,67
	Everolimus	9,09	20,00
	Butilhidroxitolueno	0,18	0,40
	Hipromelosa 2910 3 cP	13,57	29,85
	Talco	1,85	4,07
Recubrimiento de capa de protección	Hipromelosa 2910 3 cP	6,99	15,38
	Talco	1,75	3,85
	Dióxido de titanio	0,35	0,77
Total:		100,00	220,00

Ejemplo 3:

5 Agregados de liberación prolongada de 5 mg recubiertos con Eudragit RS/RL

Este ejemplo proporciona una posibilidad de cómo se puede lograr un perfil de liberación prolongado por recubrimiento superior de agregados de liberación inmediata tales como agregados de la tabla 3. Una combinación de polímeros insolubles Eudragit RS y Eudragit RL puede ajustarse adecuadamente para conducir a un producto con las propiedades de liberación deseadas. En este caso, la liberación se completó en 2 horas (véase la figura 2).

10 Se aplicó un recubrimiento a las multipartículas con capas protectoras para obtener un producto con propiedades de liberación sostenida:

15 Los polímeros de liberación sostenida Eudragit RL100 y Eudragit RS100 en una relación de 3:7 se disolvieron en acetona obteniendo una concentración final de 14% en los disolventes. Mientras la solución se agitaba continuamente, se añadieron 5% de agente antiadherente monoestearato de glicerilo y 10% de plastificante citrato de trietilo y se disolvieron en una cantidad relativa a la cantidad de copolímero de ácido metacrílico de amonio (Eudragit RS/RL). Se utilizó una pequeña fracción de agua igual al 5% de la cantidad total de disolventes para dispersar el 30% de talco con la ayuda de un homogeneizador. La suspensión acuosa se añadió a la solución polimérica.

20 Las multipartículas con capas protectoras fueron precalentadas y fluidizadas en un procesador de lecho fluidizado antes de iniciar la pulverización de la dispersión. La pulverización se llevó a cabo a una temperatura del lecho de producto controlada en el intervalo entre 35° y 45°C usando un procedimiento de pulverización de fondo hasta que se obtuvo una ganancia de peso del polímero del 14%. Después de terminar el procedimiento de pulverización, las multipartículas obtenidas se secaron en el lecho fluidizado a temperaturas de 40° C durante 15 min.

25 Finalmente, las multipartículas recubiertas se rellenaron manualmente en cápsulas duras de HPMC de tamaño 0. El peso de relleno se ajustó a una cantidad equivalente a 5 mg de everolimus.

Se puede añadir una capa adicional que contiene el tensioactivo (SDS) como se describe en el ejemplo 12.

Tabla 3

Etapas de procesamiento	Ingredientes	%	mg/unidad
Estratificación activa	Esferas de azúcar 355-425 µm	83,3	305,29
	Everolimus	1,4	5,00
	Butilhidroxitolueno	0,03	0,10

	Hipromelosa 2910 3 cP	5,5	20,00
	Dióxido de titanio	0,2	0,84
	Talco	0,6	2,10
Recubrimiento de capa de protección	Hipromelosa 2910 3 cP	7,0	25,64
	Talco	1,7	6,41
	Dióxido de titanio	0,3	1,28
Total:		100,0	366,67

Tabla 4:

Multipartículas recubiertas de liberación prolongada			
Everolimus 5 mg, Eudragit RS/RL 7:3, 16,9% de aumento de peso del polímero			
Etapas de procesamiento	Ingredientes	%	mg/unidad
Recubrimiento superior	Agregados con capa de protección de 5 mg, Tabla 1	80,2	366,67
	Eudragit RS 100	9,5	43,00
	Eudragit RL 100	4,1	19,00
	Talco	4,1	18,9
	Monoestearato de glicerilo	0,7	3,15
	Citrato de trietilo	1,4	6,30
Total:		100,00	440,80

Procedimiento de disolución in vitro:

- 5 Las multipartículas se rellenaron en cápsulas duras de tamaño 0 y luego se colocaron en un recipiente de disolución lleno con 900 ml de tampón fosfato pH 6,8 que contenía dodecilsulfato de sodio 0,2% a 37°C. La disolución se realizó usando un procedimiento de paletas a 75 rpm según la monografía USP 711, y Ph. Eur. Monografía 2.9.3, respectivamente.

Resultados de disolución in vitro:

- 10 En la figura 2 se muestra el perfil de liberación.

Minutos	% de liberación Tabla 4
60	43,2
120	101,3
180	103,5

Ejemplo 4:**Agregados de liberación prolongada de 5 mg recubiertos con Eudragit RL/RS**

- 15 Se aplicó un recubrimiento de liberación muy rápido a los agregados con capas de protección con una carga de fármaco de 2,6% usando solamente Eudragit RL100 como polímero. El fluido de pulverización de recubrimiento se preparó usando una mezcla disolvente de isopropanol/acetona 60:40. La concentración de polímero en el disolvente

se ajustó a 10% (p/p). El aumento de peso del polímero fue de 7,4%.

Se puede añadir una capa adicional que contiene el tensioactivo (SDS) como se describe en el ejemplo 12.

Tabla 5

Agregados con capas de protección con una carga de fármaco del 2,6%			
Everolimus 5 mg			
Etapas de procesamiento	Ingredientes	%	mg/unidad
Estratificación activa	Esferas de azúcar 355-425 μm	64,6	138,62
	Everolimus	2,3	5,00
	Butilhidroxitolueno	0,05	0,10
	Hipromelosa 2910 3 cP	9,3	20,00
	Dióxido de titanio	0,4	0,84
	Talco	1,0	2,10
Recubrimiento de capa de protección	Hipromelosa 2910 3 cP	9,0	19,23
	Talco	2,2	4,81
	Dióxido de titanio	0,4	0,96
Total:		100,00	191,67

5 Tabla 6:

Multipartículas recubiertas de liberación prolongada			
Everolimus 5 mg, Eudragit RS/RL 1:1, 7,4% de aumento de peso del polímero			
Etapas de procesamiento	Ingredientes	%	mg/unidad
Recubrimiento superior	Agregados con capas de protección 5 mg, Tabla 5	89,3	191,67
	Eudragit RL 100	3,3	7,19
	Eudragit RS 100	3,3	7,19
	Talco	3,3	7,19
	Citrato de trietilo	0,7	1,44
Total:		100,00	214,68

Ejemplo 5:

Agregados de liberación prolongada para 5 mg con el uso de formador de poro HPC:

10 El perfil de liberación dirigido puede obtenerse aplicando un recubrimiento superior sobre agregados con capas de protección, que contiene una cierta fracción de agente formador de poros. En este ejemplo, el polímero soluble en agua de hidroxipropilcelulosa se usó para formar poros en un recubrimiento de etilcelulosa insoluble. Se produjeron agregados estratificados con una matriz que contenía el material activo y estratificado subsiguientemente con una capa protectora como se describe en el ejemplo 1.

Se aplicó un recubrimiento a las multipartículas con capas protectoras para obtener un producto con propiedades de liberación sostenida.

- 5 Se dispersaron en etanol 10% de dióxido coloidal lubricante y 10% de plastificante citrato de trietilo basado en la cantidad de polímero. A continuación, se disolvió el polímero de etilcelulosa de liberación sostenida N-10 (EC) con una concentración final de 6 a 7,5% en los disolventes. Mientras la dispersión se agitaba continuamente, se añadió HPC (Klucel EF) y se disolvió en una cantidad igual a 45% a 50% de la cantidad de etilcelulosa.

- 10 Las multipartículas con capas protectoras fueron precalentadas y fluidizadas en un procesador de lecho fluidizado antes de iniciar la pulverización de la dispersión. La pulverización se llevó a cabo a una temperatura del lecho de producto controlada en el intervalo entre 35° y 45° C usando un procedimiento de pulverización de fondo hasta que se obtuvo una ganancia de peso del polímero de 7,5% a 11%. Después de finalizar el procedimiento de pulverización, las multipartículas obtenidas se secaron en el lecho fluidizado a temperaturas de hasta 55° C.

Finalmente, las multipartículas recubiertas se rellenaron en una máquina de llenado de cápsulas automática equipada con una estación de llenado de cámara de dosificación en cápsulas duras de HPMC de tamaño 0. El peso de relleno se ajustó a una cantidad equivalente a 5 mg de everolimus.

- 15 Se puede añadir una capa adicional que contiene el tensioactivo (SDS) como se describe en el ejemplo 12.

Tabla 7:

Multipartículas recubiertas de liberación prolongada (Relación de CE a formador de poro HPC: 100: 38, 10% de aumento de peso con etilcelulosa) Everolimus 5 mg			
Etapas de procesamiento	Ingredientes	%	mg/unidad
Recubrimiento superior	Agregados con capa de protección de 5 mg, tabla 1	86,36	383,33
	Etilcelulosa N-10	8,63	38,33
	Hidroxipropilcelulosa 300-600 cP	3,28	14,57
	Aerosil 200	0,86	3,83
	Citrato de trietilo	0,86	3,83
Total:		100,00	443,90

Tabla 8:

Multipartículas recubiertas de liberación prolongada (45% de formadora de poro HPE, 7,5% de aumento de peso con etilcelulosa) Everolimus 5 mg			
Etapas de procesamiento	Ingredientes	%	mg/unidad
Recubrimiento superior	Agregados con capa de protección de 5 mg, tabla 1	89,0	383,33
	Etilcelulosa N-10	6,7	28,75
	Hidroxipropilcelulosa 300-600 cP	3,0	12,94
	Aerosil 200	0,7	2,88
	Citrato de trietilo	0,7	2,88

Multipartículas recubiertas de liberación prolongada (45% de formadora de poro HPE, 7,5% de aumento de peso con etilcelulosa) Everolimus 5 mg			
Etapas de procesamiento	Ingredientes	%	mg/unidad
Total:		100,00	430,77

Tabla 9:

Multipartículas recubiertas de liberación prolongada (Relación de CE a formador de poro HPC: 100: 50, 10,8% de aumento de peso con etilcelulosa) Everolimus 5 mg			
Etapas de procesamiento	Ingredientes	%	mg/unidad
Recubrimiento superior	Agregados con capa de protección de 5 mg, tabla 1	84,2	336,12
	Etilcelulosa N-10	9,2	36,67
	Hidroxipropilcelulosa 300-600 cP	4,6	18,33
	Aerosil 200	0,9	3,67
	Citrato de trietilo	0,9	3,67
Total:		100,00	398,46

Procedimiento de disolución in vitro:

- 5 Las multipartículas se rellenaron en cápsulas duras de tamaño 0 y luego se colocaron en un recipiente de disolución lleno con 900 ml de tampón fosfato pH 6,8 que contenía dodecilsulfato de sodio 0,2% a 37°C. La disolución se realizó usando un procedimiento de paletas a 75 rpm según la monografía USP 711, y Ph. Eur. monografía 2.9.3; respectivamente.

Resultados de disolución in vitro:

- 10 En la figura 1 se muestra el perfil de liberación.

Minutos	% de liberación tabla 7	% de liberación tabla 8	% de liberación tabla 9
30	9,85	20,7	--
60	24,9	53,0	53,8
120	54,4	85,32	83,3
180	69,6	94,3	93,5
240	78,8	97,7	97,9
300	84,7	99,0	99,1

Ejemplo 6:

Agregados de liberación sostenida para 5 mg con el uso de formador de poros HPMC:

Alternativamente al ejemplo 5, otros polímeros solubles también son adecuados para formar poros en recubrimientos insolubles con el fin de permitir una liberación de la forma de fármaco de los agregados. Se puede usar hipromelosa (HPMC) en lugar de HPC, dando como resultado un perfil de liberación alterado. En este caso, casi el 90% del fármaco se puede liberar en 2 horas.

- 5 Se produjeron agregados estratificados con una matriz que contenía el material activo y subsiguientemente se estratificó con una capa protectora como se describe en el ejemplo.

Se aplicó un recubrimiento a las multipartículas con capas protectoras para obtener un producto con propiedades de liberación sostenida:

- 10 Se dispersaron en etanol 10% de dióxido coloidal lubricante y 10% de plastificante citrato de trietilo basado en la cantidad de polímero. A continuación, se disolvió el polímero de etilcelulosa N-10 de liberación sostenida con una concentración final de 6 a 7,5% en los disolventes. Mientras la dispersión se agitaba continuamente, se añadió HPC (Klucel EF) y se disolvió en una cantidad igual a 45% a 50% de la cantidad de etilcelulosa.

- 15 Las multipartículas con capas protectoras fueron precalentadas y fluidizadas en un procesador de lecho fluidizado antes de iniciar la pulverización de la dispersión. La pulverización se llevó a cabo a una temperatura del lecho de producto controlada en el intervalo entre 35° y 45° C usando un procedimiento de pulverización de fondo hasta que se obtuvo una ganancia de peso del polímero de 7,5% a 11%. Después de finalizar el procedimiento de pulverización, las multipartículas obtenidas se secaron en el lecho fluidizado a temperaturas de hasta 55° C.

- 20 Finalmente, las multipartículas recubiertas se rellenaron en una máquina de llenado de cápsulas automática equipada con una estación de llenado de cámara de dosificación en cápsulas duras de HPMC de tamaño 0. El peso de relleno se ajustó a una cantidad equivalente a 5 mg de everolimus.

Se puede añadir una capa adicional que contiene el tensioactivo (SDS) como se describe en el ejemplo 12.

Tabla 10:

Agregados recubiertos de liberación retardada y sostenida (Relación de CE a formador de poros HPMC: 100: 50, 5% de aumento de peso con etilcelulosa) Everolimus 5 mg			
Etapas de procesamiento	Ingredientes	%	mg/unidad
Recubrimiento superior	Agregados con capas de protección 5 mg, Tabla 4	91,7	191,67
	Etilcelulosa N-10	4,6	9,58
	HPMC 2910 3 cP	2,3	4,79
	Aerosil 200	0,7	1,44
	Citrato de trietilo	0,7	1,44
Total:		100,00	208,92

Procedimiento de disolución in vitro:

- 25 Las multipartículas se rellenaron en cápsulas duras de tamaño 0 y luego se colocaron en un recipiente de disolución lleno con 900 ml de tampón fosfato pH 6,8 que contenía dodecilsulfato de sodio 0,2% a 37°C. La disolución se realizó usando un procedimiento de paletas a 75 rpm según la monografía USP 711, y Ph. Eur. monografía 2.9.3, respectivamente.

