

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 663 744**

51 Int. Cl.:

A61K 9/20 (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: **03.10.2012 PCT/EP2012/069541**

87 Fecha y número de publicación internacional: **11.04.2013 WO13050419**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.10.2012 E 12766990 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.12.2017 EP 2763663**

54 Título: **Composiciones farmacéuticas que comprenden 40-O-(2-hidroxi)etil-rapamicina**

30 Prioridad:

06.10.2011 US 201161544026 P

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

16.04.2018

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**DIEDERICH, ANKE;
LIECHTI, KURT;
KUEHL, PETER y
CHEUNG, WING**

74 Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

ES 2 663 744 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 40-O-(2-hidroxi)etil-rapamicina

5 La presente invención se refiere a formulaciones farmacéuticas sólidas que comprenden 40-O-(2-hidroxi)etil-rapamicina, a formas farmacéuticas sólidas que comprenden dichas formulaciones farmacéuticas sólidas, a la formulación para uso en un método que implica un paciente y al uso de la formulación y formas farmacéuticas sólidas como una medicina. También se divulgan en el presente documentos métodos de preparar dichas formulaciones farmacéuticas sólidas y dichas formas farmacéuticas sólidas, usos de dichas formulaciones farmacéuticas sólidas y dichas formas farmacéuticas sólidas para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de enfermedades o afecciones que responden a la inhibición de la ruta de señalización de mTOR, tal como, por ejemplo, enfermedades proliferativas o inmunosupresión.

15 Rapamicina es un antibiótico macrólido lactama producido por *Streptomyces hygroscopicus*. Las rapamicinas son potentes inmunosupresores y tienen actividad antitumoral y antifúngica. Sin embargo, su utilidad como fármaco está restringida por su biodisponibilidad muy baja y variable. Además, la rapamicina es poco soluble en medios acuosos, por ejemplo, agua, lo que hace difícil formular composiciones galénicas.

20 40-O-(2-hidroxi)etil-rapamicina (everolimus, RAD001) es un derivado de rapamicina activo por vía oral que se describe, por ejemplo, en el ejemplo 8 del documento WO94/09010. 40-O-(2-hidroxi)etil-rapamicina se aprobó primero como un inmunosupresor en 2003 y está disponible para pacientes ahora en > 80 países bajo el nombre de Certican®/Zortress®, por ejemplo, para la prevención de rechazo a órganos, o bajo el nombre Afinitor®/Votubia® para el tratamiento de enfermedades tumorales.

25 En un primer aspecto la invención proporciona una formulación farmacéutica de liberación extendida para la administración oral en forma de un multiparticulado que comprende a) 40-O-(2-hidroxi)etil-rapamicina, b) al menos un recubrimiento de liberación extendida que comprende i) un polímero que forma un recubrimiento insoluble en agua y ii) opcionalmente un formador de poros, y c) una capa de protección, en donde la capa de protección separa la capa que comprende la 40-O-(2-hidroxi)etil-rapamicina del recubrimiento de liberación extendida.

30 En un segundo aspecto la invención proporciona una forma farmacéutica sólida que comprende una formulación farmacéutica de liberación extendida según el primer aspecto anterior en forma de un minicomprimido, pellas, micropartículas, gránulos o bolas.

35 En otro aspecto la invención proporciona la formulación farmacéutica de liberación extendida o la forma farmacéutica sólida según los aspectos anteriormente mencionados para uso como una medicina.

40 En aún otro aspecto la invención proporciona una formulación farmacéutica de liberación extendida para la administración oral en forma de multiparticulados para uso en un método de reducir la proporción C_{max} respecto a C_{min} de everolimus en un paciente según el primer aspecto.

Se exponen formas de realización adicionales en las reivindicaciones dependientes.

45 40-O-(2-hidroxi)etil-rapamicina es un macrólido de baja solubilidad en agua y baja estabilidad química. En administración oral a seres humanos, O-(2-hidroxi)etil-rapamicina sólida puede no absorberse en cantidad suficiente en el torrente sanguíneo. Mezclas de O-(2-hidroxi)etil-rapamicina con excipientes farmacéuticos convencionales pueden producir inestabilidad; las desventajas con tales composiciones incluyen velocidades de disolución impredecibles o biodisponibilidad irregular. Se divulgan formulaciones de 40-O-(2-hidroxi)etil-rapamicina y métodos para la preparación de tales formulaciones, por ejemplo, en el documento WO97/03654 en relación a composiciones farmacéuticas orales para rapamicinas, tal como, por ejemplo, 40-O-(2-hidroxi)etil-rapamicina, que están en forma de una dispersión sólida. El documento WO03/028705 divulga composiciones farmacéuticas orales para rapamicinas, tal como, por ejemplo, 40-O-(2-hidroxi)etil-rapamicina, que comprenden dióxido de silicio coloidal para fomentar la disgregación. El documento WO05/034916 describe, entre otros, composiciones farmacéuticas para combinaciones de dosis fijas que comprenden MMF/MMA y RAD001 que están en forma multiparticulada y en donde las partículas de MMF/MMA preferiblemente tienen un recubrimiento entérico. El recubrimiento entérico de liberación retrasada divulgado comprende polímeros dependientes de pH que comprenden grupos carboxi tal como ftalato acetato de celulosa; trimelitato acetato de celulosa; copolímeros de ácido metacrílico, por ejemplo, copolímeros derivados de ácido metacrílico y ésteres del mismo, que contienen al menos el 40% de ácido metacrílico; ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa; y succinato acetato de hidroxipropilmetilcelulosa. Tales polímeros dependientes de pH típicamente no son compatibles con RAD001 estable si se formulan juntos en una subunidad multiparticulada o forma farmacéutica monolítica.

65 40-O-(2-hidroxi)etil-rapamicina está disponible en formas farmacéuticas sólidas para la administración oral como comprimidos de liberación inmediata de 0,1 a 10 mg. Sin embargo, todavía hoy es difícil formular 40-O-(2-hidroxi)etil-rapamicina como formas farmacéuticas sólidas orales que cumplan tanto los requisitos de satisfacer la estabilidad del producto farmacéutico como suficiente biodisponibilidad oral al mismo tiempo. 40-O-(2-hidroxi)etil-rapamicina es

lábil a la humedad, incompatible para muchos excipientes comúnmente usados, así como sensible a la luz y agresión oxidativa. Por tanto, se requieren medidas específicas para estabilizar la sustancia farmacéutica durante el procesamiento y a lo largo del periodo de vida útil del producto farmacéutico. Además, se tienen que aplicar principios que aumentan la solubilidad para asegurar la absorción de fármaco consistente, fiable con baja variabilidad y la degradación de O-(2-hidroxi)etil-rapamicina en el aparato digestivo necesita minimizarse para optimizar la eficacia del fármaco y para reducir la variabilidad de absorción en y/o entre pacientes.

La presente invención proporciona ahora formulaciones farmacéuticas mejoradas en forma de formas farmacéuticas sólidas orales que comprenden 40-O-(2-hidroxi)etil-rapamicina que satisfacen los requisitos de estabilidad de producto y tienen propiedades farmacocinéticas favorables sobre los comprimidos de LI actuales, tal como concentraciones pico en plasma medias reducidas, variabilidad inter e intra-paciente reducida en el grado de absorción del fármaco y en la concentración pico en plasma, proporción C_{max}/C_{min} reducida y efectos de los alimentos reducidos. La formulación sólida mejorada de la presente invención permite el ajuste de dosis más preciso y reduce la frecuencia de sucesos adversos, proporcionando de esta manera tratamientos más seguros para 40-O-(2-hidroxi)etil-rapamicina a los pacientes.

La presente invención se refiere a formulaciones de liberación extendida estables de 40-O-(2-hidroxi)etil-rapamicina que son sistemas multiparticulados y pueden tener capas funcionales y recubrimientos.

En un aspecto, la presente invención proporciona formulaciones de liberación extendida estables que comprenden 40-O-(2-hidroxi)etil-rapamicina, como principio activo formulado como formulación multiparticulada, de liberación extendida. El término "formulación multiparticulada, de liberación extendida" como se usa en el presente documento, se refiere a una formulación que permite la liberación de 40-O-(2-hidroxi)etil-rapamicina durante un periodo de tiempo extendido, por ejemplo, a lo largo de al menos 1, 2, 3, 4, 5 o 6 horas. La formulación de liberación extendida contiene matrices y recubrimientos hechos de excipientes especiales, por ejemplo, como se describe posteriormente en el presente documento, que se formulan de una manera que hace el principio activo disponible durante un periodo de tiempo extendido después de la ingestión.

Para el fin de la presente invención, el término "liberación extendida" se puede usar de forma intercambiable con los términos "liberación sostenida" o "liberación prolongada". El término "liberación extendida" se refiere a una formulación farmacéutica que no libera la sustancia farmacéutica activa inmediatamente después de la dosis oral, sino a lo largo de un extendido según la definición en las farmacopeas Ph. Eur. (7ª edición) monografía para comprimidos y cápsulas y capítulo general <1151> de la USP para formas farmacéuticas. El término "liberación inmediata" como se usa en el presente documento se refiere a una formulación farmacéutica que libera el 85% de la sustancia farmacéutica activa en menos de 60 minutos según la definición de "Guidance for Industry: "Dissolution Testing of Immediate Release Solid Oral Dosage Forms" (FDA CDER, 1997). Específicamente, el término "liberación inmediata" significa liberación de everolimus de comprimidos en el tiempo de 30 minutos, por ejemplo, medido en el ensayo de disolución descrito posteriormente en el presente documento.

Las formulaciones farmacéuticas según la presente invención se pueden caracterizar por un perfil de liberación in vitro usando un ensayo de disolución como se describe posteriormente en el presente documento: un recipiente de disolución lleno con 900 ml de tampón fosfato pH 6,8 que contiene dodecilsulfato de sodio al 0,2% a 37°C y la disolución se realiza usando un método de paleta a 75 rpm según USP monografía de ensayo 711, y Ph.Eur. monografía de ensayo 2.9.3., respectivamente.

Las formulaciones de liberación extendida según la presente invención típicamente liberan 40-O-(2-hidroxi)etil-rapamicina en el ensayo de liberación in vitro según las siguientes especificaciones de liberación:

0,5 h: <45%, o <40, preferiblemente: <30%
 1 h: 20-80%, preferiblemente: 30-60%
 2 h: >50%, o >70%, preferiblemente >75%
 3 h: >60%, o >65%, preferiblemente: >85%, particularmente >90%.

Las formulaciones de liberación extendida según la presente invención típicamente liberan el 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.

En una forma de realización preferida, las formulaciones de liberación extendida estables comprenden 40-O-(2-hidroxi)etil-rapamicina en una matriz soporte de disolución o disgregación rápida en combinación con recubrimientos en donde al menos uno de los recubrimientos es un recubrimiento de liberación extendida. En otra forma de realización preferida, las formulaciones de liberación extendida estables comprenden 40-O-(2-hidroxi)etil-rapamicina en una matriz soporte no disgregante con propiedades de liberación extendida, que se puede combinar opcionalmente con recubrimientos adicionales. La matriz soporte comprende formadores de matriz, típicamente polímeros formadores de matriz, y puede contener excipientes adicionales, tal como rellenos, por ejemplo, lactosa, manitol, maltodextrina, almidón pregelatinizado, fosfato de calcio, o celulosa microcristalina, y disgregantes, por ejemplo, almidón de maíz, croscarmelosa, glicolato sódico de almidón, o crospovidona, antioxidantes, por ejemplo, butilhidroxianisol, butilhidroxitoluol, palmitato de ascorbilo, tocoferol, succinato de vitamina E polietilenglicol, y

agentes potenciadores de proceso, tal como lubricantes y deslizantes, por ejemplo, dióxido de silicio coloidal, talco, monoestearato de glicerilo, estearato de magnesio, estearato de calcio, o estearilfumarato de sodio. El término "formador de matriz" típicamente se refiere a un material farmacéuticamente inerte que proporciona estabilidad física tal como, por ejemplo, estabilidad mecánica o de unión.

