



No. 14-073134- -00000-0000

Fecha: 2014-04-04 17:18:50 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 6



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

SOLICITUD DE PATENTE DE
INVENCION

TITULO: COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE COMPRENDEN 40-O-(2-HIDROXI) ETIL-RAPAMICINA

SOLICITANTE: NOVARTIS AG.

DIRECCIÓN: Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel, Suiza

APODERADO: CARLOS R. OLARTE

BOGOTÁ: 04 de abril de 2014

P2014/000043



No. 14-073134- -00000-0000

Fecha: 2014-04-04 17:18:50 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios 76

PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD
PATENTE PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

P2014/000043

SOLICITUD DE:

1

☒

Patente de Invención.

☐

Patente de Modelo de Utilidad.

☒

Capítulo I.

☐

Capítulo II.

2

SOLICITANTE
(71)Nombre: NOVARTIS AGDirección: Lichtstrasse 35, CH-4056 BaselNacionalidad o Domicilio: SuizaLugar de Constitución: Suiza

Teléfono: _____ Fax: _____

E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

REPRESENTANTE
O APODERADONombre: CARLOS R. OLARTEDirección: Carrera 5 No 34-03 Bogotá D.C.Teléfono: 601-7700 Fax: 601-7799E-mail: office@olartemoure.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 79782747Bta
TP 74.295INVENTOR (ES)
(72)Nombre: VER PAGINA ADJUNTADirección: VER PAGINA ADJUNTANacionalidad o Domicilio: VER PAGINA ADJUNTA

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/EP2012/069541Fecha Octubre 03, 2012Publicación Internacional No. WO 2013/050419Fecha Abril 11, 2013

6

Título (54) COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE COMPRENDEN 40-O-(2-HIDROXI)ETIL-RAPAMICINAClasificación Internacional (51) A61K 9/20, A61K 9/50, A61K 31/436.

Prioridad

SI

☒

NO

☐

(33) País de Origen

US

(32) Fecha

Octubre 06, 2011(31) Número de
Solicitud61/544,026

9

Comprobante de pago No. 14-

Fecha _____

10

ANEXOS

☒

Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.

☐

Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.

☒

Poderes, si fuere el caso.

☐

Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.

☒

Declaraciones. Declaración bajo la Regla 4.17 (ii) del PCT.

☒

Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).

☒

Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).

☐

Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).

☐

Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.

☐

De ser el caso, copia del contrato de acceso.

☐

De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.

☐

De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.

☐

Arte final 12 x 12.

☐

De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.

☐

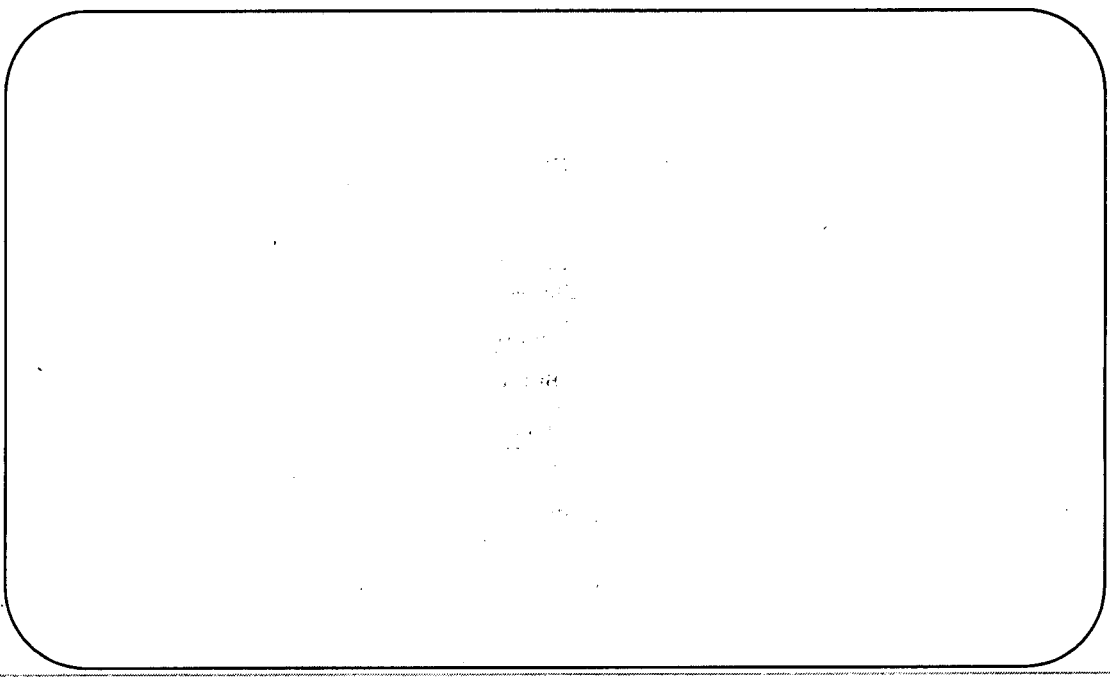
De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.