Resultados de disolución in vitro:

- 30 Se usó el procedimiento de disolución in vitro tal como se describe en el ejemplo 5.

En la figura 3 se muestra el perfil de liberación.

Minutos	% de liberación tabla 10
30	23,0
60	60,7
120	89,4
180	96,7

Ejemplo 7:**Minicomprimidos de liberación sostenida recubiertos con Eudragit RL/RS:**

En este ejemplo se describe la posibilidad de usar minicomprimidos en lugar de agregados como sustrato para recubrimiento de liberación prolongada. Se usó una combinación de polímero insoluble, permeable Eudragit RS con Eudragit RL para conseguir una liberación retardada.

Se preparó una dispersión sólida con un procedimiento de evaporación con disolvente. La dispersión sólida consistió en everolimus y HPMC 2910 3 cP a relación de 1:9 partes, y además lactosa y BHT. La cantidad de BHT fue del 2% relacionada con la cantidad de everolimus.

Everolimus se disolvió en una mezcla disolvente de etanol y acetona en una relación de 1:1, y después se añadió BHT, HPMC y lactosa al recipiente y se suspendió. La dispersión se secó al vacío con una temperatura de la pared del secador de 50°C.

Tabla 11:

Dispersión sólida de Everolimus al 9,09%			
Etapas de procesamiento	Ingredientes	%	mg/unidad
Dispersión sólida	Everolimus	9,09	5,00
	BHT	0,18	0,10
	Lactosa anhidra	8,91	4,90
	HPMC 29120 3 cP	81,82	45,01
Total:		100,00	55,01

Para la producción de la dispersión sólida de everolimus en minicomprimidos al 9,09%, se mezclaron lactosa anhidra, celulosa microcristalina y estearato de magnesio con un mezclador de turbula durante 5 minutos. La mezcla se comprimió en una máquina de formación de comprimidos de punzón único usando una herramienta de punzonado de minicomprimidos con 19 punzones de 2 mm de diámetro. Se aplicó una fuerza de compresión de aproximadamente 18 kN, obteniéndose minicomprimidos con una dureza de comprimido suficiente de más de 10 N (rango: 14-25 N) permitiendo el procedimiento de recubrimiento.

Tabla 12:

Minicomprimidos de 5 mg de everolimus			
Etapas de procesamiento	Ingredientes	%	mg/unidad
Dispersión sólida	Dispersión sólida de everolimus al 9,09%, tabla 11	27,5	55,01
Formación de comprimidos	Lactosa anhidra	41,5	82,99
	Celulosa microcristalina	30,0	60,00
	estearato de magnesio	1,0	5,00
Total:		100,00	200,00

Los minicomprimidos se recubrieron en el recubridor de lecho fluidizado a escala de laboratorio. Se preparó una

solución de Eudragit RL100 y Eudragit RS100 en una mezcla disolvente de isopropanol / acetona / agua en una relación de 55,8:37,2:7,0. Se añadieron plastificante citrato de trietilo y agente antiadherente talco. Los minicomprimidos se fluidizaron en el procesador con aire de entrada calentado a 27-28° C y se recubrieron con un procedimiento de pulverización de fondo que aplicaba una presión de pulverización de 80 kPa (0,8 bar).

5 Tabla 13:

Minicomprimidos recubiertos de liberación sostenida, 5 mg de everolimus			
Etapas de procesamiento	Ingredientes	%	mg/unidad
Recubrimiento superior	Minicomprimidos con 5 mg de everolimus, tabla 12	89,3	191,67
	Eudragit RL 100	4,5	9,59
	Eudragit RS 100	2,2	4,79
	Talco	3,3	7,19
	Citrato de trietilo	0,7	1,44
Total:		100,00	214,67

Se puede añadir la formulación de liberación inmediata.

Ejemplo 8:

Minicomprimidos de liberación sostenida recubiertos con etilcelulosa y formadores de poros HPC:

En este ejemplo se pulverizó un recubrimiento con formadores de poros sobre minicomprimidos.

10 Los minicomprimidos se prepararon como se describe en el ejemplo 7.

Se utilizó un recubridor de lecho fluidizado a escala de laboratorio para un procedimiento de recubrimiento por pulverización de fondo. Se dispersaron en etanol absoluto el plastificante citrato de trietilo y agente antiadherente dióxido de silicio coloidal antes de que se disolviera el polímero de recubrimiento etilcelulosa N10 y se disolviera el formador de poros HPC EF. Los minicomprimidos se fluidizaron en el procesador con aire de entrada calentado a 43-45° C y se recubrieron con una presión de pulverización de 80 kPa (0,8 bar).

15

Se puede añadir una capa adicional que contiene el tensioactivo (SDS) como se describe en el ejemplo 12.

Tabla 14:

Minicomprimidos recubiertos de liberación sostenida, relación de EC a formador de poro HPC 1: 1, 7,5% de aumento de peso para la etilcelulosa Everolimus 5mg			
Etapas de procesamiento	Ingredientes	%	mg/unidad
Recubrimiento	Minicomprimidos con 5 mg de everolimus, tabla 12	82,64	200,00
	Etilcelulosa N10	6,20	15,00
	HPC EF	6,20	15,00
	Citrato de trietilo	1,24	3,00
	Aerosil 200	3,72	9,00
Total:		100,00	242,00

Resultados de disolución in vitro:

Se usó el procedimiento de disolución in vitro tal como se describe en el ejemplo 5.

En la figura 3 se muestra el perfil de liberación.

Minutos	% de liberación tabla 14
30	25,8
60	63,2
90	88,4
120	97,0

Ejemplo 9:

5 Cápsula de 20 mg rellena de agregados recubiertos de liberación sostenida usando polímero de recubrimiento etilcelulosa y formador de poros HPC:

En este ejemplo se usaron agregados con mayor carga de fármaco para el llenado de cápsulas duras de tamaño 1 con resistencia de dosis de 10 ó 20 mg. El producto podría mejorarse con respecto a su estabilidad química mediante el uso de cápsulas de HPMC y la adición de la crospovidona superdisgregante con alta capacidad de unión a la humedad.

- 10 Se produjeron agregados estratificados con una matriz que contenía el material activo, y subsiguientemente se estratificaron con una capa protectora, como se describe en el ejemplo 2.

- 15 Se aplicó un recubrimiento a las multipartículas con capa protectora de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 5. La concentración de polímero (EC y HPC) en el fluido de pulverización se fijó en 10%. La cantidad de plastificante HPC y agente antiadherente Aerosil se usó en una cantidad de 10% con respecto a los polímeros EC y HPC.

Los agregados se rellenaron en cápsulas de HPMC de tamaño 1, y posteriormente se rellenó crospovidona en el mismo procedimiento en una segunda estación de llenado por separado en las cápsulas.

Se puede añadir una capa adicional que contiene el tensioactivo (SDS) como se describe en el ejemplo 12.

Tabla 15:

Agregados recubiertos de liberación prolongada en cápsulas (Relación de CE a formador de poro HPC: 100: 42, 7,5% de aumento de peso con etilcelulosa) 20 mg de everolimus			
Etapas de procesamiento	Ingredientes	%	mg/unidad
Recubrimiento superior	Agregados con capa de protección de 20 mg, tabla 2	88,7	220,00
	Etilcelulosa N-10	6,7	16,50
	Hidroxipropilcelulosa 300-600 cP	0,9	6,93
	Aerosil 200	0,9	2,34
	Citrato de trietilo	2,8	2,34
Relleno de cápsula	Crospovidona	n.a	50,00
	Envoltura de cápsula Qualicaps V (HPMC) tamaño 1	n.a.	70,00
Total:		100,00	368,12

Ejemplo 10:

Este ejemplo demuestra que es factible utilizar agregados recubiertos de liberación prolongada como se describe en los ejemplos anteriores para un procedimiento de formación de comprimidos con el fin de obtener comprimidos como forma de dosificación alternativa.

- 5 Los agregados recubiertos de liberación prolongada, tal como se usan en el ejemplo 9 para el rellenado de cápsulas duras, se mezclaron alternativamente con carga celulosa microcristalina, agente de deslizamiento dióxido de silicio coloidal y lubricante estearato de magnesio en un mezclador de cubetas para obtener una mezcla adecuada para formación de comprimidos. La concentración de agregados en la mezcla se mantuvo al 40% con el fin de obtener un comprimido mecánicamente estable con gránulos recubiertos totalmente embebidos. En una máquina de punzón
- 10 único se comprimieron comprimidos biconvexos redondos de 9 mm de diámetro con una fuerza de compresión de 4 kN obteniéndose una dureza del comprimido de 38 N. Los comprimidos se disgregaron rápidamente y la liberación del fármaco de los agregados comprimidos sólo se vió afectada marginalmente por la compactación, tal como puede verse por los resultados de disolución.

- 15 Lo mismo se puede hacer con gránulos que contienen una capa de tensioactivo o una capa con alta carga de fármaco.

Tabla 16:

Agregados recubiertos de liberación prolongada en cápsulas (Relación de CE a formador de poro HPC: 100: 42, 7,5% de aumento de peso con etilcelulosa) 10 mg de everolimus			
Etapas de procesamiento	Ingredientes	%	mg/unidad
Formación de comprimidos	Agregados de liberación prolongada de 10 mg Ejemplo 9/tabla 15	40,00%	107,92
	Celulosa Microcristalina PH200	14,50	39,12
	Celulosa Microcristalina PH102	43,50	117,36
	Aerosil 200	1,00	2,70
	Estearato de magnesio	1,00	2,70
Total:		100,00	269,80

Resultados de disolución in vitro:

Se usó el procedimiento de disolución in vitro tal como se describe en el ejemplo 5.

- 20 En la figura 6 se muestra el perfil de liberación.

Minutos	% de agregados liberados tabla 15	% de comprimidos de 10 mg liberados tabla 16
30	14,8	17,9
60	42,9	47,4
120	94,9	98,4
180	102,9	102,5

Ejemplo 11:

También se pueden lograr perfiles de liberación prolongados formando un sistema de matriz controlado por difusión en lugar de aplicar un recubrimiento. En este ejemplo se presenta una matriz de liberación prolongada en la que se combinaron dos grados de hipromelosa (HPMC) con diferentes viscosidades para obtener un sistema de matriz

hinchable, de alta viscosidad con un perfil de liberación específico.

- 5 Se pesaron todas las cantidades de excipientes, se tamizaron y se llenaron en el recipiente de mezclador, por ejemplo, mezclador de cubetas, y se mezclaron durante un tiempo adecuado. El estearato de magnesio se añadió no antes de 5 minutos del tiempo de mezcla adecuado, se dejó para asegurar una buena lubricación durante la formación de comprimidos. La mezcla se comprimió en una máquina de formación de comprimidos de punzón único usando una herramienta de punzonado de minicomprimidos con 19 punzones de 2 mm de diámetro. Se aplicó una fuerza de compresión de aproximadamente 12 kN, obteniéndose minicomprimidos con una dureza de comprimido de más de 15 N.

Tabla 17:

Minicomprimidos de matriz de liberación prolongada			
5 mg de everolimus			
Etapas de procesamiento	Ingredientes	%	mg/unidad
Mezcla y formación de comprimidos	Dispersión sólida de everolimus al 9,09%	22,92	55,01
	Methocel K100 LVP CR	37,50	90,00
	Pharmacoat 603	12,50	30,00
	Lactosa anhidra	24,58	58,99
	Crospovidona XL10	1,00	2,40
	Dióxido de silicio coloidal	0,50	1,20
	estearato de magnesio	1,00	2,40
Total:		100,00	240,00

- 10 Tabla 18 (página siguiente): parámetros farmacocinéticos de un estudio en humanos comparando 3 formulaciones diferentes en una dosis única de 10 mg en estado alimentado y en ayunas:

IR: comprimidos convencionales de liberación inmediata, disgregación rápida

SR 3h: agregados de liberación sostenida en una cápsula HPMC de tamaño 0, de 5 mg de everolimus por cápsula, aprox. liberación de 90% de everolimus en 3h, ejemplo 5/tabla 8

- 15 SR 6h: agregados de liberación sostenida en una cápsula de HPMC de tamaño 0, de 5 mg de everolimus por cápsula aprox. liberación de 90% de everolimus en 6h, ejemplo 5/tabla 7

		IR	SR 3h ALIMENTADO	SR 3h RÁPIDO	SR 6h ALIMENTADO	SR 6h RÁPIDO
$t_{1/2}$	Media	36,7	38,5	37,4	37,9	46,9
	SD	6,20	7,81	11,40	13,7	21,7
	CV%	16,9	20,3	30,5	36,1	46,2
t_{max} (h)	Media	1,81	4,58	4,29	4,61	4,83
	SD	0,66	1,08	1,14	1,73	1,46
	CV%	36,3	23,6	26,5	37,5	30,2
	Intervalo	(1-3)	(3-6)	(2,5-6)	(2,5-8)	(2,5-6)
C_{max}	Media	30,16	3,61	4,29	1,91	1,76
	SD	9,58	0,946	1,14	0,488	0,452
	CV%	31,7	26,2	26,5	25,5	25,7
C_{24h}	Media	2,79	1,31	1,80	0,68	0,82
	SD	0,670	0,371	0,416	0,150	0,220
	CV%	24,0	28,3	23,2	22,1	26,8
C_{max}/C_{24h}		10,8	2,74	2,38	2,8	2,14
Nueva formulación / FMI%						
AUC_{inf}	Media	285,8	117,1	160,7	61,2	80,0
	SD	66,5	28,5	44,1	12,5	20,9
	CV%	23,3	24,4	27,4	20,5	26,1
Biodisponibilidad			41,0	56,2	21,4	28,0
Alimentado vs. En ayunas						
			72,9		76,5	

Ejemplo 12

Este ejemplo describe cómo la velocidad de liberación de una formulación de liberación prolongada como los ejemplos 1 a 11 descritos se puede modular pulverizando una capa adicional que contiene el tensioactivo (por ejemplo dodecilsulfato sódico, SDS) sobre el núcleo inerte del iniciador, seguido de una sustancia fármaco que contiene una capa de protección y un recubrimiento de liberación prolongada, que contiene opcionalmente excipientes solubles en agua. La capa adicional que comprende un tensioactivo está situada por debajo de la capa que contiene la sustancia activa. Esta separación evita un contacto directo de los tensioactivos con la sustancia fármaco activa. Las propiedades de liberación deseadas pueden ajustarse con precisión mediante la acción combinada de la capa de tensioactivo, la capa que contiene la sustancia fármaco y el recubrimiento superior con propiedades de liberación prolongada. Estos últimos pueden contener además excipientes solubles en agua para modular adicionalmente la velocidad de liberación del ingrediente activo. Para un ejemplo con el procedimiento aplicado, la liberación de ingrediente activo aumentó significativamente en presencia de la capa que contenía tensioactivo en comparación con un sistema libre de tensioactivo similar (véase la tabla 19 para datos de disolución in vitro).