5 Los polímeros formadores de matriz adecuados usados para matrices soporte de disolución o disgregación rápida se conocen en la técnica e incluyen, 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, tal como Gelcarin GP 812 o combinaciones de los mismos.

15 Los excipientes formadores de matriz adecuados para matrices soporte no disgregantes con propiedades de liberación extendida se conocen en la técnica e incluyen, por ejemplo, goma arábiga, alginato de sodio, gelatina, carboximetilcelulosa sódica (o "CMC sódica"), metilcelulosa, etilcelulosa y acetato o poliácridatos de celulosa, por ejemplo, copolímeros de metacrilato de amonio (Eudragit RS/RL), hidroxipropilmetilcelulosa ("HPMC"), hidroxipropilcelulosa, hidroxietilcelulosa, acetato de polivinilo, polietilenglicol o polivinilpirrolidona ("PVP"), por ejemplo, carragenano, tal como Gelcarin GP 812, monoestearato de glicerilo, alcohol esteárico, ácido esteárico, behenato de glicerilo, succinato de vitamina E polietilenglicol, o combinaciones de los mismos.

20 En una forma de realización, el recubrimiento de liberación extendida es una capa formada con polímeros insolubles en agua, no disgregantes, que controlan la liberación por penetración del fármaco a través de esta capa. El recubrimiento de liberación extendida también puede contener formadores de poros, plastificantes, y agentes potenciadores del procesamiento, tal como lubricantes y agentes antiadherentes.

25 Los polímeros formadores de recubrimiento de liberación extendida adecuados que permiten la liberación controlada por difusión se conocen en la técnica e incluyen, por ejemplo, etilcelulosa y acetato o poliácridatos de celulosa, por ejemplo, copolímeros de metacrilato de amonio (Eudragit RS/RL), acetato de polivinilo o combinaciones de los mismos. En una forma de realización preferida, el polímero formador de recubrimiento de liberación extendida es etilcelulosa o acetato o poliácridatos de celulosa, por ejemplo, copolímero de metacrilato de amonio de tipo A (Eudragit RS) o copolímero de metacrilato de amonio de tipo B (Eudragit RL) o combinaciones de los mismos. Además, el recubrimiento de liberación extendida incluye plastificante, tal como triacetina, citrato de trietilo, sebacato de dibutilo, sebacato de dietilo, polietilenglicol 3000, 4000 o 6000, citrato de acetiltriethyl, citrato de acetiltributilo, o ftalato de dietilo, y/o agentes antiadherentes tal como Syloid 244 FP, talco, monoestearato de glicerilo, o dióxido de titanio. La cantidad de plastificante típicamente está entre el 5 al 40%, preferiblemente del 10 al 25%, relativa a la cantidad de polímero de liberación sostenida.

35 El recubrimiento de liberación sostenida es, según una forma de realización preferida de la presente invención, un sistema formador de poros que comprende un polímero formador de recubrimiento insoluble en agua y un formador de poros. El término "formador de poros" se refiere a un excipiente fácilmente soluble que permite que se introduzcan poros o que aumente la permeabilidad del recubrimiento, y una liberación controlada por difusión del principio activo.

45 Los formadores de poros adecuados se conocen en la técnica e incluyen, por ejemplo, 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 (Klucel™ EF, EXF, LF), o hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC, por ejemplo, Methocel™ E3/E5, Pharmacoat 603™), polietilenglicol (Macrogol 1500, 3500, 4000, 6000), poloxámero 188 (Pluronic F68™) o povidona (PVP, Kollidon K25/K30), o combinaciones de los mismos. Las cantidades adecuadas de formadores de poros incluidos en el recubrimiento son iguales a las proporciones de polímero de recubrimiento respecto a formador de poros de, por ejemplo, 100:20 a 100:50, de 100:20 a 100:100, preferiblemente proporciones de 100:35 a 100:45, particularmente proporciones de 100:35 a 100:50 relativas a la cantidad de polímero formador de recubrimiento. Las cantidades adecuadas de polímeros formadores de recubrimiento incluidas son iguales a porcentajes de aumento de peso del polímero de, por ejemplo, el 4% al 15%, del 5% al 15%, preferiblemente del 5% al 12%, más preferiblemente del 6% al 12% en peso del peso total de la formulación farmacéutica.

60 Según otra forma de realización preferida, la matriz soporte de liberación extendida no disgregante comprende polímeros formadores de matriz que permiten la liberación controlada por difusión del principio activo por hidratación del polímero. La matriz soporte extendida puede contener excipientes adicionales, tal como aglutinantes y/o rellenos y agentes potenciadores de proceso, tal como lubricantes y deslizantes, etc.

65 Los siguientes polímeros formadores de matriz se usan típicamente para la liberación controlada por difusión: alginato de sodio, ácidos poliácridicos (o "carbómeros"), carboximetilcelulosa sódica (o "CMC sódica"), metilcelulosa, etilcelulosa, y acetato o poliácridatos de celulosa, por ejemplo, copolímeros de metacrilato de amonio (Eudragit

RS/RL), hidroxipropilmetilcelulosa ("HPMC") de diferentes grados de viscosidad (es decir, longitudes medias de cadenas de polímero) y combinaciones de los mismos, por ejemplo, Methocel™ grados CR, 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. La combinación de polímeros formadores de matriz permite ajustar la velocidad de disolución del principio activo según la necesidad.

Alternativamente, la matriz de liberación extendida no disgregante está formada con excipientes, lo que permite la liberación del principio activo por una erosión controlada. Las matrices controladas por erosión pueden contener formadores de matriz lipofílicos, y también excipientes adicionales, tal como rellenos, disgregantes y agentes potenciadores de proceso, tal como lubricantes y deslizantes. Los excipientes formadores de matriz lipofílicos relacionados con este tipo de matriz incluyen excipientes lipofílicos, tal como monoestearato de glicerilo, por ejemplo, Cutina GMS, behenato de glicerilo, por ejemplo, Compritol 888 ATO, alcohol esteárico, ácido esteárico, grasa sólida, por ejemplo, Gelucire™, o succinato de vitamina E polietilenglicol, por ejemplo, Speziol TPGS o combinaciones de los mismos.

Los aglutinantes, rellenos 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 tal como, por ejemplo, BHT, desecantes y disgregantes tal como, por ejemplo, crospovidona o glicolato sódico de almidón, almidón o croscarmelosa.

En una forma de realización preferida, las formulaciones de liberación extendida estables comprenden 40-O-(2-hidroxi)etil-rapamicina en una matriz de disolución/disgregación rápida, por ejemplo, en forma de una dispersión sólida como se describe posteriormente en el presente documento, en combinación con capas funcionales o recubrimientos en donde al menos una de la(s) capa(s) funcional(es) o recubrimiento(s) tiene comportamiento que controla la liberación lo que permite la liberación extendida del principio activo. En otra forma de realización preferida, las formulaciones de liberación extendida estables comprenden 40-O-(2-hidroxi)etil-rapamicina en la matriz de liberación extendida que, opcionalmente, puede contener además capas funcionales o recubrimientos adicionales, tal como capas o recubrimientos protectores o de liberación sostenida. Los recubrimientos, por ejemplo, el recubrimiento de liberación extendida, típicamente tiene un espesor de recubrimiento en el intervalo de 10 a 100 µm, preferiblemente de 10 a 50 µm (evaluado por espectroscopia RAMAN confocal).

En una forma de realización preferida de la presente invención, las formulaciones de la presente invención están en forma de un sistema de administración multiparticulado. Los sistemas de administración de fármacos multiparticulados según la presente invención son principalmente formas farmacéuticas orales que consisten en múltiples unidades de dosis pequeñas distintas. En estos sistemas, la forma farmacéutica, de la sustancia farmacéutica tal como cápsula, comprimidos, bolsita o sobre tubular, contiene una pluralidad de subunidades, típicamente consistente en decenas a centenas o incluso hasta miles de partículas esféricas con diámetro de 0,05-2,00 mm. Las formulaciones del tamaño 1,5-3 mm, por ejemplo, minicomprimidos, presentan otra alternativa de la presente invención. La forma farmacéutica se diseña para disgregarse rápidamente en el estómago liberando los multiparticulados. Los multiparticulados se distribuyen en la luz gastrointestinal y se vaciarán gradualmente del estómago liberando la sustancia farmacéutica de una manera controlada.

En una forma de realización las composiciones farmacéuticas según la presente invención, por ejemplo, en forma de sistema de administración multiparticulado, comprenden O-(2-hidroxi)etil-rapamicina como principio activo, por ejemplo, disuelto o dispersado en el núcleo de la partícula (por ejemplo, una bola, pella, gránulo o minicomprimido), o en una capa que rodea un núcleo inerte de la partícula. El principio activo puede estar, por ejemplo, embebido en una matriz de liberación extendida, que preferiblemente comprende excipientes formadores de matriz hidrofílicos o lipofílicos, o embebido en una matriz de disgregación y/o disolución rápida en combinación con capa(s) funcionales(s) y recubrimiento(s) superior(es) en donde al menos una de la(s) capa(s) funcional(es) o recubrimiento(s) superior(es) comprende un polímero formador de recubrimiento que permite la liberación extendida controlada por difusión del principio activo. Opcionalmente, una capa de protección para mejorar la estabilidad del principio activo separa la matriz que contiene la sustancia activa de las capas funcionales o recubrimientos superiores, para asegurar la estabilidad del producto farmacéutico.

En otra forma de realización preferida, la presente invención proporciona formulaciones de liberación extendida estables, por ejemplo, en forma de un sistema de administración multiparticulado, que comprende 40-O-(2-hidroxi)etil-rapamicina como principio activo y una capa de recubrimiento externa que comprende un polímero insoluble y un componente soluble como formador de poros, y opcionalmente capas funcionales adicionales. Para el fin de la presente invención, los términos "capa externa" es una capa situada hacia el exterior de una partícula y puede estar recubierta con una capa(s) adicional(es) o puede ser un recubrimiento superior. Los términos "capa externa", "capa de recubrimiento" o "recubrimiento superior" se pueden usar de forma intercambiable dependiendo del contexto en el que los términos se usan.

En una forma de realización preferida, las composiciones farmacéuticas de la presente invención contienen 40-O-(2-hidroxi)etil-rapamicina como el único ingrediente terapéuticamente activo.

En una forma de realización preferida, las partículas comprenden uno o varios recubrimientos superiores que permiten la liberación extendida del principio activo. Los recubrimientos superiores típicamente son capas finales con comportamiento de control de la liberación, que encierran cada partícula de los multiparticulados por separado.

5 En una forma de realización particularmente preferida, las composiciones farmacéuticas de la presente invención comprenden una capa externa o un recubrimiento superior que controla la liberación mediante la difusión del fármaco a través de la capa de recubrimiento que es permeable, opcionalmente mediante la formación de poros en la capa de polímero insoluble, o alternativamente solo 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 formador de poros soluble en agua. La velocidad de liberación está 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 tal como etilcelulosa o acetato o poliácridatos de celulosa, por ejemplo, copolímeros de metacrilato de amonio (Eudragit RS/RL). Los formadores de pros 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, 15 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 proporción de 2:1 a 1:10, por ejemplo, de 1:1 a 1:5, 1:3 o 1:5. Una proporción preferida de formador de poros respecto al polímero insoluble según la presente invención es HPC, por ejemplo, Klucel™ EF, EXF, LF o HPMC 3cP, por ejemplo, Methocel™ E3, en una proporción de 1:1 a 1:4, por ejemplo, aproximadamente 1:1, 1:1,2, 1:1,5 o 1:2. Los polímeros insolubles preferidos según 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 metacrilato de amonio de tipo A (Eudragit RS) y copolímero de metacrilato de amonio de tipo B (Eudragit RL) en proporciones de 1:2 a 9:1, preferiblemente de 1:1 a 4:1 se aplican según esta invención.