☒

Otros. Búsqueda Internacional

11

FIGURA CARACTERÍSTICA:



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE

FIRMA:

C.C. 79.782.747 Btá T.P. 74.295

LISTA DE INVENTORES

PCT/EP2012/069541

Anke DIEDERICH

Postfach, CH-4002 Basel

Suiza

Nacionalidad: Alemana

Kurt LIECHTI

Postfach, CH-4002 Basel

Suiza

Nacionalidad: Suiza

Peter KUEHL

Postfach, CH-4002 Basel

Suiza

Nacionalidad: Alemana

Wing CHEUNG

One Health Plaza,

East Hanover,

New Jersey 07936-1080

Estados Unidos de América

Nacionalidad: Estadounidense

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 14 - 0036910

Bogotá D.C., Abril 04 de 2014 - 16:34:20

RECIBIDO DE : OLARTE MOURE & ASOCIADOS

NI 830.122.870

***** Soporte del Pago *****

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
RECIBO DE CA	999999999	21350	25/02/2014		520.000.00

***** Conceptos Pagados *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	515.000.00	515.000.00
				\$515.000.00

SON: **QUINIENTOSQUINCE MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 14-073134- -00000-0000

Fecha: 2014-04-04 17:18:50 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
 Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
 Act. 411 PRESENTACION Folios: 7-6

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Abril 4 de 2014 - 16:34:21

Dependencia:

2020

Fecha: 14/04/04
AAAA MM DD

Recorrido:

4

Tipo de Radicación: Entrada: ☒ Salida: ☐ Traslado: ☐ Convenio: ☐

Radicador:

Planilla:

ID	No. Radicación	Consecutivo	Item
1	14-73134	0	7
2			
3			
4			
5			
6			
7			
8			
9			
10			
11			
12			
13			
14			
15			
16			
17			

Item	Unidad de Conservación
1	Bolsa
2	Caja
3	Libro
4	Sobre
5	Tomo
6	Otro
Item	Soporte Documental
X	CD
8	Disquete
9	DVD
10	Folleto
11	Foto
12	Periódico
13	Plano
14	Publicación Periódica
15	USB
16	Otro

Observaciones:

EL CD ANEXO CONTIENE UN TOTAL DE 8 ARCHIVOS:

8 EN FORMATO PDF, LOS CUALES FUERON PROCESADOS

EL CD SE ENCUENTRA EN EL FOLIO

5

Jrf

6
A

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DE UTILIDAD ☐

Art 33 Decisión 486/00

☐	Indicación que se solicita una patente.
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Descripción de la invención
☐	Dibujos de ser estos pertinentes
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)
Completa ☐	Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD PCT ☐ Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

☒	Indicación que se solicita una PCT
☒	Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
☒	Dibujos de ser estos pertinentes
☒	Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)
Completa ☐	Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita Diseño industrial
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐	Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita un esquema de trazado
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica de un esquema de trazado
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐	Incompleta ☐

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 14-073134- -00000-0000

Fecha: 2014-04-04 17:18:50 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios 76

PI02-F08 (2009-11-18)



PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD
PATENTE PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

P2014/000043

SOLICITUD DE:

1

☒

Patente de Invención.

☐

Patente de Modelo de Utilidad.

☒

Capítulo I.

☐

Capítulo II.

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: **NOVARTIS AG**
Dirección: Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel
Nacionalidad o Domicilio: Suiza
Lugar de Constitución: Suiza
Teléfono: _____ Fax: _____
E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐
Cual _____
Número _____

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: CARLOS R. OLARTE
Dirección: Carrera 5 No 34-03 Bogotá D.C.
Teléfono: 601-7700 Fax: 601-7799
E-mail: office@olartemoure.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐
Cual _____
Número 79782747Bta
TP 74.295

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: VER PAGINA ADJUNTA
Dirección: VER PAGINA ADJUNTA
Nacionalidad o Domicilio: VER PAGINA ADJUNTA

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/EP2012/069541 Fecha Octubre 03, 2012
Publicación Internacional No. WO 2013/050419 Fecha Abril 11, 2013

6

Título (54) **COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE COMPRENDEN 40-O-(2-HIDROXI)ETIL-RAPAMICINA**

Clasificación Internacional (51) A61K 9/20, A61K 9/50, A61K 31/436.

Prioridad
SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

US

(32) Fecha

Octubre 06, 2011

(31) Número de
Solicitud

61/544,026

9

Comprobante de pago No. 14- Fecha _____



ANEXOS

☒

Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.

☐

Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.

☒

Poderes, si fuere el caso.

☐

Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.

☒

Declaraciones. Declaración bajo la regla 4.17 (ii) del PCT.

☒

Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).

☒

Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).

☐

Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).

☐

Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.

☐

De ser el caso, copia del contrato de acceso.

☐

De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.

☐

De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.

☐

Arte final 12 x 12.