Etapas 1:

Un procedimiento para preparar multipartículas con una capa de matriz que contiene fármaco fue como sigue: Para la fabricación de la capa que contiene tensioactivo, el polímero formador de matriz HPMC (tipo 2910, 3 cP) se dispersó en etanol con una concentración final de aproximadamente 94% en el disolvente. Se utilizó una pequeña fracción de agua igual a aproximadamente el 6% de la cantidad total de disolventes para dispersar el talco en la capa y para disolver el dodecilsulfato sódico (SDS, tensioactivo, también poloxámero 188 o TPGS). La suspensión acuosa se añadió a la dispersión. Durante la agitación continua, la dispersión se equilibró hasta que las partículas de polímero hinchadas se disgregaron. Finalmente, la alimentación se colocó en capas sobre esferas de azúcar de 250 a 355 µm de tamaño en un procesador de lecho fluidizado (para la composición de alimentación exacta véase la tabla 1). La pulverización tuvo lugar a una temperatura de lecho de producto controlada en el intervalo entre 34° y 45° C, preferiblemente entre 34° C y 38° C, o entre 35° C y 37° C utilizando un procedimiento de pulverización tangencial. Las multipartículas obtenidas se secaron en el lecho fluidizado a temperaturas de hasta 55° C.

Etapas 2:

El polímero formador de matriz HPMC (tipo 2910, 3 cP) se dispersó en etanol en una relación de 4:1 relacionada con Everolimus con una concentración final de 6% en los disolventes. Se añadió antioxidante butilhidroxitolueno a la dispersión en una cantidad como se indica en la Tabla 2. Para dispersar el talco se usó una pequeña fracción de agua igual al 6% de la cantidad total de disolventes. La suspensión acuosa se añadió a la dispersión. Durante la agitación continua, la dispersión se equilibra hasta que las partículas de polímero hinchadas se disgregan. Finalmente, se añadió la sustancia fármaco y se dispersó en la dispersión de recubrimiento antes de comenzar la estratificación sobre las esferas de azúcar de 250 a 355 µm derivada de la etapa 1, se precalentó y se fluidizó en un procesador de lecho fluidizado. La cantidad de esferas de azúcar usadas dio como resultado una concentración de fármaco de aproximadamente 18% en la capa activa después de la pulverización. La pulverización tuvo lugar a una temperatura de lecho de producto controlada en el intervalo entre 35° y 45° C usando un procedimiento de pulverización tangencial. Las multipartículas obtenidas se secaron en el lecho fluidizado a temperaturas de hasta 55° C.

Etapas 3:

Seguidamente se sigue un procedimiento de estratificación para aplicar una capa protectora, que mejora la estabilidad: El polímero de unión HPMC (tipo 2910, 3 cP) se dispersó en etanol con una concentración final de 7% en los disolventes. Se usó una pequeña fracción de agua igual al 6% de la cantidad total de disolventes para dispersar talco y dióxido de titanio con la ayuda de un homogeneizador. La suspensión acuosa se añadió a la dispersión. Durante la agitación continua, la dispersión se equilibró hasta que las partículas de polímero hinchadas se disgregaron. Las multipartículas activas en capas se precalentaron y fluidizaron en un procesador de lecho fluidizado. La pulverización se llevó a cabo a una temperatura de lecho de producto controlada en el intervalo entre 35° y 45° C usando un procedimiento de pulverización de fondo. Después de finalizar el procedimiento de pulverización, las multipartículas obtenidas se secaron en el lecho fluidizado a temperaturas de hasta 55° C.

Etapas 4:

Las multipartículas con capas protectoras fueron precalentadas y fluidizadas en un procesador de lecho fluidizado antes de iniciar la pulverización de la dispersión. Se añadieron los dos polímeros citrato de trietilo y Aerosil 200 disueltos y se dispersaron en etanol con una concentración final de 11% en el disolvente.

La pulverización se llevó a cabo a una temperatura del lecho de producto controlada en el intervalo entre 35° y 45°C usando un procedimiento de pulverización de fondo hasta que se obtuvo una ganancia de peso del polímero del 14%. Después de terminar el procedimiento de pulverización, las multipartículas obtenidas se secaron en el lecho fluidizado a temperaturas de 40° C durante 15 min.

Finalmente, las multipartículas recubiertas se rellenaron manualmente en cápsulas duras de HPMC de tamaño 0. El peso de relleno se ajustó a una cantidad equivalente a 5 mg de everolimus.

Tabla 1

Etapas de procesamiento	Ingredientes	%	mg/unidad
Capa que contiene tensioactivo	Esferas de azúcar 250-355 µm	80,8	203,55
	SDS	2,98	7,50
	Hipromelosa 2910 3 cP	14,89	37,50
	Talco	1,34	3,38
Total:		100,0	251,93

5 Tabla 2

Etapas de procesamiento	Ingredientes	%	mg/unidad
Estratificación activa	Agregados con la capa de tensioactivo de la Tabla 1	75,6	251,93
	Everolimus	4,50	15,00
	Butilhidroxitolueno	0,09	0,30
	Hipromelosa 2910 3 cP	18,00	60,00
	Talco	1,83	6,11
Total:		100,0	333,33

Tabla 3: Recubrimiento de protección

Etapas de procesamiento	Ingredientes	%	mg/unidad
	Agregados con capas activas	90,91	333,33
Protección Recubrimiento de capa	Hipromelosa 2910 3 cP	6,99	25,64
	Talco	1,75	6,41
	Dióxido de titanio	0,35	1,28
Total:		100,0	366,67

Tabla 4: Recubrimiento superior

Multipartículas recubiertas de liberación prolongada			
Everolimus de 5 mg, Eudragit RS/RL 7:3, 16,9% de aumento de peso del polímero			
Etapas de procesamiento	Ingredientes	%	mg/unidad
Recubrimiento superior	Agregados con capas de protección	88,67	366,67
	Etícelulosa N-10	6,65	27,50

	Hidroxipropilcelulosa 300-600 cP	2,79	11,55
	Aerosil 200	0,95	3,91
	Citrato de trietilo	0,95	3,91
	Total:	100,00	413,54

Procedimiento de disolución in vitro:

- 5 Las multipartículas se rellenaron en cápsulas duras de tamaño 0 y luego se colocaron en un recipiente de disolución lleno con 900 ml de tampón fosfato pH 6,8 que contenía dodecilsulfato de sodio 0,2% a 37°C. La disolución se realizó usando un procedimiento de paletas a 75 rpm según la monografía USP 711, y Ph. Eur. monografía 2.9.3, respectivamente.

Tabla 19: Resultados de la disolución in vitro:

Minutos	% de liberación de formulación sin capa SDS Tabla 2, Tabla 3 y Tabla 4	% de liberación de formulación con la capa SDS Tabla 1, Tabla 2, Tabla 3 y Tabla 4
15	4,2	29,7
30	16,8	68,1
60	63,8	91,4
75	78,5	94,4
90	86,3	95,7
120	93,2	96,1
150	95,5	96,2
180	96,4	95,6

- 10 La disolución puede mejorarse adicionalmente añadiendo una parte de liberación inmediata a la formulación. La parte de liberación inmediata, que puede contener 40-O-(2-hidroxi)etil-rapamicina en una relación en peso con respecto al resto de la 40-O-(2-hidroxi)etil-rapamicina en la formulación de 5:2 a 1:20, preferiblemente de 1:5 a 1:20; particularmente es de 1:8 a 1:12, específicamente es 1:10. La liberación inmediata puede rellenar el espacio de disolución en los primeros minutos y, por lo tanto, conduce a un perfil de liberación aún más uniforme, que se diluyó adicionalmente en el ejemplo 13.
- 15

Ejemplo 13

Una combinación de un pequeño nivel de liberación inmediata (IR) y la variante de liberación sostenida (SR) puede mejorar la biodisponibilidad de la variante de formulación combinada como se ilustra por los perfiles de concentración-tiempo simulados en estado estacionario a continuación.

- 20 Condiciones usadas en la simulación: Se muestran en la Figura 7 perfiles de concentración en tiempo estacionario simulados después de la administración diaria de 10 mg de FMI bajo condiciones de ayuno, 10 mg de FMI después de una comida ligera en grasa, 10 mg de variante rápida SR en ayunas y una combinación de 1 mg de IR más 10 mg de variante rápida SR (IR + SR) bajo condiciones de ayuno. Los perfiles de concentración-tiempo en estado estacionario se simularon utilizando la función de superposición no paramétrica de la Versión 6.2 de WinNonlin basada en los datos de concentración del Estudio X2104 y del Estudio X2106:
- 25

- El perfil de concentración-tiempo simulado después de la administración diaria de 10 mg de FMI en condiciones de ayuno se simuló basándose en 2 veces los datos de concentración media después de una única dosis de 5 mg de FMI administrada bajo condiciones de ayuno en el estudio X2106

- Se simuló el perfil de concentración-tiempo simulado después de la administración diaria de 10 mg de FMI después de una comida ligera en grasa basada en los datos de concentración media después de una dosis única de
- 30

10 mg de FMI administrada después de una comida ligera en grasa en el estudio X2104

- Se simuló el perfil de concentración-tiempo simulado después de la administración diaria de 10 mg de variante rápida SR bajo condiciones de ayuno basándose en los datos de concentración media después de una dosis única de 10 mg de la variante rápida SR administrada bajo ayuno en el estudio X2104

5 • Se simuló el perfil de concentración-tiempo simulado después de la administración diaria de 1 mg de IR + 10 mg de variante rápida SR bajo condiciones de ayuno combinando:

- o 1/10 de los datos de concentración simulados en estado estacionario después de 10 mg de dosis diaria del FMI administrado bajo condiciones de ayuno basadas en los datos del estudio X2106 y

10 o Los datos de concentración simulados en estado estacionario después de 10 mg de dosis diaria de variante rápida SRa administrada bajo condiciones de ayuno basadas en los datos del Estudio X2104

Los parámetros farmacocinéticos de los perfiles simulados de concentración-tiempo estacionarios se estimaron usando la versión 6.2 de WinNonlin y se enumeran en la Tabla 20.

Tabla 20

	AUCtau (ng.h/ml)	Cmax (ng/ml)	Cmin (ng/ml)	Cmax/Cmin	Biodisponibilidad (relativa a 10 mg de FMI alimentado)
10 mg FMI en ayunas	502	69,4	11,1	6,27	199%
10 mg de FMI alimentado	252	28,6	6,00	4,76	100%
10 mg variante rápida SR en ayunas	157	9,92	4,57	2,17	62,2%
1 mg de IR + 10 mg de variante rápida SR en ayunas	207	13,4	5,68	2,35	74,7%
AUCtau = AUC durante un intervalo de dosificación de 24 horas					

15 El propósito de desarrollar una formulación de liberación sostenida para everolimus es reducir la Cmax del perfil de concentración-tiempo mientras se mantiene el mismo nivel de Cmin que la formulación FMI actual (es decir formulación disponible en el mercado). Sin pretender estar ligado a ninguna teoría, esto se basa en el supuesto de que la Cmax está relacionada con la toxicidad y la Cmin está relacionada con la eficacia. Por lo tanto, una formulación ideal de liberación sostenida para everolimus es una con una relación Cmax/Cmin reducida y con una dosis apropiada para mantener Cmin similar a la que se obtiene después de 10 mg de FMI qd.

20 Lo siguiente puede resumirse en los perfiles simulados de concentración en tiempo estacionario en la Figura 7:

- Comida ligera en grasa redujo la AUC, Cmax y la relación Cmax/Cmin de la formulación de FMI

25 • La variante rápida SR diaria de 10 mg tenía una relación Cmax/Cmin menor (2,17) que la de la FMI diaria de 10 mg alimentada (4,76). Sin embargo, la biodisponibilidad de la variante rápida SR diaria de 10 mg fue sólo 62,2% de la de la FMI diaria de 10 mg alimentada. Además, la variante rápida SR de 10 mg diaria también tenía una menor Cmin que el diario de 10 mg de FMI alimentado

- Una adición de 1 mg de IR a la variante rápida SR de 10 mg (IR + SR) mejora la biodisponibilidad (de 62,2% a 74,7% respecto a 10 mg de FMI alimentada) e incrementa la Cmin en estado estacionario de la variante rápida SR (de 4,57 a 5,68 ng/ml). La adición de 1 mg de IR a la variante rápida SR aumenta ligeramente la relación Cmax/Cmin en estado estacionario de 2,17 a 2,35.

30 • Por lo tanto, la adición de 1 mg de IR a la variante rápida SR de 10 mg puede mejorar el rendimiento de la variante rápida SR mediante:

- o Mejora de la biodisponibilidad

- o Aumento de la Cmin de estado estacionario (para una mejor eficacia)

35 o Mantener una relación Cmax/Cmin de estado estacionario similar (mantener el mismo mejor perfil de toxicidad con respecto a 10 mg de FMI alimentado)

Ejemplo 14

La formulación de liberación lenta basada en los resultados de disolución obtenidos con everolimus amorfo puro, que se mezcló con excipientes de hidrófilos (disolución mostrada en la Figura 8 como se detectó en medio libre de detergente). El everolimus amorfo a alta carga de fármaco solo mostró propiedades de liberación sostenida. Por lo tanto, es una opción para lograr un comportamiento de liberación sostenida sólo con el ingrediente activo siempre que la concentración de everolimus en la capa sea lo suficientemente alta como para permitir que las propiedades fisicoquímicas de la superficie del everolimus limiten la velocidad de disolución (Tablas 21 y 22). La carga de fármaco esperada en la capa activa en el caso de que el polímero vehículo hidrófilo hipromelosa (por ejemplo 2910 3 cP) se use como una matriz/aglutinante (Tabla 2A, Tabla 2B) es más del 40%. Más preferiblemente, la carga del fármaco puede estar entre 45-90% en peso. En el ejemplo 15 se muestra un ejemplo de un sistema de agregados con una alta carga de fármaco en la capa activa y una capa de protección encima de la capa activa. Además, la capa activa puede contener RAD001 en estado amorfo y otros antioxidantes o formadores de matriz. Opcionalmente pueden añadirse excipientes adicionales que modulan la humectabilidad del sistema (tensioactivos, agentes humectantes). La estabilidad del everolimus puede ser además salvaguardada por aglutinantes, estabilizadores o agentes de procesamiento específicos. También pueden usarse los aditivos descritos anteriormente para la preparación de la formulación con el tensioactivo en una capa por debajo de la capa de ingrediente activo.