25 El/los recubrimiento(s) superior(es) de liberación sostenida logra(n) la liberación de la mayoría de la sustancia activa en el intestino delgado y permite proteger la sustancia activa de los líquidos del estómago y minimiza la exposición de la sustancia activa a la boca, esófago y estómago.

30 En una forma de realización de la presente invención, las composiciones farmacéuticas de la presente invención comprenden una matriz que contiene una sustancia farmacéutica, por ejemplo, capa de matriz de disgregación y/o disolución rápida o en una capa de matriz de liberación extendida, por ejemplo, en un núcleo iniciador tal como bolas, pellas o gránulos, que pueden consistir en uno o más componentes, y en el que el principio activo se dispersa o disuelve. Por ejemplo, se puede dispersar o disolver 40-O-(2-hidroxi)etil-rapamicina amorfa o cristalina en la matriz en una proporción desde 1:100 a 100:1 en la matriz. En una forma de realización particularmente preferida la proporción de 40-O-(2-hidroxi)etil-rapamicina respecto al formador de matriz es de 1:50 a 5:1, o de 1:50 a 1:1 en peso, o más preferido de 1:5 a 2:3, o aún más preferido de 1:10 a 1:5 en peso (respecto al formador de matriz).

40 Según una forma de realización de la presente invención, la matriz que contiene la sustancia farmacéutica se pone en capas sobre la superficie de los núcleos iniciadores. La capa se construye rociando una dispersión o solución de los componentes de la matriz y la sustancia farmacéutica sobre partículas de tamaño y forma uniforme, regular en un proceso en lecho fluido. Alternativamente, mezclas en polvo de los componentes de la matriz se pueden poner en capas usando un procesador de disco giratorio. Los núcleos iniciadores tienen un tamaño medio de partícula de 0,1 a 2,5 mm. Pueden ser monocristales, por ejemplo, sacarosa, o aglomerados granulares fabricados por granulación en lecho fluido, una granulación en rotor, extrusión y esferonización, o un proceso de compactación. Esto abarca también minicomprimidos que se pueden usar como núcleos iniciadores. Preferiblemente, los núcleos iniciadores tienen una forma esférica y consisten en material inerte tal como sacarosa y almidón (Sugar Spheres, Suglets™, Non-pareils), manitol (por ejemplo, MCells™), lactosa (por ejemplo, lactosa secada por rociado) o celulosa microcristalina (por ejemplo, Cellets™).

50 En otra forma de realización de la invención, la matriz que contiene la sustancia farmacéutica se incorpora a los núcleos de las partículas. Los excipientes formadores de matriz, rellenos y otros ingredientes para potenciar el proceso se mezclan junto con la sustancia farmacéutica. Las mezclas en polvo obtenidas se pueden formular como partículas usando extrusión húmeda o extrusión por fusión y posterior esferonización, o compactando las mezclas a minicomprimidos. Las matrices formadas podrían ser o bien matrices que se disgregan/disuelven rápidamente, o matrices no disgregantes con propiedades de liberación extendida construidas con excipientes formadores de matriz hidrofílicos o lipofílicos. En una forma de realización, se preparan multiparticulados que consisten en una matriz hidrofílica, no disgregante que contiene la sustancia farmacéutica o una dispersión sólida de la misma, mezclando el principio activo, un relleno, por ejemplo, lactosa, junto con polímeros formadores de hidrogel hidrofílicos con diferentes viscosidades, un deslizante, y un lubricante. El polímero formador de hidrogel hidrofílico es preferiblemente, por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa, con bajo grado de viscosidad de menos de 20 mPas para una solución acuosa al 2% en peso, por ejemplo, Methocel K100. La mezcla en polvo se comprime después en la máquina de comprimidos para obtener minicomprimidos. Alternativamente, la mezcla en polvo se puede humedecer con un solvente orgánico, por ejemplo, etanol, y después extruir y esferonizar para obtener multiparticulados.

65

En otra forma de realización, se preparan multiparticulados que consisten en una matriz no disgregante lipofílica que contiene la sustancia farmacéutica o una dispersión sólida de la misma mezclando el principio activo, excipientes formadores de matriz, lipofílicos, fundibles, y rellenos. La mezcla se procesa por fusión y mezclado en un extrusor. Las hebras de extrusado obtenidas se cortan en partículas y opcionalmente se esferonizan. Los excipientes lipofílicos usados son, por ejemplo, succinato de vitamina E polietilenglicol (Vit E TPGS, por ejemplo, Kolliphor TPGS Pharma de BASF) solo, o en combinación con monoestearato de glicerol (GMS, por ejemplo, Kolliwax GMS de BASF) en proporciones de 9:1 a 1:9.

Se ha encontrado que las composiciones farmacéuticas según la presente invención reducen la proporción de la concentración pico (C_{max}) respecto a la concentración a las 24 horas tras la dosis (C_{24h}) después de una única administración de dosis en 24 sujetos sanos, comparado con los comprimidos actuales de 40-O-(2-hidroxi)etil-rapamicina disponibles para pacientes (imagen final de mercado o comprimidos "FMI"). Una C_{max} típica de las formulaciones según la presente invención es <10 ng/ml. Se predice que la proporción C_{max}/C_{24h} reducida, por simulaciones de modelos farmacodinámicos, reduzca la proporción de C_{max} respecto a una concentración mínima (C_{min}) (C_{max}/C_{min}) en un perfil de concentración y tiempo durante un intervalo de dosis de 24 horas después de la administración diaria de la presente invención. La ventaja de la proporción C_{max}/C_{min} reducida de la presente invención es que, con la dosis apropiada basada en la biodisponibilidad de la presente invención relativa a la formulación FMI, la presente invención permite que la concentración de everolimus se mantenga por encima del intervalo terapéutico inferior de everolimus (para eficacia suficiente) y al mismo tiempo se separe del intervalo terapéutico superior de everolimus (región de concentración de toxicidad). Por tanto, la presente invención es capaz de mejorar el perfil de seguridad de everolimus sin afectar a su eficacia. Las composiciones farmacéuticas según la presente invención permiten, por tanto, por ejemplo, mejor explotación de la ventana terapéutica de 40-O-(2-hidroxi)etil-rapamicina. La proporción C_{max}/C_{24h} típica (por tanto, C_{max}/C_{min} típica) en pacientes a los que se ha administrado las composiciones farmacéuticas según la presente invención es <5 o <4 , por ejemplo $3,5\pm 1$ o $3\pm 0,5$.

Según una forma de realización de la presente invención, 40-O-(2-hidroxi)etil-rapamicina está contenida en una capa separada de la capa funcional o recubrimiento superior que controla las propiedades de liberación extendida de la formulación. Tal capa puede estar hecha de cualquier sustancia que sea adecuada para dispersar o disolver O-(2-hidroxi)etil-rapamicina. En una forma de realización preferida, la capa que comprende O-(2-hidroxi)etil-rapamicina está hecha de una matriz soporte hidrofílica. La matriz soporte embebe el principio activo y lo protege de esta manera contra la degradación. Los formadores de matriz adecuados son polímeros hidrofílicos, por ejemplo, HPMC tipo 2910 o tipo 2280, HPC, HEC, MEC, MHEC, povidona, que se pueden disolver o dispersar rápidamente en agua. En una forma de 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 forma de realización preferida, la matriz soporte 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 soporte, por ejemplo, un polímero soluble en agua, por ejemplo, se puede usar uno o una mezcla de los siguientes polímeros:

- hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), por ejemplo, Hipromelosa de 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 viscosidad aparente baja, 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;
- polivinilpirrolidona (povidona, PVP), por ejemplo, PVP K25, K30 o PVP K12. PVP está disponible comercialmente, por ejemplo, como Kollidon® de la empresa BASF o como Plasdone® de la empresa ISP. Se prefiere una PVP que tiene un peso molecular medio entre aproximadamente 8.000 y aproximadamente 50.000 dalton, por ejemplo, PVP K30;
- hidroxipropilcelulosa (HPC), por ejemplo, Klucel EF/LF/JF o un derivado de la misma. Los ejemplos de derivados de HPC incluyen los que tienen una viscosidad dinámica baja en medios acuosos, por ejemplo, agua, por ejemplo, por debajo de 400 cps medida en una solución acuosa al 5% a 25°C. Los derivados de HPC preferidos tienen un peso molecular medio por debajo de aproximadamente 200.000 dalton, por ejemplo, entre 80.000 y 140.000 dalton. Los ejemplos de HPC comercialmente disponible incluyen Klucel® LF, Klucel® EF y Klucel® JF de la empresa Hercules Aqualon; y Nisso® HPC-L disponible de Nippon Soda Ltd;
- un polietilenglicol (PEG). Los ejemplos incluyen PEG que tienen un peso molecular medio entre 1000 y 9000 dalton, por ejemplo, entre aproximadamente 1800 y 7000, por ejemplo, PEG 2000, PEG 4000, o PEG 6000 (Handbook of Pharmaceuticals Excipients, p. 355-361);
- un glicérido poliglucosilado saturado, disponible, por ejemplo, como Gelucire®, por ejemplo, Gelucire® 44/14, 53/10, 50/13, 42/12, o 35/10 de la empresa Gattefossé; o
- una ciclodextrina, por ejemplo, una β -ciclodextrina o una α -ciclodextrina. Los ejemplos de β -ciclodextrinas adecuadas incluyen metil- β -ciclodextrina, dimetil- β -ciclodextrina; hidroxipropil- β -ciclodextrina; glucosil- β -ciclodextrina; maltosil- β -ciclodextrina; sulfato- β -ciclodextrina; sulfato-alquiléteres de β -ciclodextrina, por ejemplo, sulfato-alquil de C_{1-4} éteres. Los ejemplos de α -ciclodextrinas incluyen glucosil- α -ciclodextrina y maltosil- α -ciclodextrina.