Ejemplo 15:**Agregados con capa de protección para una dosis de 20 mg de everolimus con alta carga de fármaco en la capa que contiene sustancia fármaco:**

En este ejemplo se proporciona otra variante de agregados producidos por estratificación y recubrimiento. Con esta variante pueden rellenarse 20 mg o incluso cantidades superiores en cápsulas duras de tamaño 1. El material se puede usar de diferentes tipos de recubrimientos de liberación prolongada o sin recubrimiento superior de liberación prolongada.

Se produjeron multipartículas en capas con una matriz que contenía el material activo y subsiguientemente se estratificaron con una capa protectora como se describe en el ejemplo 1. Desviándose del ejemplo 1, el polímero formador de matriz HPMC (tipo 2910, 3 cP) se dispersó en etanol en una relación de 1:4 respecto a la sustancia fármaco (véase la tabla 21). La concentración de activos en los agregados con capas activas se aumentó de 1,5% en el ejemplo a 1 a 10%.

Se da en la Tabla 22 un ejemplo similar con una carga de fármaco aumentada del 50% en la capa activa. La concentración del ingrediente activo en agregados con capas activas fue en este caso de aproximadamente 7%, en comparación con 1,5% como en el ejemplo 1.

Se puede añadir una capa adicional que contiene el tensioactivo (por ejemplo, SDS, TPGS o Poloxamer 188) como se describe en el ejemplo 12.

Tabla 21:

Agregados con capa de protección, 20 mg de everolimus			
Etapas de procesamiento	Ingredientes	%	mg/unidad
Estratificación activa	Esferas de azúcar 355-425 µm	74,65	145,67
	Everolimus	10,25	20,00
	Butilhidroxitolueno	0,20	0,40
	Hipromelosa 2910 3 cP	2,57	5,00
	Talco	2,09	4,07
Recubrimiento de capa de protección	Hipromelosa 2910 3 cP	7,88	15,38
	Talco	1,97	3,85
	Dióxido de titanio	0,39	0,77
Total:		100,00	195,15

Tabla 22:

Agregados con capas activos, 15 mg de everolimus			
Etapas de procesamiento	Ingredientes	%	mg/unidad
Estratificación activa	Esferas de azúcar 355-425 µm	84,81	186,6
	Everolimus	6,82	15,00
	Butilhidroxitolueno	0,18	0,40
	Hipromelosa 2910 3 cP	6,82	15,00
	Talco	1,36	3,00
Total:		100,00	220,00

Ejemplo 16

- 5 El everolimus es completamente compatible solamente con un número muy limitado de excipientes usuales. La Tabla 23 muestra los resultados de compatibilidad de Everolimus en presencia de diferentes cargas y polímeros como se estudió durante el desarrollo y confirma cómo de primordial puede ser la estabilidad de la formulación farmacéutica para seleccionar excipientes apropiados. Everolimus demostró en general sólo una compatibilidad moderada con la carga y los polímeros que se probaron (véase la tabla 23). Representa la dificultad de formular una formulación farmacéutica estable que comprende everolimus.

10 **Configuración de la prueba de estrés:**

La solución de fármaco se preparó usando una relación de Everolimus a HPMC de 1:4 a partir de etanol y se evaporó etanol a partir de un precipitado sólido de carga de fármaco al 20%. Los excipientes seleccionados se añadieron a esta suspensión orgánica antes del secado o se añadieron al precipitado seco de HPMC/Everolimus para los estudios de compatibilidad. Lo racional para estos dos enfoques fue la distancia esperada del excipiente comparado con Everolimus en la formulación prevista.

- 15 Las mezclas se equilibraron hasta una humedad relativa del 20% y se sometieron posteriormente a una tensión de 120 horas a 76,5°C.

Tabla 23

Excipientes ensayados en combinación con 5% de dispersión sólida de everolimus	% de everolimus que queda después de la prueba de esfuerzo
Rendimiento de azúcar ¹ (Suglets 180-250 µm, molidos), Co-precipitado en la dispersión sólida	86,3
Esferas de celulosa microcristalina (Cellets 350, molidos) Co-precipitado en la dispersión sólida	63,3
Óxido de polietileno 65-95 (Polyox WST N80) Co-precipitado en la dispersión sólida	40,5
HPMC 2910 3 cP + dióxido de titanio al 5% Co-precipitado en la dispersión sólida	92,7
Methocel K100 LVP + 5% dióxido de titanio	86,8

Excipientes ensayados en combinación con 5% de dispersión sólida de everolimus	% de everolimus que queda después de la prueba de esfuerzo
Co-precipitado en la dispersión sólida	
HPMC 2208 4000 cP + dióxido de titanio al 5%	76,6
Co-precipitado en la dispersión sólida	
Eudragit RL10	93,01
Co-precipitado en la dispersión sólida	
HPMCAS-LF	65,54
Se añadió al precipitado RAD/HPMC seco	
Eudragit L100-55	0,00 (no deja everolimus)
Se añadió al precipitado RAD/HPMC seco	
Etilcelulosa + 10% de citrato de trietilo	71,31
Se añadió al precipitado RAD/HPMC seco	
HPC	75,94
Se añadió al precipitado RAD/HPMC seco	

El polímero de recubrimiento entérico Eudragit L100-55 es fuertemente incompatible con everolimus y no se detectó Everolimus después del ensayo a pesar de que el Eudragit L100-55 se añadió sólo como un polvo seco al precipitado de HPMC seco que contenía everolimus (y que no se precipitó directamente en el agente activo que contiene partículas.

El everolimus es especialmente no compatible con todos los compuestos ácidos tales como los polímeros de recubrimiento entérico HPMC-AS (HPMC AS-LH) y Eudragit L100. Además, muestra una incompatibilidad significativa con las mezclas de citrato de trietilo que se usa normalmente en capas de recubrimiento como parte de polímero no soluble, plastificante o suavizante.

Ejemplo 17

Everolimus con 0,2% de butilhidroxitolueno y la hipromelosa 2910 3 cP se disolvieron en una mezcla de etanol: agua (94:6) con una concentración de sólidos del 9% en peso. Posteriormente, los disolventes se evaporaron a presión reducida y temperatura elevada (40°C) usando un equipo de rotavapor. El material semisólido resultante se transfirió del bulbo de vidrio del rotavapor a un vaso de vidrio abierto y el secado se terminó durante la noche en un horno de vacío a presión reducida. El material sólido resultante se trituró en partículas finas de dispersión sólida.

Mediante la aplicación de este procedimiento se obtuvo una dispersión sólida con una relación de Everolimus a hipromelosa de 1:4 y de 4:1.

La disolución que se observa añadiendo tales partículas de dispersión sólida con 10 mg de everolimus en medio tampón fosfato a pH 4,5 se muestra en la Figura 9. Mientras que la dispersión sólida de baja carga de fármaco liberaba en estas condiciones de ensayo alrededor del 50% de Everolimus embebido dentro de las 3 horas, partículas de dispersión sólida similares con carga de fármaco elevada libera sólo aproximadamente 10% del fármaco embebido.

Ejemplo 18

Agregados de liberación prolongada con una alta carga de fármaco (50%) y tensioactivo localizado en diferentes capas

Este ejemplo describe la influencia de la adición de tensioactivo en diferentes capas en la liberación del fármaco. Con estas variantes 20 mg o incluso cantidades más altas se pueden rellenar en cápsulas duras de tamaño 1.

Las Variantes B, 006 y 009 se describen en las Tablas 24 a 27 y se ilustran en la Figura 10.

En la Variante 009 el tensioactivo se localizó en la capa de tensioactivo como se describe en el Ejemplo 12. En la

variante B, el tensioactivo se localizaba directamente en la capa de fármaco y la variante 006 estaba sin tensioactivo.

La capa de liberación prolongada se pulverizó con una composición que comprendía un polímero insoluble en agua (etilcelulosa) y un formador de poros (hidroxipropilcelulosa) en una relación de 100:70 para las tres variantes.

- 5 En la Variante 009 la concentración de tensioactivo era 13,7% en base al espesor de capa y 17% en base al everolimus.

En la Variante B, el tensioactivo se añadió directamente en la capa de fármaco (véase la Tabla 25) con una concentración de 10% en base al espesor de la capa. La concentración basada en everolimus fue del 24%. La variante 006 se pulverizó sin tensioactivo.

- 10 Este ejemplo debe ilustrar la influencia del tensioactivo sobre la liberación del fármaco. Las diferencias son muy visibles en tampón fosfato pH 4,5 debido a la ausencia de tensioactivo en el medio.

Preparación de la capa de tensioactivo:

- 15 La capa de tensioactivo se aplicó sobre el núcleo iniciador inerte con el fin de mejorar la humectabilidad de la sustancia de fármaco y estabilizar el núcleo antes de la formación de capas de fármaco. El tensioactivo se disolvió en etanol. Posteriormente, HPMC (tipo 2910, 3 CP) y talco se dispersaron en la solución de tensioactivo/etanol. Se utilizó una pequeña fracción de agua igual al 6% de la cantidad total de disolventes para dispersar dióxido de titanio con la ayuda de un homogeneizador. La suspensión acuosa se añadió a la dispersión. Durante la agitación continua, la dispersión se equilibró hasta que las partículas de polímero hinchadas se disgregaron. Los núcleos iniciadores se precalentaron y fluidizaron en un procesador de lecho fluidizado. La pulverización se llevó a cabo a una temperatura de lecho de producto controlado en el intervalo entre 34° y 38°C usando un procedimiento de pulverización de fondo. Después de finalizar el procedimiento de pulverización, las multipartículas obtenidas se secaron en el lecho fluidizado a temperaturas de hasta 55° C.

Preparación de la capa de fármaco:

- 25 El antioxidante butilhidroxitolueno (2% basado en sustancia fármaco) y el tensioactivo (si procede) se disolvieron en etanol. El polímero formador de matriz HPMC (tipo 2910, 3 cP) y talco se dispersaron en etanol. Se añadió una pequeña fracción de agua (6%) de la cantidad total de disolventes a la dispersión. Durante la agitación continua, la dispersión se equilibró hasta que las partículas de polímero hinchadas se disgregaron. Finalmente, la sustancia fármaco se añadió y dispersó en la dispersión de recubrimiento antes de comenzar la estratificación sobre los núcleos iniciadores (esferas de azúcar o agregados con capas de tensioactivo), se precalentó y fluidizó en un procesador de lecho fluidizado. La concentración de la sustancia fármaco fue del 41% (Variante B) al 46% (Variante 006, 009) en base al espesor de la capa. La pulverización se produjo a una temperatura del lecho de producto controlada en el intervalo entre 34° y 38°C usando un procedimiento de pulverización tangencial. Las multipartículas obtenidas se secaron en el lecho fluidizado a temperaturas de hasta 55° C.

Preparación de la capa protectora:

- 35 Seguidamente se sigue un procedimiento de estratificación para aplicar una capa protectora, que mejora la estabilidad: El polímero de unión HPMC (tipo 2910, 3 cP) y talco se dispersaron en etanol. Se utilizó una pequeña fracción de agua igual al 6% de la cantidad total de disolventes para dispersar dióxido de titanio con la ayuda de un homogeneizador. La suspensión acuosa se añadió a la dispersión. Durante la agitación continua, la dispersión se equilibró hasta que las partículas de polímero hinchadas se disgregaron. Las multipartículas activas en capas se precalentaron y fluidizaron en un procesador de lecho fluidizado. La pulverización se llevó a cabo a una temperatura de lecho de producto controlado en el intervalo entre 34° y 38°C usando un procedimiento de pulverización de fondo. Después de finalizar el procedimiento de pulverización, las multipartículas obtenidas se secaron en el lecho fluidizado a temperaturas de hasta 55° C.

Preparación capa de liberación prolongada:

- 45 El polímero de liberación prolongada de etilcelulosa y el formador de poros hidroxipropilcelulosa se añadieron y disolvieron en etanol. Posteriormente se añadieron el plastificante citrato de trietilo y el agente antiaglutinante Aerosil 200, disueltos y dispersados en etanol con una concentración final de 8% en el disolvente.

- 50 La pulverización se llevó a cabo a una temperatura del lecho de producto controlada en el intervalo entre 34° y 38°C usando un procedimiento de pulverización de fondo hasta que se obtuvo una ganancia de peso del polímero del 20%. El peso de relleno se ajustó a una cantidad equivalente a 5 mg y 20 mg de everolimus que se ajustaban en cápsulas de HPMC de tamaño 1.