- En una forma de realización preferida, la capa que contiene O-(2-hidroxi)etil-rapamicina contiene antioxidante en una proporción de 1:1000 a 1:1 respecto a la cantidad de sustancia farmacéutica. El antioxidante también puede estar presente en otras capas funcionales, por ejemplo, a una concentración del 0,1 al 10%, preferiblemente del 0,1 al 1%. Los antioxidantes adecuados incluyen, por ejemplo, butilhidroxiltoluo, butilhidroxianisol, palmitato de ascorbilo, tocoferol, succinato de vitamina E polietilenglicol. En una forma de realización preferida, el antioxidante es butilhidroxiltoluo.
- En una forma de realización preferida, una capa de protección separa la capa que contiene la sustancia activa de otras capas funcionales, tal como, por ejemplo, el recubrimiento superior, para aumentar la estabilidad del producto farmacéutico. La sustancia farmacéutica se estabiliza excluyendo cualquier contacto directo con el recubrimiento superior. La capa de protección también actúa como barrera de difusión que previene que cualquier componente en el recubrimiento superior, por ejemplos, subproductos del polímero o plastificantes, que pueden migrar a través de las capas, entre en contacto directo con el principio activo. Además de los polímeros, que se usan también como formadores de matriz (por ejemplo, los formadores de matriz descritos anteriormente), el alto contenido de pigmentos inorgánicos o agentes antiadherentes tales como talco y/o dióxido de titanio, por ejemplo, del 10 al 100%, preferiblemente del 20 al 50%, relativo a la cantidad aplicada de polímero, contribuye a la función barrera. El espesor de la capa de protección se puede ajustar para ganar estabilidad del producto farmacéutico optimizado.
- En otra forma de realización preferida, el principio activo 40-O-(2-hidroxi)etil-rapamicina está directamente embebido en la matriz soporte de liberación extendida como se ha descrito en el presente documento.
- Las composiciones farmacéuticas de la presente invención proporcionan buena estabilidad para sustancias activas tal como, por ejemplo, 40-O-(2-hidroxi)etil-rapamicina.
- Según un aspecto adicional de la presente invención, la presente invención contiene excipientes fuertemente higroscópicos, que son capaces de unir humedad acuosa encerrada en la formulación funcionando como un desecante interno. Se pueden usar adsorbentes tales como, por ejemplo, crospovidona, croscarmelosa sódica, glicolato sódico de almidón, o almidón.
- En una forma de realización preferida, se proporcionan métodos para estabilizar 40-O-(2-hidroxi)etil-rapamicina usando crospovidona. Crospovidona se conoce y se usa ampliamente como disgregante de comprimidos. Se ha encontrado sorprendentemente según la presente invención que crospovidona protege 40-O-(2-hidroxi)etil-rapamicina de la degradación inducida por humedad. Por tanto, la presente invención proporciona un método para reducir o prevenir la degradación inducida por humedad de 40-O-(2-hidroxi)etil-rapamicina usando crospovidona del 2% al 25%. La crospovidona es parte de las mezclas de polvo usadas para extrusión húmeda y por fusión, parte de la mezcla de polvo para comprimir los minicomprimidos, parte de la mezcla de polvo para hacer comprimidos de los multiparticulados, se añaden directamente a los multiparticulados en un bolsita o proceso de llenado de cápsulas. En una forma de realización relacionada, la presente invención proporciona el uso de crospovidona como un 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 (de 0,1 a 0,5 mm), bolas, pellas (de 0,2 a 2 mm) o minicomprimidos (de 1,5 a 3 mm), con un bajo contenido en humedad de agua de menos del 5% en total o incluso más preferido con menos del 3% o menos del 2,5% en total.
- En otro aspecto, la presente invención contiene excipientes fuertemente higroscópicos que son capaces de unirse a humedad de agua encerrada en la formulación que funcionan como un desecante interno. Se pueden usar adsorbentes tales como, por ejemplo, crospovidona, croscarmelosa sódica, glicolato sódico de almidón, almidón.
- Un efecto secundario común de las formulaciones de O-(2-hidroxi)etil-rapamicina es mucositis, que puede producir sufrimiento adicional de los pacientes, bajo cumplimiento del paciente y eficacia subóptima. La causa subyacente para mucositis no es conocida y podría, por ejemplo, ser debida a la irritación local de las membranas mucosas, pero también debida 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.
- Las composiciones farmacéuticas, por ejemplo, un sistema de administración multiparticulado según la presente invención se puede formular en un producto farmacéutico tal como, por ejemplo, cápsulas (por ejemplo, cápsulas de HPMC o gelatina dura), o cargar en bolsitas o sobres tubulares, o formular como comprimidos que liberan las partículas tras la disgregación.
- Para mejora adicional de la estabilidad del producto farmacéutico, el embalaje primario, tal como bolsitas, sobres tubulares, blísteres o botellas, pueden incluir un ingrediente que adsorbe agua, por ejemplo, gel de sílice, que reduce o estabiliza el contenido en humedad de agua del producto farmacéutico durante el almacenamiento en periodo de validez y/o durante el tiempo en uso.
- La formulación de la presente invención puede consistir en y/o liberar múltiples pellas, gránulos o minicomprimidos.

Donde la composición farmacéutica de esta invención está en forma de una forma farmacéutica, por ejemplo, como un comprimido, cápsula, gránulos, cada forma farmacéutica contendrá adecuadamente entre 0,1 mg y 40 mg de la sustancia farmacéutica, 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. Formas farmacéuticas adecuadas adicionales incluyen, por ejemplo, 25 mg o 30 mg o 35 mg o 40 mg o 50 mg. Tales formas farmacéuticas son adecuadas para la administración de 1 a 5 veces al día dependiendo del fin particular de la terapia, la fase de la terapia y similares. En una forma de realización la forma farmacéutica unitaria se administra una vez al día. La cantidad exacta de las composiciones que se va 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 sobre las formulaciones actualmente usadas. Por ejemplo, las formulaciones de la presente invención:

- permiten ajustes de dosis flexibles
- permiten cumplir un perfil de liberación de fármaco a medida, por ejemplo, combinando gránulos, bolas, pellas o minicomprimidos con diferentes perfiles de liberación (por ejemplo, un pulso inicial y liberación sostenida)
- permiten prevenir el contacto de los fármacos con membrana mucosa en la boca
- permiten que pellas, gránulos o minicomprimidos recubiertos de liberación extendida protejan el fármaco en el estómago contra la degradación lo que produce mayor biodisponibilidad
- permiten perfiles de liberación extendida
- protegen la mucosa del estómago contra irritación mediante el contacto directo con el fármaco
- disminuyen C_{max} y reducen la proporción C_{max}/C_{min}
- reducen la variabilidad inter y/o intra-paciente en C_{max} y AUC
- reducen la variabilidad inter y/o intra-paciente dependiente de alimento en C_{max} y AUC.

Se ha encontrado según una forma de realización de la presente invención que las composiciones farmacéuticas de la presente invención permiten administrar una mayor dosis de O-(2-hidroxi)etil-rapamicina comparado con las formulaciones de O-(2-hidroxi)etil-rapamicina de liberación inmediata disponibles en el mercado, pero al mismo tiempo tienen un perfil de seguridad mejorado. Según esto, en una forma de realización, la presente invención proporciona una formulación farmacéutica de liberación extendida o una forma farmacéutica sólida para uso como una medicina. En otra forma de realización la presente invención proporciona un método para el tratamiento de enfermedades sensibles a mTOR, por ejemplo, como se describe posteriormente en el presente documento en donde O-(2-hidroxi)etil-rapamicina se administra 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 forma de realización preferida O-(2-hidroxi)etil-rapamicina se administra de 1 mg a 40 mg, por ejemplo, de 20 mg a 40 mg (por ejemplo, 20 mg, 25 mg, 30 mg, 35 mg, o 40 mg) una vez al día o de 2 mg a 80 mg, por ejemplo, de 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 de 5 mg a 150 mg, por ejemplo, de 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 tumorales sólidas, por ejemplo, carcinoma de células renales, TSC, cáncer gástrico, cáncer de mama, linfoma, cáncer hepatocelular.

Las composiciones farmacéuticas del fármaco según la presente invención, por ejemplo, formulaciones multiparticuladas, se pueden preparar bien por extrusión y esferonización de una mezcla de los excipientes formadores de matriz junto con la sustancia farmacéutica con la ayuda de calor o líquidos humectantes, o compactando minicomprimidos con mezclas que contienen el fármaco, o poniendo por capas la capa de matriz que contiene el fármaco sobre núcleos en un proceso en lecho fluido o rotogranulación. La capa que contiene la sustancia activa se puede preparar rociando una dispersión de rociado con solventes orgánicos en la que los componentes hidrofílicos y la sustancia activa se dispersan o disuelven, preferiblemente disuelven, en el material nuclear, mientras al mismo tiempo los solventes se eliminan continuamente mediante la ayuda de aire seco, calentado. Mediante este proceso se forma una capa de matriz que rodea los núcleos, más preferiblemente la capa formada se una dispersión sólida del principio activo en polímeros tal como, por ejemplo, HPMC, HPC, HEC.

La formulación farmacéutica según la presente invención se puede, por ejemplo, preparar como sigue: Una mezcla de alimentación orgánica para rociado en la que el polímero hidrofílico se dispersa de manera coloidal y O-(2-hidroxi)etil-rapamicina se dispersa o disuelve, que precipitan juntas como un capa lisa, uniforme de dispersión sólida tras la eliminación del solvente de tal manera que, por ejemplo, se puede recubrir con recubrimientos de liberación modificados.

Los multiparticulados que contienen el fármaco obtenidos se pueden recubrir con capas funcionales adicionales y recubrimientos superiores. Una dispersión de rociado que contienen polímeros de recubrimiento, lubricantes, agentes antiadherentes, formadores de poros y plastificantes, que se disuelven, dispersan y suspenden en los solventes orgánicos y mezclas de los mismos, se rocía sobre los multiparticulados que contienen el fármaco. Durante el procesamiento los multiparticulados se mantienen continuamente en un movimiento controlado o fluidización, mientras se aplica gas de proceso calentado, seco al lecho del producto para evaporar los solventes de la superficie de los multiparticulados, donde la capa de película se forma a una temperatura definida. El espesor de

la capa de película se puede controlar por la cantidad de dispersión de recubrimiento rociada. Se aplica un secado final para minimizar el contenido residual de solvente en los multiparticulados en capas y recubiertos.

5 Los multiparticulados se pueden cargar en cápsulas duras, en bolsitas, sobres tubulares, o comprimir a comprimidos después de mezclarlos con los agentes para comprimidos adecuados.

También se proporcionan métodos de tratamiento para enfermedades sensibles a la ruta de mTOR, tal como, por ejemplo, se describe posteriormente, usando la composición farmacéutica según la presente invención, por ejemplo, un sistema de administración multiparticulado.

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

15 a) Tratamiento y prevención de rechazo a alo- o xeno-trasplante de órgano o tejido, por ejemplo, para el tratamiento de receptores de, por ejemplo, trasplantes de corazón, pulmón, corazón y pulmón combinado, hígado, riñón, páncreas, piel o corneal. También están indicadas para la prevención de la enfermedad del injerto contra el huésped, tal como después de trasplante de médula ósea.

20 b) Tratamiento y prevención de enfermedad autoinmunitaria o de afecciones inflamatorias, en particular, afecciones inflamatorias con una etiología que incluye un componente autoinmunitario tal como artritis (por ejemplo, artritis reumatoide, artritis crónica progresiva y artritis deformante) y enfermedades reumáticas. Las enfermedades autoinmunitarias específicas para las que se pueden emplear los compuestos de la invención incluyen, trastornos hematológicos autoinmunitarios (incluyendo, por ejemplo, anemia hemolítica, anemia aplásica, anemia eritroide pura y trombocitopenia idiopática), lupus eritematoso sistémico, policondritis, esclerodermia, granulomatosis de Wegener, dermatomiositis, hepatitis activa crónica, miastenia grave, psoriasis, síndrome de Steven-Johnson, esprúe idiopático, enfermedad intestinal inflamatoria autoinmunitaria (incluyendo, por ejemplo, colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn), oftalmopatía endocrina, enfermedad de Graves, sarcoidosis, esclerosis múltiple, cirrosis biliar primaria, diabetes juvenil (diabetes mellitus de tipo I), uveítis (anterior y posterior), queratoconjuntivitis seca y queratoconjuntivitis primaveral, 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.

25 c) Tratamiento y prevención de asma.

30 d) Tratamiento de multirresistencia a fármacos (MDR). MDR es particularmente problemática en pacientes de cáncer y pacientes de SIDA que no responden a quimioterapia convencional porque la medicación se expulsa de las células por Pgp. Por tanto, las composiciones son útiles para aumentar la eficacia de otros agentes quimioterapéuticos en el tratamiento y control de afecciones de multirresistencia a fármacos tal como cáncer multirresistente o SIDA multirresistente.

35 e) Tratamiento de trastornos proliferativos, por ejemplo, tumores, trastornos hiperproliferativos de la piel y similares, por ejemplo, tumores sólidos; por ejemplo, carcinoma de células renales, tumor neuroendocrino, por ejemplo, tumores neuroendocrinos GEP, feocromocitoma, meningioma, carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello, cáncer de mama, linfoma NOS, carcinoma tiroideo NOS, cáncer endometrial, carcinoma hepatocelular, cáncer de próstata, melanoma metastásico, glioma, glioblastoma multiforme, cáncer de pulmón no microcítico (NSCLC), mastocitosis, cáncer de pulmón metastásico, carcinoma hepatocelular, tumores estromales gastrointestinales (GIST), carcinoma hepatocelular, astrocitoma, esclerosis tuberosa, por ejemplo, SEGA, AML, linfangioliomatososis, carcinoma tiroideo NOS, cáncer del conducto biliar, cáncer colorrectal, carcinoma quístico adenoide, colangiocarcinoma, sarcoma NOS, mesotelioma, neoplasia hepática maligna, cáncer colorrectal, melanoma metastásico, cáncer cervical, cáncer de mama metastásico, cáncer de vejiga, linfoma no de Hodgkin, linfoma de Hodgkin, sarcoma de Kaposi, carcinoma de células escamosas, cáncer urotelial, neoplasia de órganos digestivos, cáncer gástrico, cáncer pancreático; o tumores líquidos, por ejemplo, neoplasias malignas hematológicas avanzadas, por ejemplo, leucemia, por ejemplo, leucemia mieloide aguda, leucemia mieloide aguda, mieloma múltiple.

40 f) Tratamiento de recambio o resorción óseo anormalmente aumentado, por ejemplo, osteoporosis, pérdida de hueso asociada, por ejemplo, con tratamiento con inhibidor de aromatasas, artritis reumatoide, osteopenia, osteogénesis imperfecta, hipertiroidismo, anorexia nerviosa, trasplante de órganos, aflojamiento de prótesis de las articulaciones, erosiones de huesos periarticulares en artritis reumatoide, artrosis, hipercalcemia, cáncer de huesos y metástasis en hueso inducida por un tumor primario, mieloma múltiple.

45 g) Tratamiento de infecciones fúngicas.

50 h) Tratamiento y prevención de inflamación, especialmente en potenciar la acción de esteroides.

55 i) Tratamiento y prevención de infección, especialmente infección por patógenos que tienen factores Mip o de tipo Mip.

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

Los siguientes ejemplos ilustran la invención descrita anteriormente; sin embargo, no se pretende que limiten el ámbito de la invención en modo alguno. Los efectos beneficiosos de las formulaciones de la invención también se pueden determinar por otros modelos de prueba conocidos como tales para el experto en la materia pertinente.

65

5 A continuación se ejemplifican algunos ejemplos de formulaciones farmacéuticas que comprenden 40-O-(2-hidroxi)etil-rapamicina que, cuando se administran, producen concentraciones pico en plasma reducidas, variabilidad inter e intra-pacientes reducida en el grado de absorción de fármaco y en la concentración pico en plasma, proporción C_{max}/C_{min} reducida y muestran efecto de alimentos reducido. Las formulaciones son más robustas, más estables y más seguras. Además, la composición de la formulación o el proceso para preparar la formulación permite que el perfil de liberación deseado se alcance de forma más precisa.

Ejemplos

10 **Ejemplo 1:** **Pellas con capa de protección para una dosis de 5 mg de everolimus**

15 El siguiente ejemplo de pellas con capa de fármaco y capa de protección proporciona una forma de liberación inmediata de multiparticulados que se puede recubrir adicionalmente para obtener un producto con propiedades de liberación extendida. La carga de fármaco se ajusta a un porcentaje que permite el llenado de 5 mg en cápsulas de tamaño 0. Según las dos composiciones diferentes descritas en la tabla 1 se puede realizar diferentes espesores de la capa de protección para optimizar el efecto protector. Un procedimiento para preparar multiparticulados con una capa de matriz que contiene fármaco es como sigue: El polímero formador de matriz HPMC (tipo 2910 3 cP) se dispersa en etanol a una proporción de 4:1 respecto a la sustancia farmacéutica con una concentración final del 6% en los solventes. Se añade el antioxidante butilhidroxiltoluol a la dispersión en una cantidad igual al 2% respecto a la sustancia farmacéutica. Se usa una pequeña fracción de agua igual al 6% de la cantidad total de solventes para dispersar talco al 7,5% y dióxido de titanio al 3% basado en sólidos en la capa con ayuda de un homogenizador. La suspensión acuosa se añade a la dispersión. Durante la agitación continua la dispersión se equilibra hasta que las partículas de polímero hinchadas se disgreguen. Por último, la sustancia farmacéutica se añadirá y dispersará en la dispersión de recubrimiento antes de empezar a poner las capas sobre esferas de azúcar de 355 a 425 µm, precalentadas y fluidificadas en un procesador de lecho fluido. La cantidad de esferas de azúcar usada produce una concentración de fármaco del 1,5% en los multiparticulados con capas activas después de rociar. El rociado se produce a una temperatura de lecho de producto controlada en el intervalo entre 35° y 45°C usando un proceso de rociado tangencial. Después de terminar el proceso de rociado, cuando se obtiene una ganancia de peso del 9,2%, los multiparticulados obtenidos se secarán en el lecho fluido a temperaturas de hasta 65°C.

35 Un procedimiento posterior de poner capas sigue para aplicar una capa protectora, que aumenta la estabilidad: El polímero de unión HPMC (tipo 2910, 3 cP) se dispersa en etanol a una concentración final del 4% en los solventes. Una pequeña fracción de agua igual al 6% de la cantidad total de solventes se usa para dispersar talco al 25% y dióxido de titanio al 5% con la ayuda de un homogenizador. La suspensión acuosa se añade a la dispersión. Durante la agitación continua la dispersión se equilibra hasta que las partículas de polímero hinchadas se disgreguen. Los multiparticulados con capas activas se precalientan y fluidifican en un procesador de lecho fluido. El rociado se produce a una temperatura de lecho de producto controlada en el intervalo entre 35° y 45°C usando un proceso de rociado inferior hasta que se obtiene una ganancia de peso del 10 al 15%. Después de terminar el proceso de rociado, los multiparticulados obtenidos se secarán en el lecho fluido a temperaturas de hasta 65°C.

Tabla 1

Pellas con capas de protección, 5 mg de everolimus					
		Capa de protección con ganancia de peso del 15%		Capa de protección con ganancia de peso del 10%	
Etapas de procesamiento	Ingredientes	%	mg/unidad	%	mg/unidad
Capas activas	Esferas de azúcar 355-425 µm	76,64	305,29	82,6	277,52
	Everolimus	1,30	5,00	1,50	5,00
	Butilhidroxiltoluol	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

45 **Ejemplo 2:** **Pellas con capa de protección para una dosis de 20 mg de everolimus**

En este ejemplo se proporciona otra variante de pellas producidas por capas y recubrimiento. Las pellas de liberación inmediata tienen mayor carga de fármaco que en el ejemplo 1 lo que permite la fabricación de mayores potencias de dosis. Con esta variante se pueden cargar 10 o 20 mg en cápsulas duras de tamaño 1. El material se

5 puede usar de diferente tipo de recubrimientos de liberación extendida. Los multiparticulados recubiertos con capas con una matriz que contiene el principio activo y posteriormente recubiertos con una capa protectora se producen como se ha descrito en el ejemplo 1. Desviado del ejemplo 1, el polímero formador de matriz HPMC (tipo 2910, 3 cP) se dispersa en etanol a una proporción de 3:2 respecto a la sustancia farmacéutica con una concentración final del 5% en los solventes. La concentración del principio activo en las pellas con capas activas aumenta desde el 1,5% en el ejemplo 1 al 10%.

Tabla 2

Pellas con capas de protección, 20 mg de everolimus			
Etapa de procesamiento	Ingredientes	%	mg/unidad
Capas activas	Esferas de azúcar 355-425 µm	66,22	145,67
	Everolimus	9,09	20,00
	Butilhidroxitoluol	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

10 **Ejemplo 3:**
Pellas de liberación extendida de 5 mg recubiertas con Eudragit RS/RL

15 Este ejemplo proporciona una posibilidad de cómo un perfil de liberación se puede alcanzar por recubrimiento superior de pellas de liberación inmediata tal como las pellas de la tabla 3. Una combinación de polímeros insolubles Eudragit RS y Eudragit RL se puede ajustar apropiadamente para producir un producto con las propiedades de liberación deseadas. En este caso la liberación se completó en 2 horas (véase la figura 2).

20 Se aplica un recubrimiento a los multiparticulados con capas protectoras para obtener un producto con propiedades de liberación extendida:

25 Se disuelven los polímeros de liberación sostenida Eudragit RL100 y Eudragit RS100 en una proporción de 3:7 en acetona obteniéndose una concentración final del 14% en los solventes. Mientras que la solución agita continuamente, se añaden el 5% de agente adherente monoestearato de glicerilo y el 10% de plastificante citrato de trietilo y se disuelven en una cantidad relativa a la cantidad de copolímero de amonio ácido metacrílico (Eudragit RS/RL). Una pequeña fracción de agua igual al 5% de la cantidad total de solventes se usa para dispersar talco al 30% con la ayuda de un homogenizador. La suspensión acuosa se añade a la solución de polímero.

30 Los multiparticulados con capas protectora se precalientan y fluidifican en un procesador de lecho fluido antes de empezar a rociar la dispersión. El rociado se lleva a cabo a una temperatura de lecho de producto controlada en el intervalo entre 35° y 45°C usando un proceso de rociado inferior hasta que se obtiene una ganancia de peso del 14%. Después de terminar el proceso de rociado, los multiparticulados obtenidos se secarán en el lecho fluido a temperaturas de 40°C durante 15 min.

35 Por último, los multiparticulados recubiertos se cargan manualmente en cápsulas duras de HPMC de tamaño 0. El peso del relleno se ajustó a una cantidad equivalente a 5 mg de everolimus.

Tabla 3

Etapa de procesamiento	Ingredientes	%	mg/unidad
Capas activas	Esferas de azúcar 355-425 µm	83,3	305,29
	Everolimus	1,4	5,00
	Butilhidroxitoluol	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:		100,00	366,67

Tabla 4

Multiparticulados recubiertos de liberación sostenida Everolimus 5 mg, Eudragit RS/RL 7:3, aumento de peso del polímero 16,9%			
Etapa de procesamiento	Ingredientes	%	mg/unidad
Recubrimiento superior	Pellas con capa de protección 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

Método de disolución in vitro

- 5 Los multiparticulados se cargaron en cápsulas duras de tamaño 0 y después se colocaron en un recipiente de disolución lleno con 900 ml de tampón fosfato pH 6,8 que contenía dodecilsulfato de sodio al 0,2% a 37°C. La disolución se realizó usando un método de paleta a 75 rpm según la monografía 711 de USP y la monografía 2.9.3. de Ph.Eur., respectivamente.

10 Resultados de la disolución in vitro

El perfil de liberación se muestra en la figura 2.

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

15 **Ejemplo 4:**
Pellas de liberación extendida de 5 mg recubiertas con Eudragit RL/RS

- 20 Se aplicó un recubrimiento de liberación muy rápida a pellas con capa de protección con una carga de fármaco del 2,6% usando solo Eudragit RL100 como polímero. El fluido de rociado de recubrimiento se preparó usando una mezcla de solvente de isopropanol/acetona 60:40. La concentración de polímero en el solvente se ajustó al 10% (p/p). El aumento de peso del polímero fue del 7,4%.

Tabla 5

Pellas con capa de protección con el 2,6% de carga de fármaco Everolimus 5 mg			
Etapa de procesamiento	Ingredientes	%	mg/unidad
Capas activas	Esferas de azúcar 355-425 µm	64,6	138,62
	Everolimus	2,3	5,00
	Butilhidroxitoluol	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

25 Tabla 6

Multiparticulados recubiertos de liberación extendida Everolimus 5 mg, Eudragit RS/RL 1:1, aumento de peso del polímero 7,4%			
Etapa de procesamiento	Ingredientes	%	mg/unidad
Recubrimiento superior	Pellas con capa 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:

Pellas de liberación extendida para 5 mg con uso de formador de poros HPC

5 El perfil de liberación objetivo se puede obtener aplicando un recubrimiento superior sobre pellas con capa de protección, que contiene una cierta fracción de agente formador de poros. En este ejemplo se usó el polímero soluble en agua hidroxipropilcelulosa para formar poros en un recubrimiento de etilcelulosa insoluble. Se producen pellas con capa con una matriz que contiene el principio activo y posteriormente se recubren con una capa protectora como se ha descrito en el ejemplo 1.