Tabla 24 Capa de tensioactivo

		Variante 009		Variante 006		Variante B	
Etapas de procesamiento	Ingredientes	%	mg/unidad	%	mg/unidad	%	mg/unidad
Capa que contiene tensioactivo	Esferas de azúcar 250-355 µm	83,33	30,16	No realizado		No realizado	
	SDS	2,29	0,83				
	Hipromelosa 2910 3 cP	10,65	3,86				
	Talco	3,20	1,16				
	Dióxido de titanio	0,19	0,19				
Total:		100,0	36,20	-	-	-	-

Tabla 25 Capa de fármaco

		Variante 009		Variante 006		Variante B	
Etapas de procesamiento	Ingredientes	%	mg/unidad	%	mg/unidad	%	mg/unidad
Capa de fármaco	Esferas de azúcar 250-355 µm	-	-	76,92	36,20	76,92	161,05
	Agregados con capas de tensioactivo	76,92	36,20	-	-	-	-
	Everolimus	10,63	5,00	10,63	5,00	9,55	20,00
	BHT	0,23	0,11	0,23	0,11	0,23	0,48
	SDS	-	-	-	-	2,31	4,83
	Hipromelosa 2910 3 cP	10,63	5,00	10,63	5,00	9,55	20,00
	Talco	1,59	0,75	1,59	0,75	1,43	3,00
Total:		100,00	47,05	100,00	47,05	100,00	209,37

5 Tabla 26 Capa protectora

		Variante 009		Variante 006		Variante B	
Etapas de procesamiento	Ingredientes	%	mg/unidad	%	mg/unidad	%	mg/unidad
Capa protectora	Agregados con capas de fármaco	83,33	47,05	83,33	47,05	83,33	209,37
	Hipromelosa 2910 3 cP	12,35	6,97	12,35	6,97	12,35	31,02

		Variante 009		Variante 006		Variante B	
Etapas de procesamiento	Ingredientes	%	mg/unidad	%	mg/unidad	%	mg/unidad
	Talco	3,70	2,09	3,70	2,09	3,70	9,30
	Dióxido de titanio	0,62	0,35	0,62	0,35	0,62	1,55
	Total:	100,00	56,46	100,00	56,46	100,00	251,24

Tabla 27 Capa de liberación prolongada

		Variante 009		Variante 006		Variante B	
Etapas de procesamiento	Ingredientes	%	mg/unidad	%	mg/unidad	%	mg/unidad
	Agregados de protección en capas	83,33	56,46	83,33	56,46	83,33	251,24
	Etilcelulosa	8,77	5,94	8,77	5,94	8,55	25,77
	Hidroxipropilcelulosa	6,14	4,16	6,14	4,16	5,98	18,04
	Aerosil 200	0,88	0,59	0,88	0,59	1,28	3,87
	Citrato de trietilo	0,88	0,59	0,88	0,59	0,85	2,58
	Total:	100,00	67,76	100,00	67,76	100,00	301,49

Ejemplo 19**5 Agregados de liberación prolongada con una alta carga de fármaco (50%) fabricados con diferentes núcleos iniciadores**

Este ejemplo describe el impacto en la liberación del fármaco debido a los núcleos iniciadores usados. En la Variante A se usaron núcleos iniciadores de celulosa (Cellets 100) con un tamaño de partícula entre 100 y 200 µm. En la Variante 006 se usaron esferas de azúcar (suglets) como núcleo iniciador con un tamaño de partícula entre 250 y 355 µm. La liberación del fármaco estuvo influenciada por el área superficial del núcleo iniciador y la solubilidad del núcleo iniciador.

La capa que contiene la sustancia fármaco se pulverizó sobre los núcleos iniciadores, seguido por una capa protectora y una capa de liberación prolongada usando una relación de formador de poro de 100:70.

Preparación de la capa de fármaco:

Se disolvió antioxidante butilhidroxitolueno (2% basado en DS) en etanol. El polímero formador de matriz HPMC (tipo 2910, 3 cP, 1:1 basado en el DS) y talco se dispersó en etanol. Se añadió una pequeña fracción de agua (6%) de la cantidad total de disolventes a la dispersión. Durante la agitación continua, la dispersión se equilibró hasta que las partículas de polímero hinchadas se disgregaron. Finalmente, la sustancia fármaco se añadió y dispersó en la dispersión de recubrimiento antes de iniciar la estratificación sobre los núcleos iniciadores se, precalentó y fluidizó en un procesador de lecho fluidizado. La concentración de la sustancia de fármaco fue del 45% (Variante A) 46% (Variante 006) en base al espesor de la capa. La pulverización se produjo a una temperatura del lecho de producto controlada en el intervalo entre 34° y 38°C usando un procedimiento de pulverización tangencial. Las multipartículas obtenidas se secaron en el lecho fluidizado a temperaturas de hasta 55°C.

Preparación de la capa protectora:

Como se describe en el ejemplo 18.

Preparación capa de liberación prolongada:

El polímero de liberación prolongada de etilcelulosa y el formador de poros hidroxipropilcelulosa se añadieron y disolvieron en etanol. Posteriormente se añadieron el plastificante citrato de trietilo y el agente antiaglutinante Aerosil 200 disueltos y dispersados en etanol con una concentración final de 8% en el disolvente.

- 5 La pulverización se llevó a cabo a una temperatura del lecho de producto controlada en el intervalo entre 34° y 38°C usando un procedimiento de pulverización de fondo hasta que se obtuvo una ganancia de peso del polímero de 20% (Variante 006) y 25% (Variante A).

El peso de relleno se ajustó a una cantidad equivalente a 5 mg y 20 mg de everolimus que se ajustaban en cápsulas de HPMC de tamaño 1.

Tabla 28 Capa de fármaco

Etapa de procesamiento	Ingredientes	Variante A		Variante 006	
		%	mg/unidad	%	mg/unidad
Capa de fármaco	Esferas de azúcar 250-355 µm	-	-	76,92	36,20
	Gránulos 100 100-200 µm	76,92	148,00	-	-
	Everolimus	10,40	20,00	10,63	5,00
	BHT	0,21	0,40	0,23	0,11
	Hipromelosa 2910 3 CP	10,40	20,00	10,63	5,00
	Talco	2,08	4,00	1,59	0,75
Total:		100,00	192,40	100,00	47,05

10

Tabla 29 Capa protectora

Etapa de procesamiento	Ingredientes	Variante A		Variante 006	
		%	mg/unidad	%	mg/unidad
capa protectora	Agregados con capas de fármaco	76,92	192,40	83,33	47,05
	Hipromelosa 2910 3 CP	17,09	42,76	12,35	6,97
	Talco	5,13	12,83	3,70	2,09
	Dióxido de titanio	0,85	2,14	0,62	0,35
Total:		100,00	250,12	100,00	56,46

Tabla 30 Capa de liberación prolongada

Etapa de procesamiento	Ingredientes	Variante A		Variante 006	
		%	mg/unidad	%	mg/unidad
Capa de liberación	Agregados de protección en capas	80,00	250,12	83,33	56,46

Etapas de procesamiento	Ingredientes	Variante A		Variante 006	
		%	mg/unidad	%	mg/unidad
prolongada	Etilcelulosa	10,26	32,08	8,77	5,94
	Hidroxipropilcelulosa	7,18	22,44	6,14	4,16
	Aerosil 200	1,03	3,21	0,88	0,59
	Citrato de trietilo	1,54	4,80	0,88	0,59
Total:		100,00	312,66	100,00	67,76

Ejemplo 20 Nuevas variantes sin SDS

Agregados de liberación prolongada con una dosis de 5 mg de everolimus con alta carga de fármaco (50%)

- 5 Este ejemplo describe cómo se puede modular la velocidad de liberación del fármaco (véase la Figura 12) pulverizando una capa de liberación prolongada con una composición que comprende un polímero insoluble en agua (etilcelulosa) y un formador de poros (hidroxipropilcelulosa) en diferentes proporciones (100:70, 100:55).

La capa que contiene la sustancia fármaco se pulverizó sobre los núcleos iniciadores, seguido por una capa protectora y finalmente una capa de liberación prolongada aplicada sobre las variantes 006 y 007. La Variante 005 contenía solamente la capa de fármaco y la capa protectora y representa la variante de liberación inmediata.

10 Preparación de la capa de fármaco:

- Se disolvió antioxidante butilhidroxitolueno (2% basado en DS) en etanol. El polímero formador de matriz HPMC (tipo 2910, 3 cP, 1:1 basado en el DS) y talco se dispersó en etanol. Se añadió una pequeña fracción de agua (6%) de la cantidad total de disolventes a la dispersión. Durante la agitación continua, la dispersión se equilibró hasta que las partículas de polímero hinchadas se disgregaron. Finalmente, la sustancia fármaco se añadió y dispersó en la dispersión de recubrimiento antes de iniciar la estratificación sobre los núcleos iniciadores, precalentó y fluidizó en un procesador de lecho fluidizado. La concentración de la sustancia fármaco era aproximadamente 46% basada en el espesor de la capa. La pulverización se produjo a una temperatura del lecho de producto controlada en el intervalo entre 34° y 38°C usando un procedimiento de pulverización tangencial. Las multipartículas obtenidas se secaron en el lecho fluidizado a temperaturas de hasta 55°C.

20 Preparación de la capa protectora:

Como se describe en el ejemplo 18.

Preparación capa de liberación prolongada:

- 25 El polímero de liberación prolongada de etilcelulosa y el formador de poros hidroxipropilcelulosa se añadieron y disolvieron en etanol. Posteriormente se añadieron el plastificante citrato de trietilo y el agente antiaglutinante Aerosil 200 disueltos y dispersados en etanol con una concentración final de 8% en el disolvente.

La pulverización se llevó a cabo a una temperatura del lecho de producto controlada en el intervalo entre 34° y 38°C usando un procedimiento de pulverización de fondo hasta que se recibió una ganancia de peso del polímero del 20%. El peso de relleno se ajustó a una cantidad equivalente a 5 mg de everolimus que se ajustaba en cápsulas de HPMC de tamaño 1.

30 Tabla 31 Capa de fármaco

Etapas de procesamiento	Ingredientes	Variante 005, 006, 007	
		%	mg/unidad
Capa de fármaco	Esferas de azúcar 250-355 µm	76,92	36,20
	Everolimus	10,63	5,00
	BHT	0,23	0,11

	Hipromelosa 2910 3 cP	10,63	5,00
	Talco	1,59	0,75
Total:		100,00	47,05

Tabla 32 Capa protectora

		Variante 005, 006, 007	
Etapas de procesamiento	Ingredientes	%	mg/unidad
capa protectora	Agregados con capas de fármaco	83,33	47,05
	Hipromelosa 2910 3 cP	12,35	6,97
	Talco	3,70	2,09
	Dióxido de titanio	0,62	0,35
Total:		100,00	56,46

Tabla 33 Capa de liberación prolongada

		Variante 005		Variante 006		Variante 007	
Etapas de procesamiento	Ingredientes	%	mg/unidad	%	mg/unidad	%	mg/unidad
Capa de liberación prolongada	Agregados de protección en capas	No realizado		83,33	56,46	83,33	56,46
	Etilcelulosa			8,77	5,94	9,52	6,45
	Hidroxipropilcelulosa			6,14	4,16	5,24	3,55
	Aerosil 200			0,88	0,59	0,95	0,65
	Citrato de trietilo			0,88	0,59	0,95	0,65
Total:		-	-	100,00	67,76	100,00	67,76

5

Ejemplo 21 Nuevas variantes sin SDS**Agregados de liberación prolongada con una dosis de 5 mg de everolimus con alta carga de fármaco (50%)**

La disolución de las variantes del ejemplo 20 se ensayó en tampón de fosfato pH 4,5 para evaluar la influencia de la capa de liberación prolongada en la liberación del fármaco (véase la figura 13). La variante 005 representa la variante sin recubrimiento de liberación prolongada en la parte superior.

10

La preparación de la capa de fármaco, capa protectora y capa de liberación prolongada fue similar a la descrita en la Tabla 31, Tabla 32 y Tabla 33.

Ejemplo 22**Agregados de liberación prolongada con una dosis de 5 mg de everolimus con alta carga de fármaco (50%) y capa adicional que contiene tensioactivo**

15

Este ejemplo describe cómo la velocidad de liberación de una formulación de liberación prolongada se puede modular pulverizando una capa adicional que contiene el tensioactivo (por ejemplo dodecilsulfato de sodio, SDS) sobre el núcleo inerte del arrancador, seguido por una capa que contiene una sustancia fármaco, una capa de

protección y un recubrimiento de liberación prolongada. La capa de recubrimiento adicional que comprende un tensioactivo se situó por debajo de la capa que contenía la sustancia activa. Esta capa adicional evitó un contacto directo del tensioactivo con la sustancia activa del fármaco así mismo estabilizó los núcleos de azúcar frágiles antes de la estratificación del fármaco. Las propiedades de liberación deseadas se afinaron mediante la acción combinada de la capa de tensioactivo, la capa que contiene la sustancia de fármaco y el recubrimiento superior con propiedades de liberación prolongada. La capa de liberación prolongada de la Variante 009 se pulverizó con una composición de recubrimiento que comprendía un polímero insoluble en agua (etilcelulosa) y un formador de poros (hidroxipropilcelulosa) en una relación de 100:70 y variante 010 con el mismo en una relación de 100:55. El perfil de liberación de la formulación de este ejemplo se representa en la figura 14.

10 Preparación de la capa de tensioactivo:

Como se describe en el ejemplo 18.

Preparación de la capa de fármaco:

El antioxidante butilhidroxitolueno (2% basado en la sustancia fármaco) y el tensioactivo se disolvieron en etanol. El polímero formador de matriz HPMC (tipo 2910, 3 cP) y talco se dispersaron en la anterior solución basada en etanol. Se añadió una pequeña fracción de agua (6%) de la cantidad total de disolventes a la dispersión. Durante la agitación continua, la dispersión se equilibró hasta que las partículas de polímero hinchadas se disgregaron. Finalmente, la sustancia fármaco se añadió y dispersó en la dispersión de recubrimiento antes de comenzar la estratificación sobre los núcleos iniciadores (esferas de azúcar o agregados con capas de tensioactivo), se precalentó y se fluidizó en un procesador de lecho fluidizado. La concentración de la sustancia fármaco era 46% basada en el espesor de la capa de fármaco. La pulverización se produjo a una temperatura del lecho de producto controlada en el intervalo entre 34° y 38°C usando un procedimiento de pulverización tangencial. Las multipartículas obtenidas se secaron en el lecho fluidizado a temperaturas de hasta 55°C.

Preparación de la capa protectora:

La preparación de la capa protectora se llevó a cabo como se describió en el ejemplo 18.

25 Preparación capa de liberación prolongada:

El polímero de liberación prolongada de etilcelulosa y el formador de poros hidroxipropilcelulosa se añadieron y disolvieron en etanol. Posteriormente se añadieron el plastificante citrato de trietilo y el agente antiaglutinante Aerosil 200 disueltos y dispersados en etanol con una concentración final de 8% en el disolvente.

La pulverización se llevó a cabo a una temperatura del lecho de producto controlada en el intervalo entre 34° y 38°C usando un procedimiento de pulverización de fondo hasta que se obtuvo una ganancia de peso del polímero del 20%. El peso de relleno se ajustó a una cantidad equivalente a 5 mg de everolimus que se ajustaba en cápsulas de HPMC de tamaño 1.