10 Se aplica un recubrimiento a los multiparticulados con capa protectora para obtener un producto con propiedades de liberación sostenida.

15 Se dispersan en etanol el 10% de lubricante dióxido coloidal y el 10% de plastificante citrato de trietilo basado en la cantidad de polímero. A continuación, el polímero de liberación sostenida etilcelulosa N-10 (EC) se disuelve con una concentración final del 6 al 7,5% en los solventes. Mientras la dispersión se agita continuamente, se añade HPC (KluCEL EF) y se disuelve en una cantidad igual al 45% al 50% de la cantidad de etilcelulosa.

20 Los multiparticulados con capa protectora se precalientan y fluidifican en un procesador de lecho fluido antes de empezar a rociar la dispersión. El rociado se lleva a cabo a una temperatura de lecho de producto controlada en el intervalo entre 35° y 45°C usando un proceso de rociado inferior hasta que se obtiene una ganancia de peso del polímero del 7,5% al 11%. Después de acabar el proceso de rociado, los multiparticulados obtenidos se secarán en el lecho fluido a temperaturas de hasta 55°C.

25 Por último, los multiparticulados se cargaron en una máquina de carga de cápsulas automática equipada con una estación de carga de cámara de dosis en cápsulas duras de HPMC de tamaño 0. El peso del relleno se ajustó a una cantidad equivalente a 5 mg de everolimus.

Tabla 7

Multiparticulados recubiertos de liberación extendida (Proporción de EC respecto a formador de poros HPC: 100:38, ganancia de peso de etilcelulosa del 10%) Everolimus 5 mg			
Etapa de procesamiento	Ingredientes	%	mg/unidad
Recubrimiento superior	Pellas con capa de protección 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

30 Tabla 8

Multiparticulados recubiertos de liberación extendida (formador de poros HPC al 45%, ganancia de peso de etilcelulosa del 7,5%) Everolimus 5 mg			
Etapa de procesamiento	Ingredientes	%	mg/unidad
Recubrimiento superior	Pellas con capa de protección 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
Total:		100,00	430,77

Tabla 9

Multiparticulados recubiertos de liberación extendida (Proporción de EC respecto a formador de poros HPC: 100:50, ganancia de peso de etilcelulosa del 10,8%) Everolimus 5 mg			
Etapa de procesamiento	Ingredientes	%	mg/unidad
Recubrimiento superior	Pellas con capa de protección 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

Método de disolución in vitro

5 Los multiparticulados se cargaron en cápsulas duras de tamaño 0 y después se colocaron en un recipiente de disolución lleno con 900 ml de tampón fosfato pH 6,8 que contenía dodecilsulfato de sodio al 0,2% a 37°C. La disolución se realizó usando un método de paleta a 75 rpm según la monografía 711 de USP y la monografía 2.9.3. de Ph.Eur., respectivamente.

Resultados de la disolución in vitro

10 El perfil de liberación se muestra en la figura 1.

Minutos	% liberado tabla 7	% liberado tabla 8	% liberado 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:

Pelllas de liberación sostenida para 5 mg con uso de formador de poros HPMC

15 Alternativamente al ejemplo 5, otros polímeros solubles también son adecuados para formar poros en recubrimientos insolubles para permitir una liberación del fármaco de las pellas. Se puede usar hipromelosa (HPMC) en lugar de HPC lo que produce un perfil de liberación alterado. En este caso, casi el 90% del fármaco se puede liberar en 2 horas.

20 Se producen pellas en capas con una matriz que contiene el principio activo y posteriormente cubiertas con una capa protectora como se describe en el ejemplo.

25 Se aplica un recubrimiento a los multiparticulados con capa protectora para obtener un producto con propiedades de liberación sostenida:

30 Se dispersan en etanol el 10% de lubricante dióxido coloidal y el 10% de plastificante citrato de trietilo basado en la cantidad de polímero. A continuación, el polímero de liberación sostenida etilcelulosa N-10 se disuelve con una concentración final del 6 al 7,5% en los solventes. Mientras la dispersión se agita continuamente, se añade HPC (Kluacel EF) y se disuelve en una cantidad igual al 45% al 50% de la cantidad de etilcelulosa.

35 Los multiparticulados con capa protectora se precalientan y fluidifican en un procesador de lecho fluido antes de empezar a rociar la dispersión. El rociado se lleva a cabo a una temperatura de lecho de producto controlada en el intervalo entre 35° y 45°C usando un proceso de rociado inferior hasta que se obtiene una ganancia de peso del polímero del 7,5% al 11%. Después de acabar el proceso de rociado, los multiparticulados obtenidos se secarán en el lecho fluido a temperaturas de hasta 55°C.

40 Por último, los multiparticulados recubiertos se cargaron en una máquina de carga de cápsulas automática equipada con una estación de carga de cámara de dosis en cápsulas duras de HPMC de tamaño 0. El peso del relleno se ajustó a una cantidad equivalente a 5 mg de everolimus.

Tabla 10

Pelllas recubiertas de liberación sostenida y retrasada (Proporción de EC respecto a formador de poros HPMC: 100:50, ganancia de peso de etilcelulosa del 5%) Everolimus 5 mg			
Etapa de procesamiento	Ingredientes	%	mg/unidad
Recubrimiento superior	Pelllas con capa 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

Método de disolución in vitro

45 Los multiparticulados se cargaron en cápsulas duras de tamaño 0 y después se colocaron en un recipiente de disolución lleno con 900 ml de tampón fosfato pH 6,8 que contenía dodecilsulfato de sodio al 0,2% a 37°C. La

disolución se realizó usando un método de paleta a 75 rpm según la monografía 711 de USP y la monografía 2.9.3. de Ph.Eur., respectivamente.

Resultados de la disolución in vitro

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

El perfil de liberación se muestra en la figura 3.

Minutos	% liberado Tabla 10
30	23,0
60	60,7
120	89,4
180	96,7

10

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

15 Este ejemplo describe una posibilidad para usar minicomprimidos en lugar de pellas como sustrato para recubrimiento de liberación extendida. Se usó una combinación de polímero insoluble, permeable Eudragit RS con Eudragit RL para lograr la liberación retrasada.

20 Se fabricó una dispersión sólida con un proceso de evaporación de solvente. La dispersión sólida consiste en everolimus y HPMC 2910 3 cp a una proporción de 1:9 partes, y además lactosa y BHT. La cantidad de BHT es del 2% en relación a la cantidad de everolimus.

25 Se disolvió everolimus en una mezcla de solventes de etanol y acetona a una proporción de 1:1, y posteriormente BHT, HPMC y lactosa se añadieron al recipiente y se suspendieron. La dispersión se secó al vacío con temperatura de la pared del secador de 50°C.

25

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

30 Para la fabricación de los minicomprimidos de dispersión sólida de everolimus al 9,09%, se mezclaron lactosa anhidra, celulosa microcristalina y estearato de magnesio con un mezclador Turbula durante 5 minutos. La mezcla se comprimió en una máquina de hacer comprimidos de un único punzón usando una herramienta punzón de minicomprimidos con 19 punzones de 2 mm de diámetro. Se aplicó una fuerza de compresión de aproximadamente 18 kN obteniéndose minicomprimidos con suficiente dureza de comprimido de más de más de 10 N (intervalo: 14-25 N) lo que permite un proceso de recubrimiento.

35 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

40 Los minicomprimidos se recubrieron en el recubridor de lecho fluido a escala de laboratorio. Se preparó una solución de Eudragit RL100 y Eudragit RS100 en una mezcla de solventes de isopropanol/acetona/agua en una proporción de 55,8:37,2:7,0. Se añadieron plastificante citrato de trietilo y agente antiadherente talco. Los minicomprimidos se fluidificaron en el procesador con aire de entrada calentado a 27-28°C y se recubrieron con un proceso de rociado inferior que aplica una presión de rociado de 0,8 baros.

Tabla 13

Minicomprimidos recubiertos de liberación sostenida, everolimus 5 mg			
Etapas de procesamiento	Ingredientes	%	mg/unidad
Recubrimiento superior	Minicomprimidos de everolimus 5 mg, 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

Ejemplo 8**Minicomprimidos de liberación sostenida recubiertos con etilcelulosa y formador de poros HPC**

- 5 En este ejemplo se roció un recubrimiento con formadores de poros sobre los minicomprimidos.
- Los minicomprimidos se fabricaron como se describe en el ejemplo 7.
- 10 Se usó un recubridor de lecho fluido a escala de laboratorio para un proceso de rociado inferior. Se dispersaron en etanol absoluto el plastificante citrato de trietilo y el agente antiadherente dióxido de silicio coloidal antes de que se disolvieran el polímero de recubrimiento etilcelulosa N10 y el formador de poros HPC EF. Los minicomprimidos se fluidificaron en el procesador con aire de entrada calentado a 43-45°C y se recubrieron con una presión de rociado de 0,8 baros.

15

Tabla 14

Minicomprimidos recubiertos de liberación sostenida, proporción de EC respecto al formador de poros HPC 1:1, ganancia de peso del 7,5% para etilcelulosa Everolimus 5 mg			
Etapas de procesamiento	Ingredientes	%	mg/unidad
Recubrimiento	Minicomprimidos de everolimus 5 mg, 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 la disolución in vitro

- 20 Se usó el método de disolución in vitro como se describe en el ejemplo 5.
- El perfil de liberación se muestra en la figura 3.

Minutos	% liberado Tabla 14
30	25,8
60	63,2
90	88,4
120	97,0

Ejemplo 9**Cápsula de 20 mg rellena con pellas recubiertas de liberación sostenida usando el polímero de recubrimiento etilcelulosa y el formador de poros HPC**

- 30 En este ejemplo se usaron pellas con mayor carga de fármaco para el relleno de la cápsula dura de tamaño 1 con potencias de dosis de 10 o 20 mg. El producto se podría mejorar con respecto a su estabilidad química mediante el uso de cápsulas de HPMC y la adición del superdisgregante crospovidona con alta capacidad de unión a humedad.
- Se producen pellas en capas con una matriz que contiene el principio activo y posteriormente cubiertas con una capa protectora, como se describe en el ejemplo 2.
- 35 Se aplicó un recubrimiento a los multiparticulados con capa protectora según el proceso descrito en el ejemplo 5. La concentración de polímero (EC y HPC) en el líquido de rociado se fijó al 10%. La cantidad de plastificante HPC y agente antiadherente Aerosil se usaron a una cantidad de 10% relativo a los polímeros EC y HPC.
- 40 Las pellas se cargaron en cápsulas de HPMC de tamaño 1, y posteriormente se cargó crospovidona en el mismo proceso en una segunda estación de rellano por separado en las cápsulas.

Tabla 15

Pellas recubiertas de liberación extendida en cápsulas (proporción de EC respecto al formador de poros HPC: 100:42, ganancia de peso de etilcelulosa del 7,5%) everolimus 20 mg			
Etapa de procesamiento	Ingredientes	%	mg/unidad
Recubrimiento superior	Pellas con capa de protección 20 mg, tabla 2	88,7	220,00
	Etilcelulosa N10	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
	Caparazón de cápsula Qualicaps V (HPMC) tamaño 1	n.a	70,00
Total:		100,00	368,12

Ejemplo 10

5 Este ejemplo demuestra que es factible usar pellas recubiertas de liberación extendida como se describe en los ejemplos anteriores para un proceso de fabricación de comprimidos para obtener comprimidos como forma farmacéutica alternativa.