Tabla 34 Capa de tensioactivo

		Variante 008, 009, 010	
Etapa de procesamiento	Ingredientes	%	mg/unidad
Capa que contiene tensioactivo	Esferas de azúcar 250-355 µm	83,33	30,16
	Hipromelosa 2910 3 cP	10,65	3,86
	SDS	2,29	0,83
	Talco	3,20	1,16
	Dióxido de titanio	0,53	0,19
Total:		100,00	36,20

35 Tabla 35 Capa de fármaco

		Variante 008, 009, 010	
Etapa de procesamiento	Ingredientes	%	mg/unidad

		Variante 008, 009, 010	
Etapa de procesamiento	Ingredientes	%	mg/unidad
Estratificación del fármaco	Agregados con capas de tensioactivo	76,92	36,20
	Everolimus	10,63	5,00
	BHT	0,23	0,11
	Hipromelosa 2910 3 cP	10,63	5,00
	Talco	1,59	0,75
Total:		100,00	47,05

Tabla 36 Lecho protector

		Variante 008, 009, 010	
Etapa de procesamiento	Ingredientes	%	mg/unidad
capa protectora	Agregados con capas de fármaco	83,33	47,05
	Hipromelosa 2910 3 cP	12,35	6,97
	Talco	3,70	2,09
	Dióxido de titanio	0,62	0,35
Total:		100,00	56,46

Tabla 37 Capa de liberación prolongada

		Variante 008		Variante 009		Variante 010	
Procesamiento	Ingredientes	%	mg/unidad	%	mg/unidad	%	mg/unidad
etapa							
Capa de liberación prolongada	Agregados de protección en capas	No realizado		83,33	56,46	83,33	56,46
	Etilcelulosa			8,77	5,94	9,52	6,45
	Hidroxipropilcelulosa			6,14	4,16	5,24	3,55
	Aerosil 200			0,88	0,59	0,95	0,65
	Citrato de trietilo			0,88	0,59	0,95	0,65
Total:		-	-	100,00	67,76	100,00	67,76

5

Ejemplo 23

Agregados de liberación prolongada con una dosis de 5 mg de everolimus con alta carga de fármaco (50%) y capa adicional que contiene tensioactivo

La disolución de las variantes del ejemplo 22 se ensayó en tampón de fosfato a pH 4,5 para evaluar la influencia de

la capa de liberación prolongada sobre la liberación de fármaco y la mayor humectabilidad debida a la adición de tensioactivo. La variante 008 representa la variante sin recubrimiento de liberación prolongada en la parte superior. La invención se ilustra mediante la figura 15.

5 La preparación de la capa de tensioactivo, la capa de fármaco, la capa protectora y la capa de liberación prolongada fue similar a la descrita en la Tabla 34, Tabla 35, Tabla 36 y Tabla 37.

Ejemplo 24

Efecto de una capa de tensioactivo y un medio de disolución en la liberación de fármaco

10 La liberación se midió en un ensayo de disolución con un recipiente de disolución lleno con 900 ml de tampón de fosfato pH 4,5 a 37° C siguiendo el procedimiento de paletas a 75 rpm de acuerdo con USP <711> y Ph. Eur. 2.9.3. respectivamente. El medio de disolución demostró ser muy discriminativo y fue capaz de detectar diferencias en la disolución de agregados que contenían tensioactivo (Tabla 38). Las variantes de composición 005, 006, 007, 008, 009 y 010 como se describieron anteriormente se usaron en el procedimiento de disolución.

Tabla 38

Tiempo	pH 4,5					
	Sin tensioactivo			Con tensioactivo		
	sc	SR_70% HPC	SR_55% HPC	s.c.	SR_70% HPC	SR_55% HPC
	005	006	007	008	009	010
0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
15	1,46	0,13	0,00	3,26	1,39	1,02
30	4,73	1,05	0,62	9,02	4,26	3,74
60	10,58	2,10	1,55	14,42	6,41	5,44
90	16,28	3,26	2,38	19,20	7,86	6,55
120	21,43	4,26	3,14	23,66	9,21	7,39
150	26,05	5,46	4,06	27,74	10,32	8,20
180	30,61	6,54	4,87	31,68	11,70	9,06
240	38,33	8,70	6,42	38,62	14,33	10,69

15 De forma similar, la disolución se midió en 900 ml de tampón de fosfato a pH 6,8 que contenía 0,06% en peso de dodecilsulfato sódico a 37°C siguiendo el procedimiento de paletas a 75 rpm de acuerdo con USP <711> y Ph. Eur. 2,93, respectivamente. Los resultados se muestran en la tabla 39.

Tabla 39

PH 6,8 + SDS al 0,06%						
Tiempo	Sin tensioactivo			Con tensioactivo		
	s.c.	SR 70% HPC	SR 55% HPC	s.c.	SR 70% HPC	SR 55% HPC
	005	006	007	008	009	010
0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
15	30,21	3,21	3,96	17,31	1,53	1,27
30	99,74	15,58	16,16	69,16	11,90	11,88
60	109,21	34,08	25,61	95,58	30,51	25,63
90	109,19	53,83	36,02	100,63	50,89	37,76
120	109,11	74,07	48,46	101,03	71,76	51,41
150	108,80	90,20	61,31	100,72	84,73	65,44
180	108,35	99,15	74,68	100,55	90,98	78,02
240	107,71	104,21	89,59	100,03	96,06	90,68

Leyendas de las figuras

- 5 Figura 1: perfiles de liberación in vitro de agregados recubiertos de liberación sostenida de 5 mg de everolimus en tampón de fosfato 6.8, comparación entre ejemplos, (Δ) liberación inmediata recubiertos con capa protectora (ejemplo 1/ tabla 1), (□) liberación sostenida recubiertos (ejemplo 5/tabla 6), (◇) liberación sostenida recubiertos (ejemplo 5/tabla 8), (O) liberación sostenida recubiertos (ejemplo 5/tabla 9).
- 10 Figura 2: perfiles de liberación in vitro de agregados recubiertos de liberación sostenida de 5 mg de everolimus en tampón de fosfato 6.8, comparación entre ejemplos, (Δ) liberación inmediata recubiertos con capa protectora (ejemplo 1/tabla 1), (□) liberación sostenida recubiertos con EC y HPMC como formador de poros (ejemplo 6/tabla 10), (◇) liberación sostenida recubiertos con Eudragit RS/RL 3:7 (ejemplo 3/tabla 4).
- Figura 3: perfiles de liberación in vitro de minicomprimidos recubiertos de liberación sostenida en tampón de fosfato 6.8, (□) recubierto con EC y HPC como formador de poros (ejemplo 8/tabla 14).
- 15 Figura 4: perfiles de liberación in vitro de agregados recubiertos de liberación sostenida recubiertos con EC y HPC como formadores de poros en tampón fosfato 6.8, comparación entre ejemplos, (□) formulación de comprimidos de 10 mg con agregados (ejemplo 10, tabla 16), (Δ) agregados de 20 mg (ejemplo 9/tabla 15).
- Figura 5: perfiles de liberación in vitro de agregados recubiertos de liberación sostenida recubiertos con EC y HPC como formadores de poros en tampón de fosfato 6.8, comparación entre ejemplos, (◇) formulación de 5 mg (ejemplo 5/tabla 8), (Δ) formulación de 20 mg (ejemplo 9/tabla 15).
- 20 Figura 6: simulación de la curva de concentración en plasma con dosis múltiples de 10 mg de everolimus en estado alimentado y en ayunas comparando 3 formulaciones diferentes:
- IR: comprimido convencional, de liberación inmediata, de disgregación rápida (línea superior)
- SR 6h: agregados de liberación sostenida en una cápsula de HPMC de tamaño 0, 5 mg de everolimus por cápsula; aproximadamente 90% de everolimus liberado en 3 h, ejemplo 5/tabla 6 (dos líneas de fondo)
- 25 SR 3h: agregados de liberación sostenida en una cápsula de HPMC de tamaño 0, 5 mg de everolimus por cápsula; aprox. 90% de everolimus liberado en 3h, ejemplo 5/tabla 7 (dos líneas intermedias restantes)
- Figura 7: Perfiles simulados de concentración-tiempo después de la administración diaria de 10 mg de FMI después de una comida ligera en grasa, 10 mg de variante rápida SR en ayunas y una combinación de 1 mg de liberación inmediata en una combinación con 10 mg de liberación sostenida, es decir variante rápida (IR + SR) en estado de ayunas en estado-estado
- 30 Figura 8: Resultados de disolución obtenidos con un everolimus amorfo puro.

Figura 9: Disolución de polvo de dispersión sólida que contiene 20% en peso y 80% en peso de contenido de Everolimus.

Figura 10: perfiles de liberación in vitro de agregados recubiertos de liberación prolongada recubiertos con EC y HPC como formador de poros (100:70) en tampón de fosfato pH 4,5, (o) el tensioactivo está situado en la capa de tensioactivo, (□) el agente tensioactivo está situado en la capa de fármaco, (Δ) sin tensioactivo (véase el ejemplo 18).

Figura 11: perfiles de liberación in vitro de agregados recubiertos de liberación prolongada recubiertos con EC y HPC como formador de poros (100:70) en tampón fosfato a pH 6,5 con SDS al 0,06%, (□) se usaron agregados 100 como núcleos iniciadores, (Δ) sin tensioactivo (véase el ejemplo 19).

Figura 12: perfiles de liberación in vitro de agregados con capa protectora y agregados recubiertos de liberación prolongada con EC como polímero de liberación sostenida y HPC como formador de poros; se aplicaron diferentes relaciones anteriores de poros (100:70, 100:55); como tampón de fosfato medio pH 6,5 con SDS al 0,06%, (□) sin capa de liberación prolongada, (Δ) con una relación de poro de 100:70 (o) con una relación de formador de poro de 100:55; (véase el ejemplo 19).

Figura 13: perfiles de liberación in vitro de agregados con capa protectora y agregados recubiertos de liberación prolongada con EC como polímero de liberación prolongada y HPC como formador de poros; se aplicaron diferentes relaciones de formadores de poros (100:70, 100:55); como tampón de fosfato medio pH 4,5, (□) sin capa de liberación prolongada, (Δ) con una relación de formador de poro de 100:70 (o) con una relación de formador de poro de 100:55; (véase el ejemplo 20).

Figura 14: perfiles de liberación in vitro de agregados con capa protectora y de liberación prolongada que contienen una capa de tensioactivo adicional debajo de la capa de fármaco para mejorar la humectabilidad de la sustancia fármaco; la capa de liberación prolongada se pulverizó con EC como polímero de liberación prolongada y HPC como formador de poros; se aplicaron diferentes relaciones anteriores de poros (100:70, 100:55); como tampón de fosfato medio pH 6,5 con SDS al 0,06%, (□) sin capa de liberación prolongada, (Δ) con una relación de formador de poro de 100:70 (o) con una relación de formador de poro de 100:55; (véase el ejemplo 21).

Figura 15: perfiles de liberación in vitro de agregados con capa protectora y de liberación prolongada que contienen una capa de tensioactivo adicional debajo de la capa de fármaco para mejorar la humectabilidad de la sustancia fármaco; la capa de liberación prolongada se pulverizó con EC como polímero de liberación prolongada y HPC como formador de poros; se aplicaron diferentes relaciones de formador de poros (100:70, 100:55); como tampón fosfato medio pH 4,5, (□) sin capa de liberación prolongada, (Δ) con una relación de formador de poro de 100:70 (o) con una relación de formador de poro de 100: 55; (véase el ejemplo 22).

REIVINDICACIONES

1. Una formulación farmacéutica que comprende una primera parte y una segunda parte, en la que la primera parte comprende una capa con, en base al peso de la capa, más del 40% en peso de 40-O-(2-hidroxi)etil-rapamicina, y la segunda parte libera más de 85% en peso de 40-O-(2-hidroxi)etil-rapamicina de la segunda parte en menos de 60 minutos.
2. Una formulación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la primera parte comprende una capa con, en base al peso de la capa, entre 50 a 80% en peso de 40-O-(2-hidroxi)etil-rapamicina.
3. Una formulación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en la que la primera parte y/o la segunda parte está en forma de un minicomprimido, agregado, micropartícula, microcápsula, gránulo, perla, comprimido, una capa de recubrimiento de un minicomprimido recubierto, agregado, micropartícula, microcápsula, gránulo, perla, comprimido, o una capa de un comprimido doble o multicapa.
4. Una formulación farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la primera parte está en forma de un recubrimiento y la segunda parte está en forma de recubrimiento.
5. Una composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la formulación comprende además un tensioactivo.
6. Una formulación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 5, en la que el tensioactivo está en un recubrimiento, en el que el recubrimiento con el tensioactivo está englobado al menos por la capa con, en base al peso de la capa, más del 40% en peso de 40-O-(2-hidroxi)etil-rapamicina.
7. Una formulación farmacéutica que comprende 40-O-(2-hidroxi)etil-rapamicina en una primera capa y un tensioactivo en una segunda capa, en la que la segunda capa está por debajo de la primera capa.
8. Una formulación farmacéutica que comprende 40-O-(2-hidroxi)etil-rapamicina en una primera capa y un tensioactivo en una segunda capa según la reivindicación 7, en la que la primera y la segunda capa son recubrimientos.
9. Una formulación farmacéutica que comprende 40-O-(2-hidroxi)etil-rapamicina en una primera capa y un tensioactivo en una segunda capa según la reivindicación 7 u 8, en la que la segunda capa con el tensioactivo está englobada al menos por la primera capa.
10. Una formulación farmacéutica que comprende 40-O-(2-hidroxi)etil-rapamicina en una primera capa y un tensioactivo en una segunda capa según una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 9, en la que 40-O-(2-hidroxi)etil-rapamicina en la primera capa está en una dispersión sólida y la dispersión sólida comprende de 18 a 50% en peso de 40-O-(2-hidroxi)etil-rapamicina.
11. Una formulación farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 5 a 10, en la que el tensioactivo es copolímero o copolímero de bloques de polioxietileno-polioxipropileno, éster de ácido graso y polioxietilensorbitán, éster de ácido graso y polioxietileno, polioxietilentalquiléter, alquilsulfato o sulfonato de sodio, alquilarilsulfonato sódico, éster de ácido succínico y tocoferolpolietilenglicol soluble en agua, éster de ácido graso y poliglicerol, alquilenpolioléter o éster de alquilenpoliol, éster de ácido graso y polietilenglicolglicerilo, esteroles, glicéridos de ácido caprílico-cáprico polioxietilado y transesterificado, éster de ácido graso y azúcar, PEG esteroléter, fosfolípidos, sales de un ácido graso, sulfato o sulfonato de ácido graso, sal amónica de alquilo de cadena media o larga, ácido biliar o sal del mismo, ácido glicólico o una sal, monoéster de polioxietileno de un ácido graso saturado C10 a C22, o una combinación de los mismos.
12. Una formulación farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 5 a 11, en la que el tensioactivo es copolímero o copolímero de bloques de polioxietileno-polioxipropileno o un éster de ácido succínico y tocoferil-polietilenglicol soluble en agua.
13. Una formulación farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en la que la formulación comprende crospondona.
14. Una formulación farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 5 a 13, en la que el tensioactivo es succinato de polietilenglicol 1000 y vitamina E, poloxámero 188, laurilsulfato sódico, o combinaciones de los mismos.
15. Una formulación farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, que comprende adicionalmente un desecante.

Figura 1

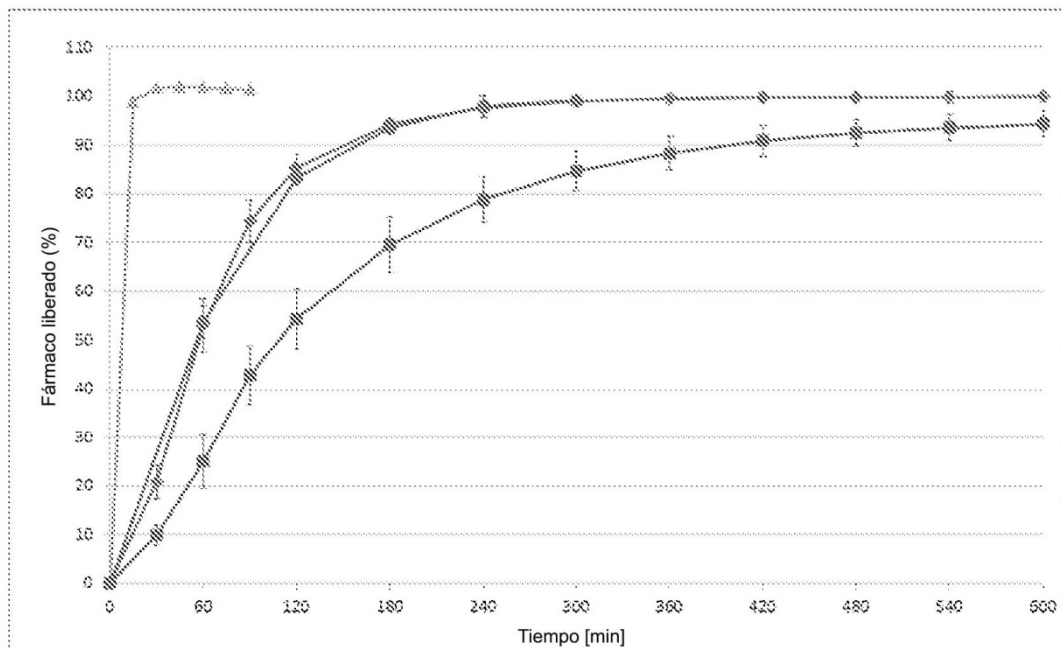


Figura 2

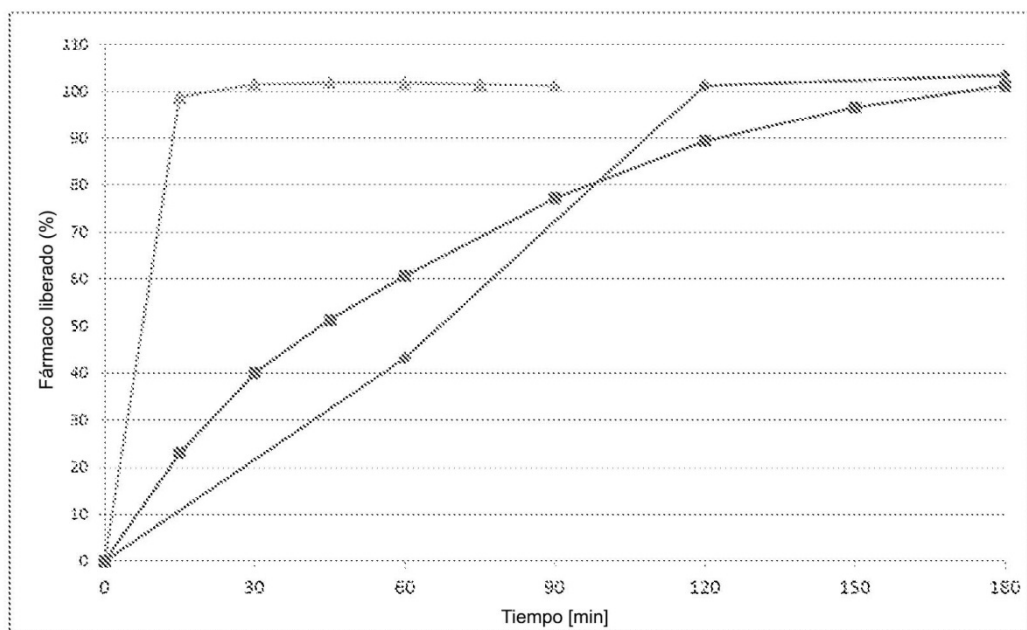


Figura 3

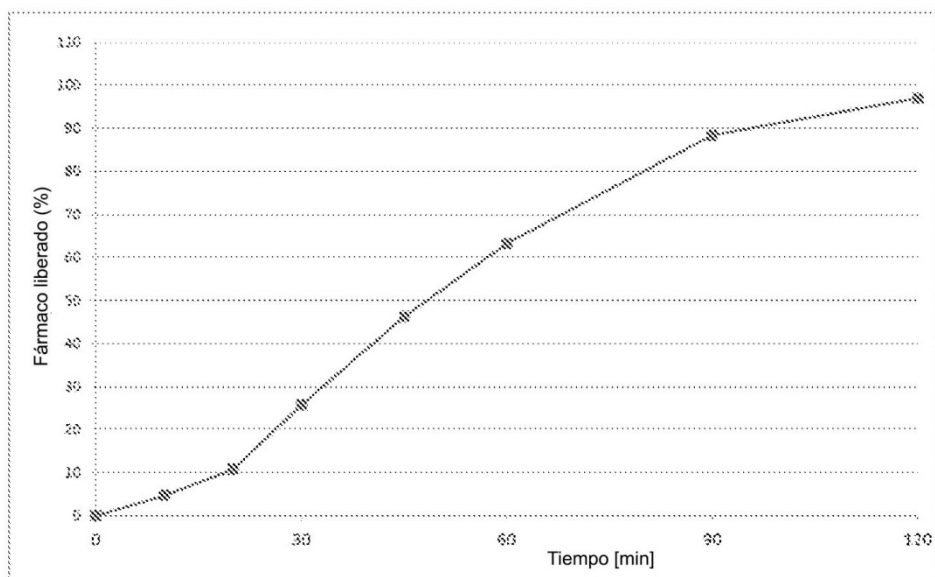


Figura 4

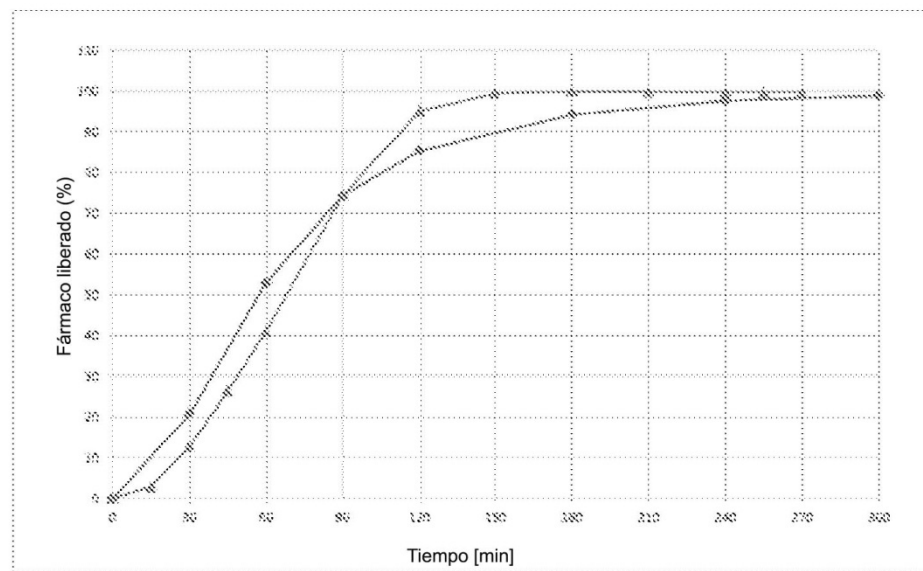


Figura 5

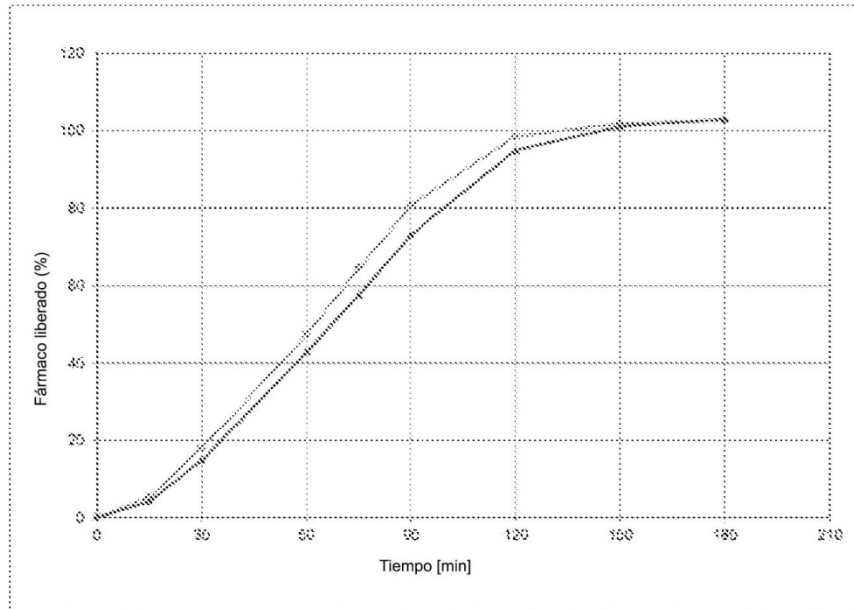


Figura 6

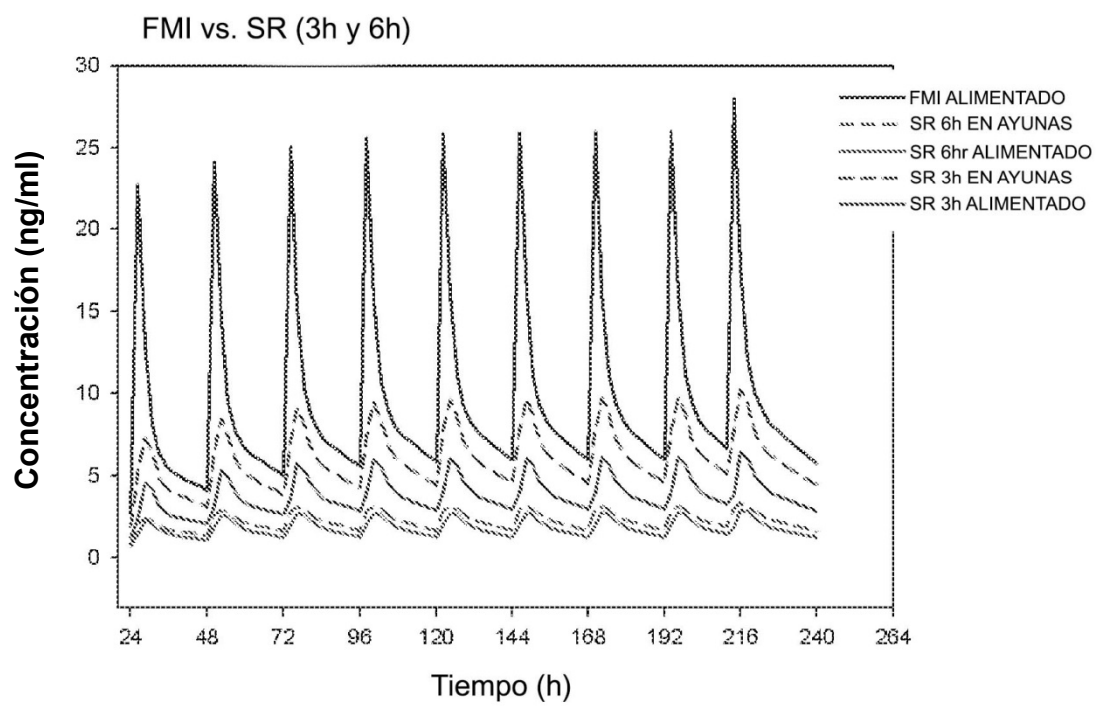


Figura 7

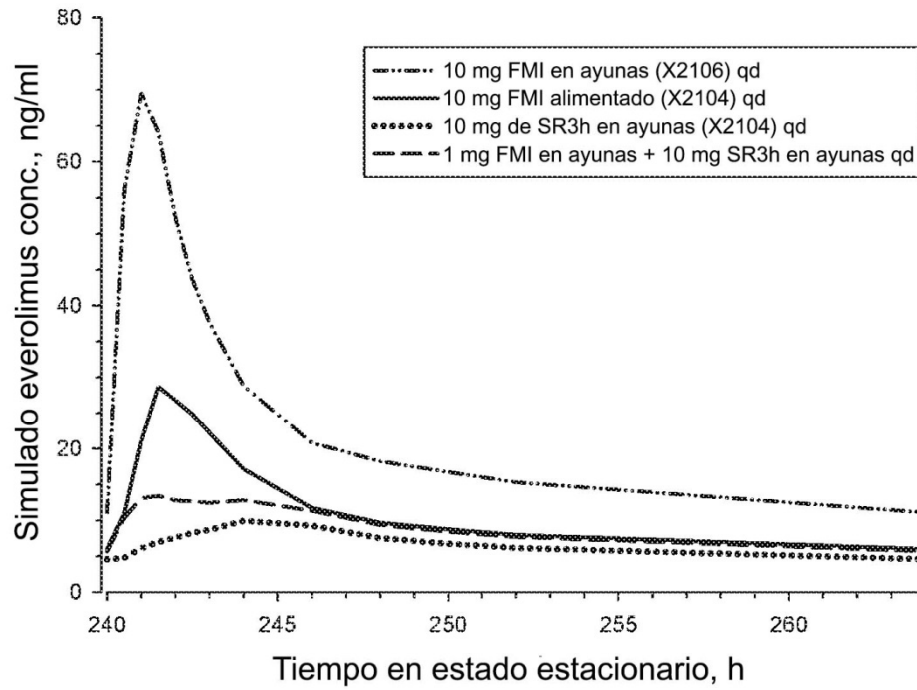


Figura 8