10 Pellas recubiertas de liberación extendida como las usadas en el ejemplo 9 para el llenado de cápsulas duras se mezclaron alternativamente con el relleno celulosa microcristalina, el deslizante dióxido de silicio coloidal y el lubricante estearato de magnesio en un mezclador de recipiente giratorio para obtener una mezcla adecuada para hacer comprimidos. La concentración de pellas en la mezcla se mantuvo al 40% para obtener un comprimido mecánicamente estable con pellas recubiertas embebidas por completo. En una ronda de máquina de punzón único, se comprimieron comprimidos biconvexos de 9 mm de diámetro con una fuerza de compresión de 4 kN
15 obteniéndose una dureza de comprimido de 38 N. Los comprimidos se disgregan rápido y la liberación del fármaco de las pellas en comprimidos solo está marginalmente afectada por la compactación como se puede ver por los resultados de disolución.

Tabla 16

Pellas recubiertas de liberación sostenida en cápsulas (proporción de EC respecto al formador de poros HPC 100:42, ganancia de peso del 7,5% para etilcelulosa) Everolimus 10 mg			
Etapa de procesamiento	Ingredientes	%	mg/unidad
Formación de comprimidos	Pellas de liberación extendida 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

20

Resultados de la disolución in vitro

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

25 El perfil de liberación se muestra en la figura 6.

Minutos	% liberado de pellas Tabla 15	% liberado de comprimido de 10 mg Tabla 16
30	14,8	17,9
60	42,9	47,4
120	94,9	98,4
180	102,9	102,5

Ejemplo 11

30 También se pueden lograr perfiles de liberación extendida formando un sistema de matriz controlado por difusión en lugar de aplicar un recubrimiento. En este ejemplo se presenta una matriz de liberación extendida donde se combinan dos grados de hipromelosa (HPMC) con diferentes viscosidades para obtener un sistema de matriz hinchable, muy viscoso con perfil de liberación específico.

5 Todas las cantidades de excipientes se pesan, tamizan y cargan en el recipiente del mezclador, por ejemplo, mezclador de recipiente giratorio, y se mezclan durante un tiempo adecuado. Se añade estearato de magnesio no antes de queden 5 minutos del tiempo de mezclado para asegurar una buena lubricación durante la formación de los comprimidos. La mezcla se comprimó en máquina de comprimidos de punzón único usando una herramienta de punzón de minicomprimido con 19 punzones de 2 mm de diámetro. Se aplicó una fuerza de compresión de aproximadamente 12 kN obteniéndose minicomprimidos con suficiente dureza de comprimido de más de 15 N.

Tabla 17

Minicomprimidos de matriz de liberación sostenida Everolimus 5 mg			
Etapas de procesamiento	Ingredientes	%	mg/unidad
Mezclado 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: Parámetros farmacocinéticos para un estudio humano que compara 3 formulaciones diferentes a una única dosis de 10 mg en estado alimentado y en ayunas:

LI: comprimido convencional, de liberación inmediata, disgregación rápida

LS 3h: pellas de liberación sostenida en una cápsula de HPMC de tamaño 0, 5 mg de everolimus por cápsula, aprox. el 90% de everolimus se libera en 3 h, ejemplo 5/tabla 8

15 LS 6h: pellas de liberación sostenida en una cápsula de HPMC de tamaño 0, 5 mg de everolimus por cápsula, aprox. el 90% de everolimus se libera en 6 h, ejemplo 5/tabla 7

		LI	LS 3h Alimentado	LS 3h Ayuno	LS 6h Alimentado	LS 6h Ayuno
$t_{1/2}$	Media	36,7	38,5	37,4	37,9	46,9
	DE	6,20	7,81	11,40	13,7	21,7
	%CV	16,9	20,3	30,5	36,1	46,2
t_{max}	Media	1,81	4,58	4,29	4,61	4,83
	DE	0,66	1,08	1,14	1,73	1,46
	%CV	36,3	23,6	26,5	37,5	30,2
C_{max}	Intervalo	(1-3)	(3-6)	(2,5-6)	(2,5-8)	(2,5-6)
	Media	30,16	3,61	4,29	1,91	1,76
	DE	9,58	0,946	1,14	0,488	0,452
C_{24h}	%CV	31,7	26,2	26,5	25,5	25,7
	Media	2,79	1,31	1,80	0,68	0,82
	DE	0,670	0,371	0,416	0,150	0,220
C_{max}/C_{24h}	%CV	24,0	28,3	23,2	22,1	26,8
	Media	10,8	2,74	2,38	2,8	2,14
	Nueva formulación/FMI %		46,9	64,4	24,4	29,4
AUC_{inf}	Media	285,8	117,1	160,7	61,2	80,0
	DE	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 frente a ayunado		72,9		76,5	

20 **Leyenda de las figuras**

Figura 1: Perfiles de liberación in vitro de pellas recubiertas de liberación sostenida de 5 mg de everolimus en tampón fosfato pH 6,8, comparación entre ejemplos, (Δ) liberación inmediata recubierta con capa de protección (ejemplo 1/tabla 1), (\square) recubierta de liberación sostenida (ejemplo 5/tabla 6), (\diamond) recubierta de liberación sostenida (ejemplo 5/tabla 8), (\circ) recubierta de liberación sostenida (ejemplo 5/tabla 9).

Figura 2: Perfiles de liberación in vitro de pellas recubiertas de liberación sostenida de 5 mg de everolimus en tampón fosfato pH 6,8, comparación entre ejemplos, (Δ) liberación inmediata recubierta con capa de protección (ejemplo 1/tabla 1), (\square) liberación sostenida recubierta con EC y HPMC como formador de poros (ejemplo 6/tabla 10), (\diamond) liberación sostenida recubierta con Eudragit RS/RL 3:7 (ejemplo 3/tabla 4).

30

Figura 3: Perfiles de liberación in vitro de minicomprimidos recubiertos de liberación sostenida en tampón fosfato pH 6,8, (□) recubiertos con EC y HPC como formador de poros (ejemplo 8/tabla 14).

5 Figura 4: Perfiles de liberación in vitro de pellas recubiertas de liberación sostenida recubiertas con EC y HPC como formador de poros en tampón fosfato pH 6,8, comparación entre ejemplos, (□) formulación de comprimido de 10 mg con pellas (ejemplo 10 tabla 16), (Δ) pellas de 20 mg (ejemplo 9/tabla 15).

10 Figura 5: Perfiles de liberación in vitro de pellas recubiertas de liberación sostenida recubiertas con EC y HPC como formador de poros en tampón fosfato pH 6,8, comparación entre ejemplos, (◇) formulación de 5 mg (ejemplo 5/tabla 8), (Δ) formulación de 20 mg (ejemplo 9/tabla 15).

Figura 6: Simulación de la curva de concentración en plasma con múltiples dosis de 10 mg de everolimus en estado alimentado y en ayunas que compara 3 formulaciones diferentes:

15 LI: comprimido convencional, de liberación inmediata, disgregación rápida (línea superior)
LS 6h: pellas de liberación sostenida en una cápsula de HPMC de tamaño 0, 5 mg de everolimus por cápsula, aprox. el 90% de everolimus se libera en 3 h, ejemplo 5/tabla 6 (dos líneas inferiores)
LS 3h: pellas de liberación sostenida en una cápsula de HPMC de tamaño 0, 5 mg de everolimus por cápsula, aprox. el 90% de everolimus se libera en 3 h, ejemplo 5/tabla 7 (restantes dos líneas medias).

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una formulación farmacéutica de liberación extendida para la administración oral en forma de un multiparticulado que comprende a) 40-O-(2-hidroxi)etil-rapamicina, b) al menos un recubrimiento de liberación extendida que comprende i) un polímero formador de recubrimiento insoluble en agua y ii) opcionalmente un formador de poros, y c) una capa de protección, en donde la capa de protección separa la capa que comprende la 40-O-(2-hidroxi)etil-rapamicina del recubrimiento de liberación extendida.
- 10 2. Una formulación farmacéutica de liberación extendida según la reivindicación 1 en donde el formador de poros es un éter de celulosa soluble en agua, polietilenglicol, poloxámero 188, povidona o combinaciones de los mismos.
- 15 3. Una formulación farmacéutica de liberación extendida según la reivindicación 1 o 2 en donde el formador de poros es hidroxipropilcelulosa 300-600cp, HPMC 2910 3 cP, o polietilenglicol o povidona.
- 20 4. Una formulación farmacéutica de liberación extendida según cualquiera de las reivindicaciones previas en donde el polímero formador de recubrimiento es un acetato de celulosa o éter de celulosa insoluble en agua, o polimetacrilatos, acetato de polivinilo o combinaciones de los mismos.
- 25 5. Una formulación farmacéutica de liberación extendida según cualquiera de las reivindicaciones previas en donde el polímero formador de recubrimiento es Eudragit RS o Eudragit RL o una mezcla de los mismos.
- 30 6. Una formulación farmacéutica de liberación extendida según cualquiera de las reivindicaciones previas en donde el formador de poros es un éter de celulosa soluble en agua y el polímero formador del recubrimiento es un éter de celulosa insoluble en agua.
- 35 7. Una formulación farmacéutica de liberación extendida según cualquiera de las reivindicaciones previas en donde dicha formulación comprende la 40-O-(2-hidroxi)etil-rapamicina en una capa interna con un capa matriz de disgregación o disolución rápida.
- 40 8. Una formulación farmacéutica de liberación extendida según la reivindicación 7 en donde la capa matriz de disgregación o disolución rápida se coloca en un núcleo iniciador.
- 45 9. Una formulación farmacéutica de liberación extendida para la administración oral en forma de un multiparticulado que comprende 40-O-(2-hidroxi)etil-rapamicina según la reivindicación 1, en donde menos del 45% del principio activo se libera de dicha composición farmacéutica después de 30 min determinado por un ensayo de disolución en 900 ml de tampón fosfato pH 6,8 que contiene dodecilsulfato de sodio al 0,2% a 37°C y la disolución se realiza usando un método de paleta a 75 rpm según la monografía 2.9.3 de Ph.Eur.
- 50 10. Una formulación farmacéutica de liberación extendida según la reivindicación 9 la formulación farmacéutica muestra una disolución in vitro del componente a) de <45% a 0,5 h, del 20-80% a 1 h, >50% a 2 h y >65% a 3 h.
- 55 11. Una formulación farmacéutica de liberación extendida según la reivindicación 10 que comprende crospovidona, croscarmelosa sódica o glicolato sódico de almidón como desecante interno.
12. Una formulación farmacéutica de liberación extendida para la administración oral en forma de un multiparticulado que comprende a) 40-O-(2-hidroxi)etil-rapamicina según la reivindicación 1, en donde la proporción C_{max} respecto a C_{min} de la formulación es <5 en estado estacionario.
13. Una forma de dosificación sólida que comprende una formulación farmacéutica de liberación extendida según las reivindicaciones 1 a 12 en forma de un minicomprimido, pellas, micropartículas, gránulos o bolas.
14. Una formulación farmacéutica de liberación extendida según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 o una forma de dosificación sólida según la reivindicación 13 para uso como una medicina.
15. Una formulación farmacéutica de liberación extendida para la administración oral en forma de un multiparticulado según la reivindicación 1 para uso en un método de reducir la proporción C_{max} respecto a C_{min} de everolimus en un paciente.