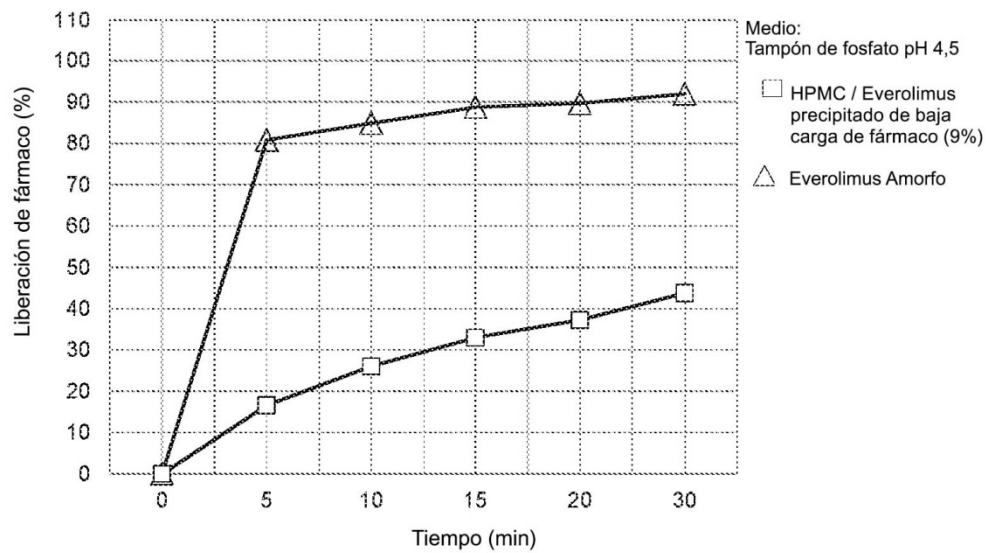


Figura 9

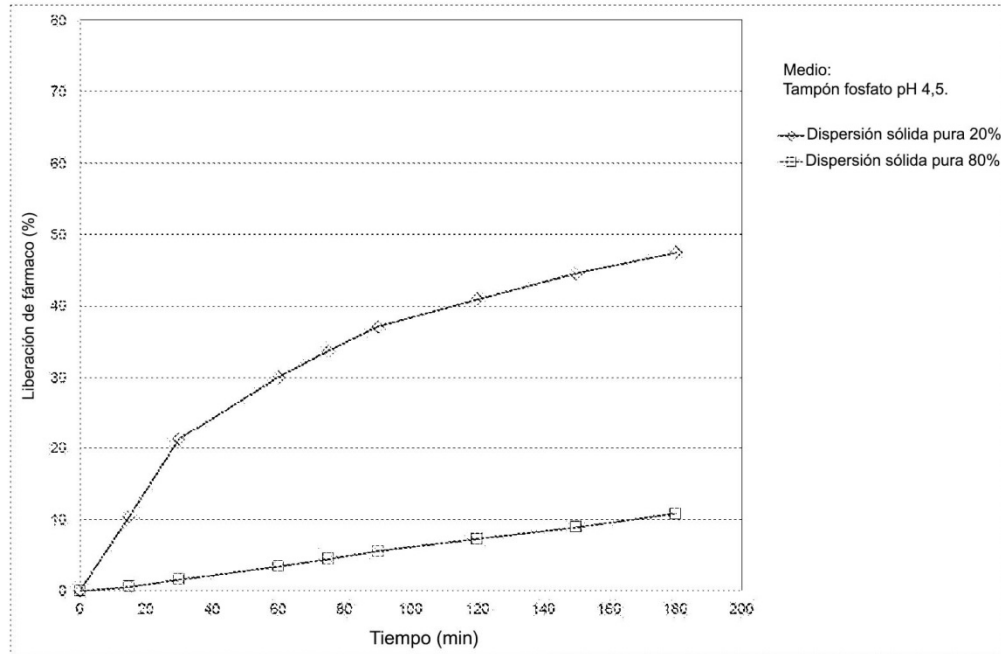


Figura 10

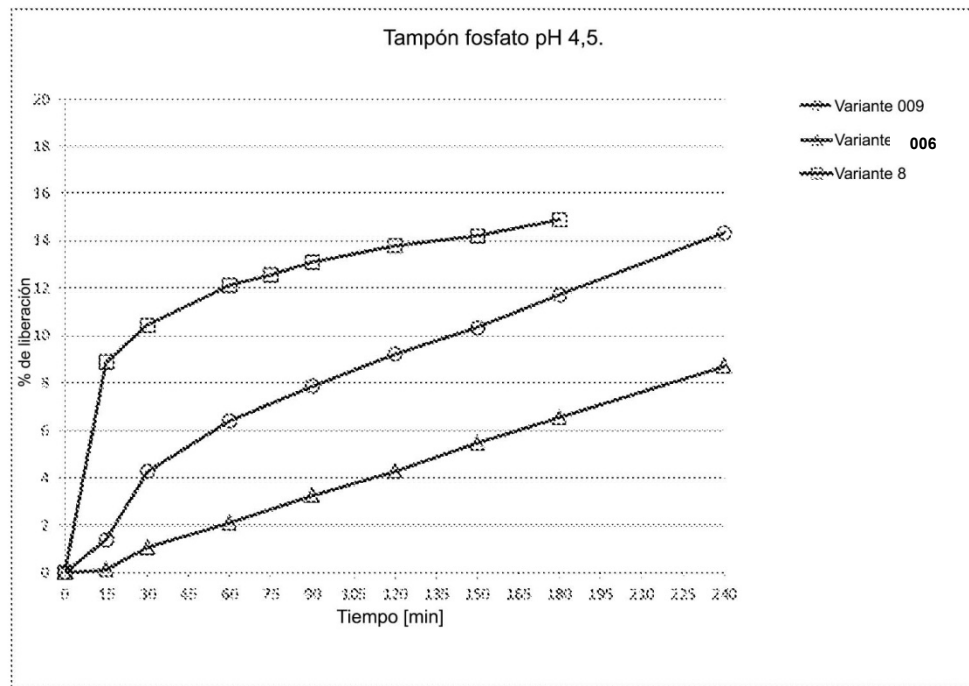


Figura 11

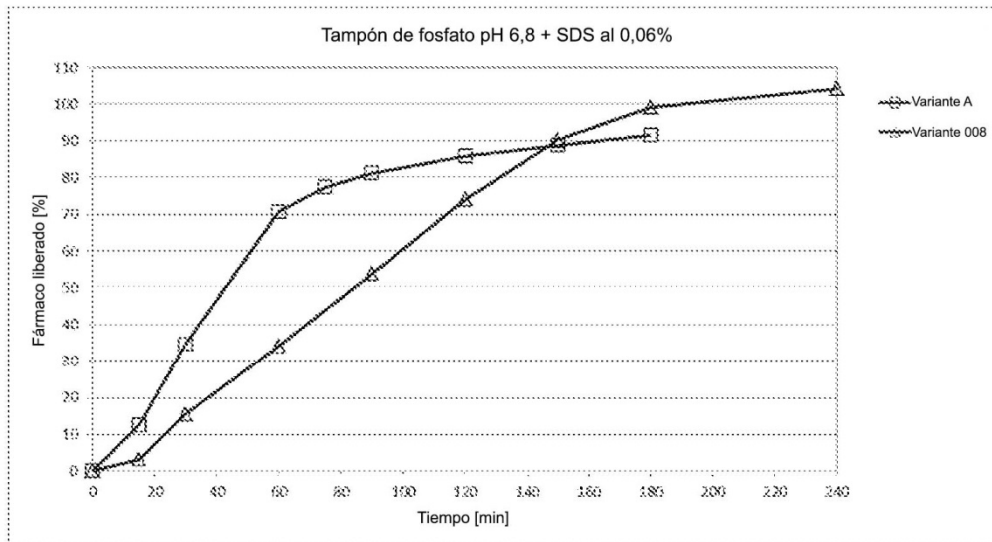


Figura 12

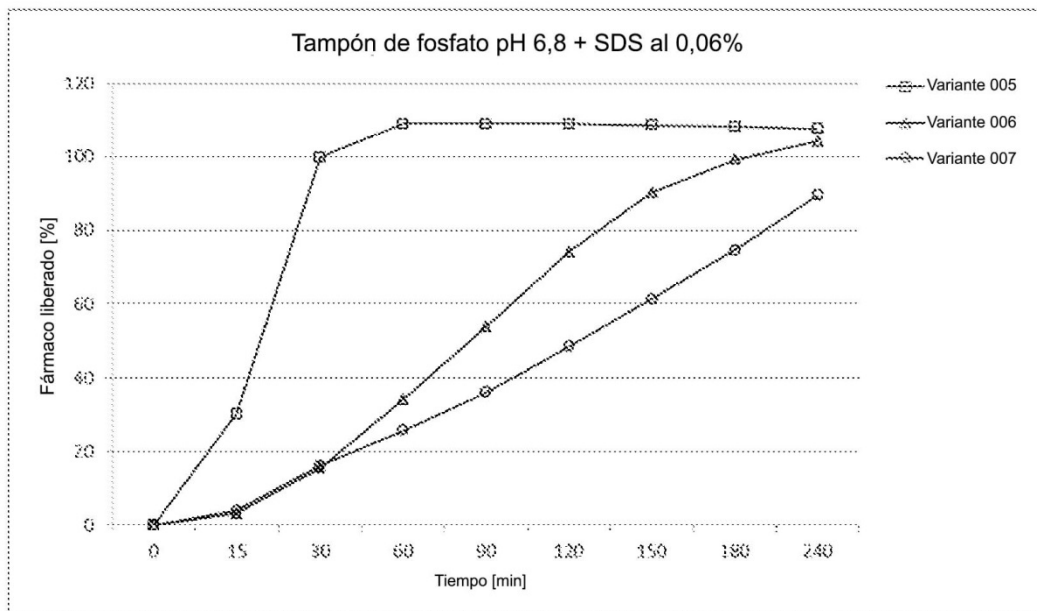


Figura 13

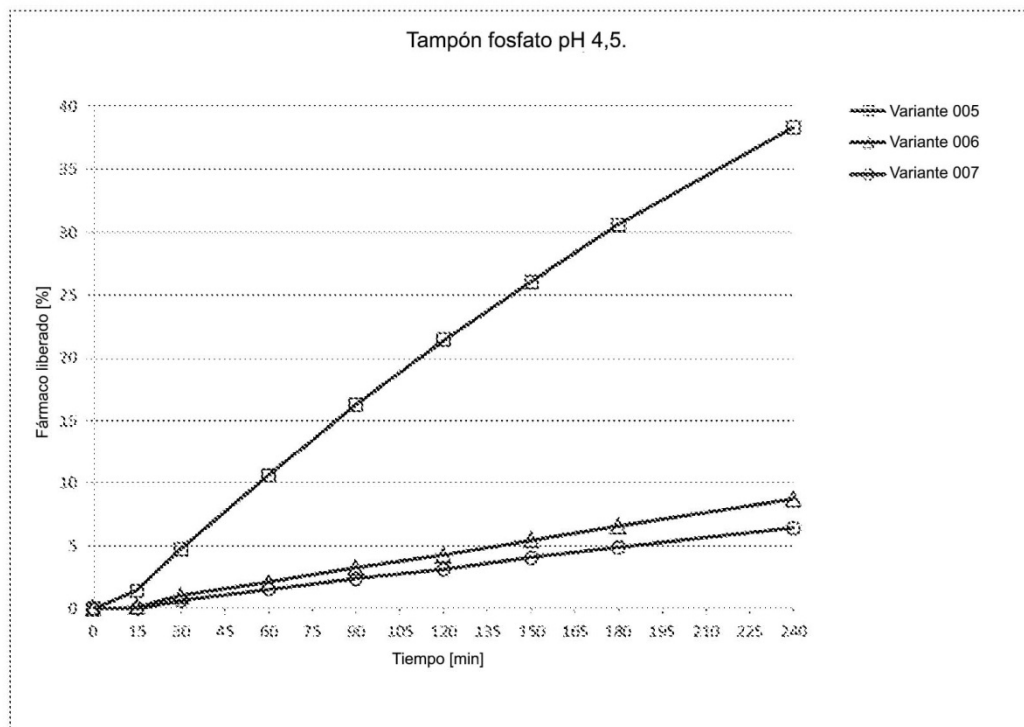


Figura 14

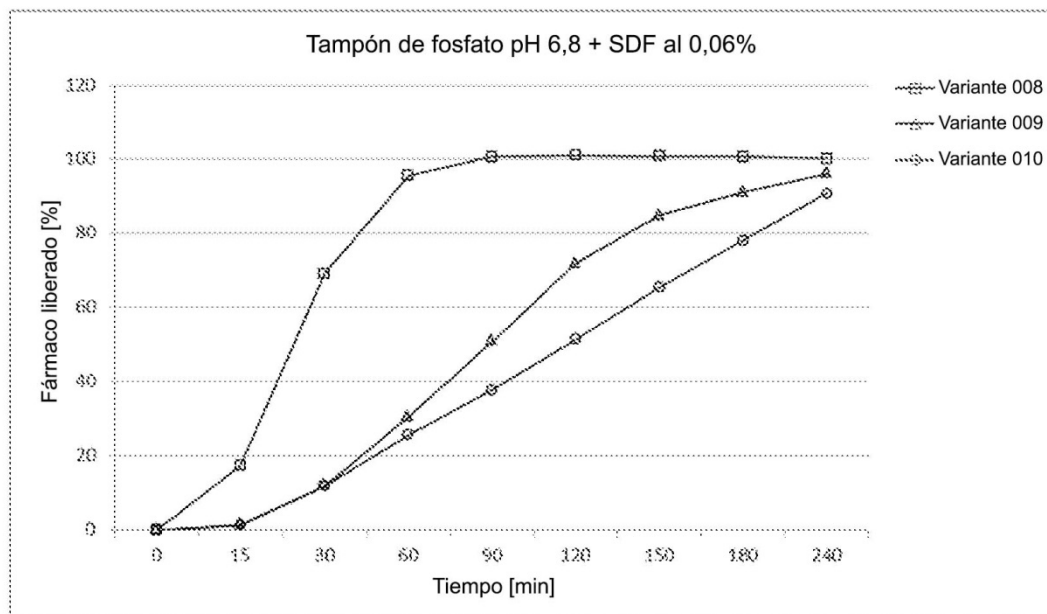


Figura 15