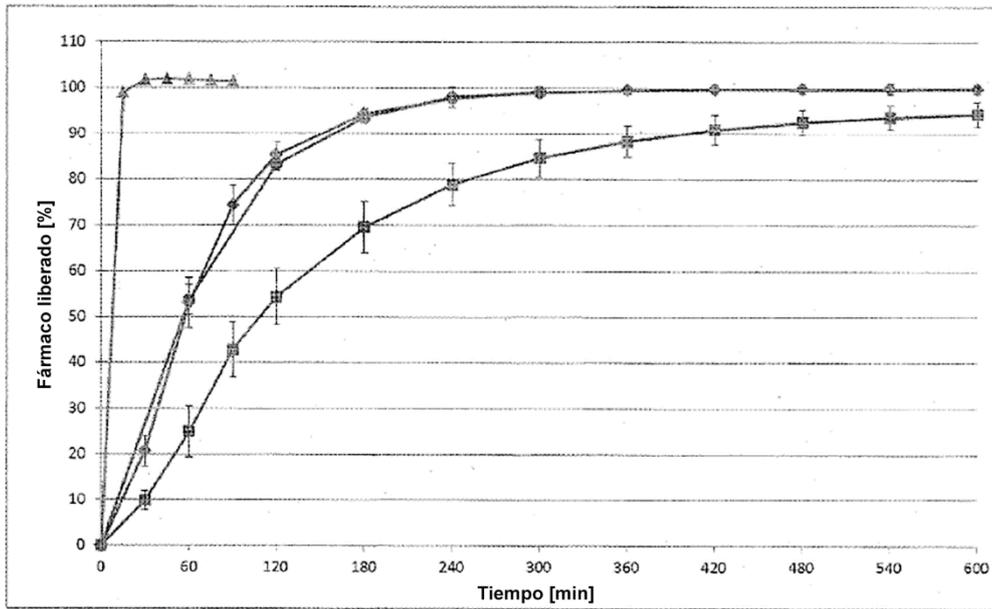


Fig: 1

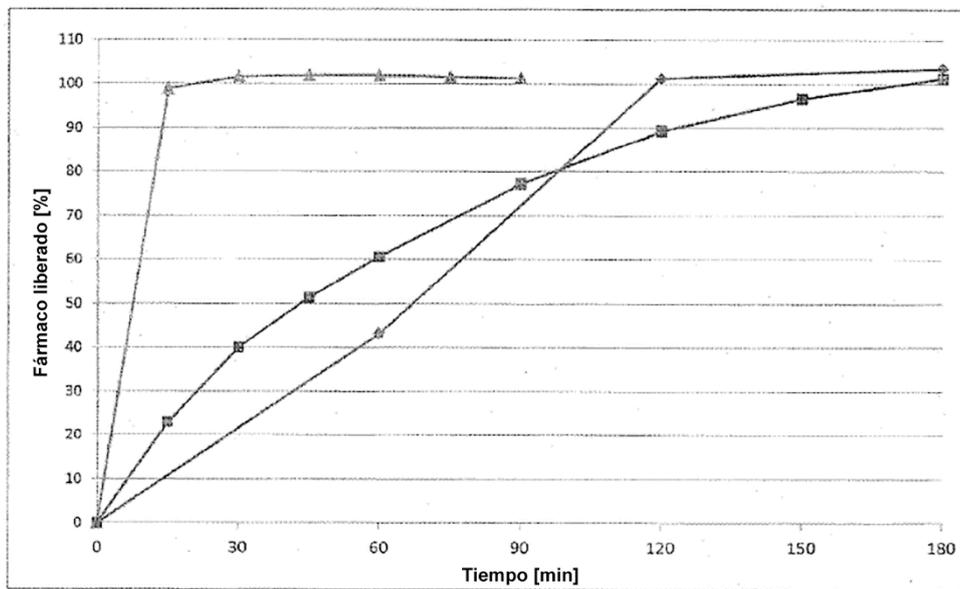


Fig: 2

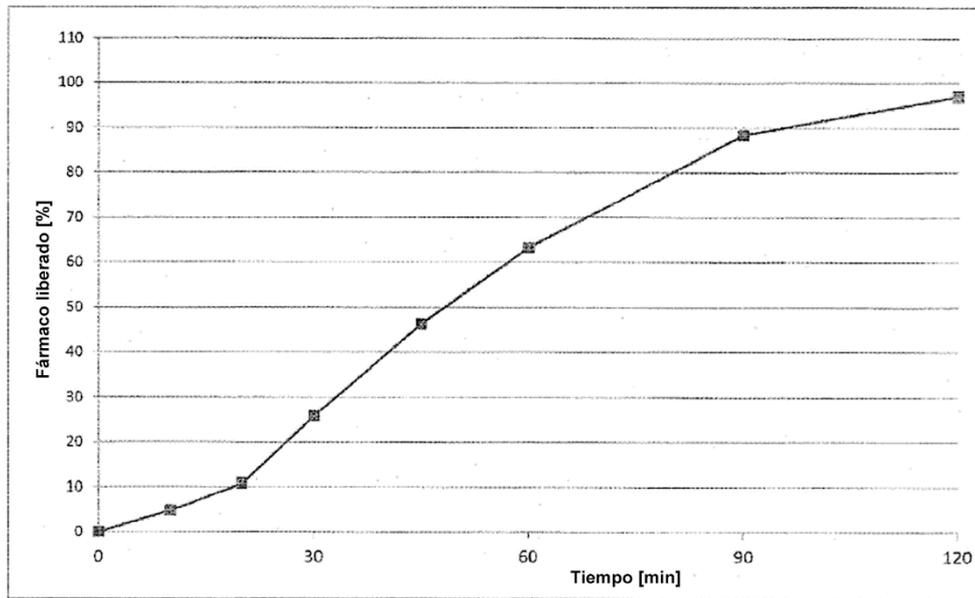


Fig. 3

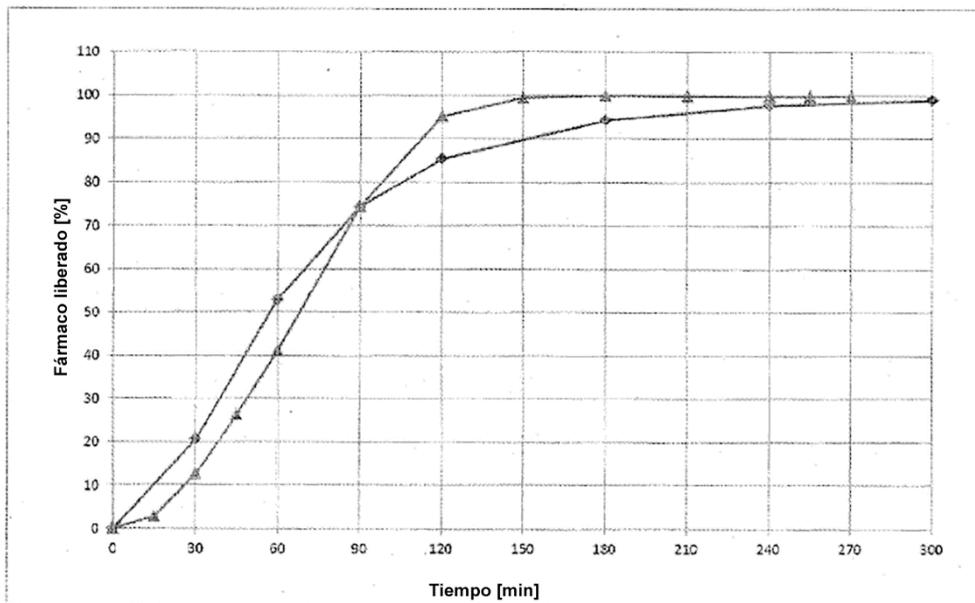


Fig. 4

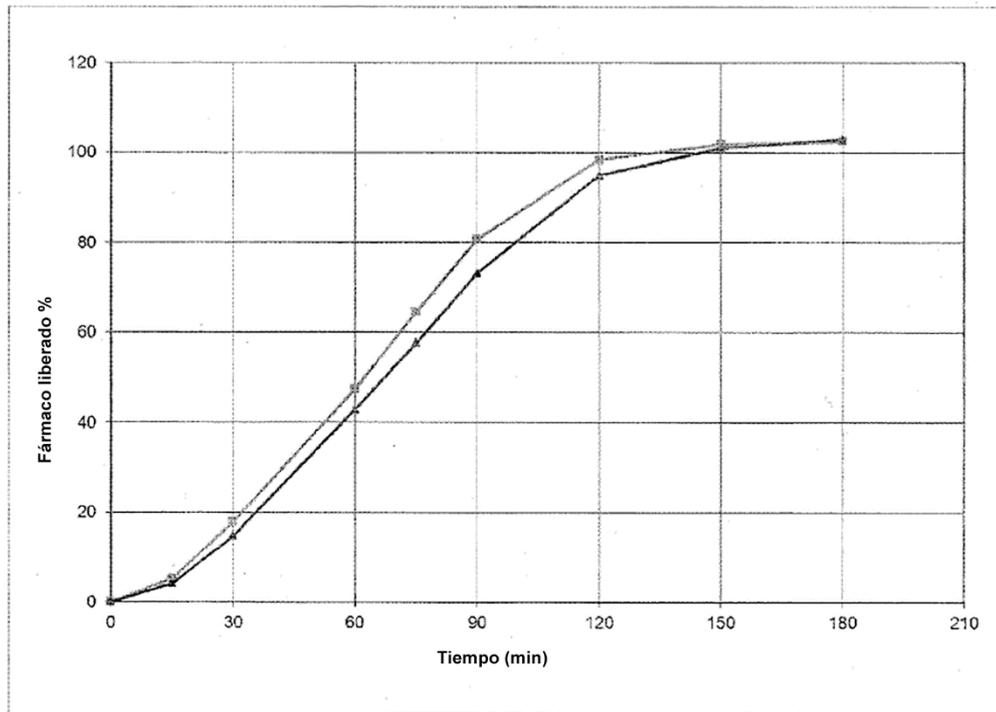


Fig. 5

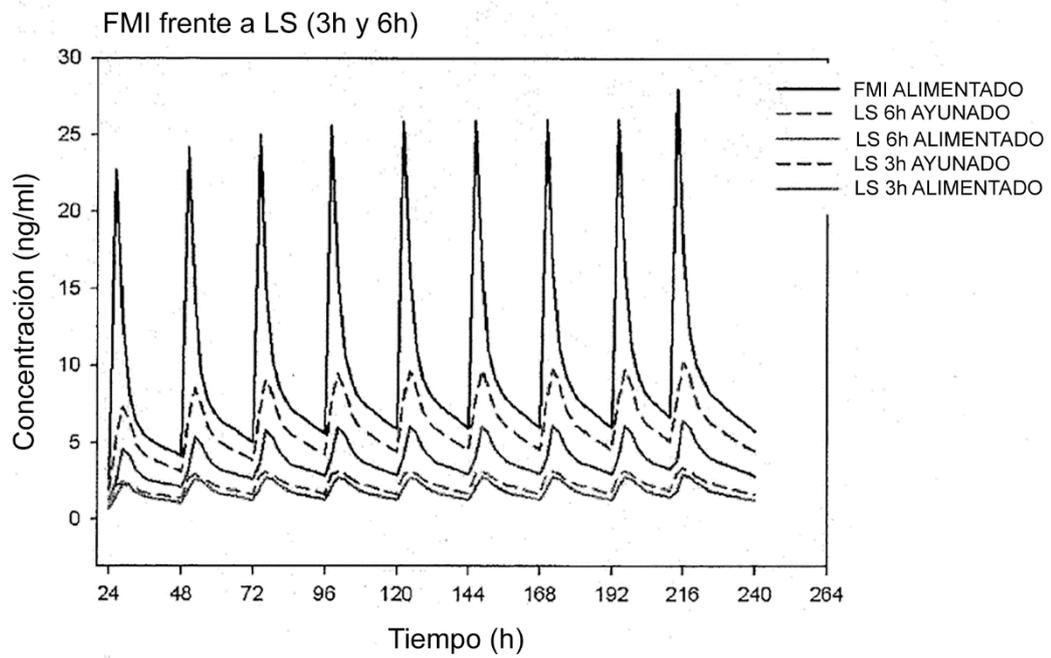


Fig. 6