☐

De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.

☐

De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.

☒

Otros. Búsqueda Internacional



FIGURA CARACTERÍSTICA:



Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE

FIRMA: _____

C.C. 79.782.747 Btá T.P. 74.295

LISTA DE INVENTORES

PCT/EP2012/069541

Anke DIEDERICH

Postfach, CH-4002 Basel

Suiza

Nacionalidad: Alemana

Kurt LIECHTI

Postfach, CH-4002 Basel

Suiza

Nacionalidad: Suiza

Peter KUEHL

Postfach, CH-4002 Basel

Suiza

Nacionalidad: Alemana

Wing CHEUNG

One Health Plaza,

East Hanover,

New Jersey 07936-1080

Estados Unidos de América

Nacionalidad: Estadounidense

Nota del traductor:

El documento adjunto de poder de Novartis AG a Carlos R. Olarte y/o J. Ian Raisbeck y/o Ana Maria Frieri y/o Juan Guillermo Moure y/o Natalia Castro lleva los siguientes datos en inglés.

CERTIFICACIÓN NOTARIAL

1. En esta fecha, día 30 de Agosto de 2006, yo, el suscrito Notario Público certifico por medio del presente la autenticidad de las firmas del señor Arthur Canonica, ciudadano de Corticiasca, Suiza, residente en Wisen/SO, Suiza, y del Sr. Pascal Traub, ciudadano de Riehen, Suiza, residente en Basilea, Suiza, ambos personas mayores de edad y con dirección comercial en Lichstrasse 35, 4056, Basilea, Suiza. La autenticidad de la firmas fue establecida por medio de la comparación.
2. Además, yo, el Notario Público, certifico por el presente que las anteriores personas han ejecutado el anterior documento como apoderados de Novartis AG.
3. Además, yo, el Notario Público certifico por el presente que Novartis AG, con su principal lugar de negocios en Basilea, Suiza, está debidamente constituida, está actualmente vigente y que los propósitos para los cuales se otorgó el Documento de Poder están dentro del alcance de sus propósitos corporativos.



4. Además, yo, el Notario Público, certifico por el presente que las anteriores personas tienen la autoridad para ejecutar el documento de Poder y que por este instrumento, su representación es legal.

La base para mis certificaciones de los puntos 2, 3 y 4 fue la exhibición de los siguientes documentos auténticos:

- Documento de Poder de Novartis AG fechado el 19 de junio de 2006 y
- Extracto del Registro de Comercio del Cantón de la ciudad de Basilea para Novartis AG, en Basilea, fechado el 25 de enero de 2006.

Basilea, Suiza, este día 30 de Agosto de 2006.

(Firmado) Dr. Matthias Staehelin, Notario Público del Cantón de la ciudad de Basilea, Suiza.

Mi licencia vence el 11 de Marzo de 2009.

Hay una Apostilla de Suiza, firmada por Heidi Fischer, bajo el No. 8049/13584.



Traductor Oficial
JORGE E. SIERRA REYES
Licencia 376 - 1993 Minjusticia

Certificación:

Certifico que la presente es una traducción verdadera y completa del documento adjunto: "Novartis"

Fecha: 12 de Septiembre de 2006.

Traductor: Jorge Enrique Sierra Reyes.

Licencia No. 376 de 1993, del Ministerio de Justicia.

Dirección: Carrera 15 No. 99-13 Oficina 411. Bogotá, Colombia.

Teléfono: (57-1) 2182308, (57-1) 6232925.

E-mail: treseser1@yahoo.com. No. 8346



Traductor Oficial
JORGE E. SIERRA REYES
Licencia 376 - 1993 Minjusticia

Power of Attorney

The undersigned,

domiciled in

NOVARTIS AG

Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel / Switzerland

by means of these presents hereby grants to **Carlos R. Olarte and/or J. Ian Raisbeck and/or Ana María Frieri and/or Juan Guillermo Moure and/or Natalia Castro** full and sufficient Power of Attorney to file, prosecute, obtain, defend and enforce any and all of the company's Patents for Inventions, Utility Models, Layout-Designs (topographies) of Integrated Circuits, Industrial Designs, Trademarks, Advertising Slogans, Trade Names, Commercial Emblems, Geographical Indications, Protection of Trade Secrets, Obtainer's Certificates, Copyrights, Registration of Domain Names, Health Registrations, or any other intellectual property right in the Republic of Colombia, to which end it empowers them to take all steps necessary before any administrative or judicial authority of any class for the objects stated, to file petitions, recourses, replies and oppositions, pay taxes and annuities, request testimonies, receive documents and securities, abandon applications and collect refunds. Sufficient power is hereby granted to receive notifications on behalf of the Company, to confer powers on those who are to represent the company judicially and extrajudicially, to answer in court in the matter of all claims and demands that may be presented in connection with the objects stated, giving them likewise power to substitute these presents and revoke such substitutions.

Poder

El suscrito,

domiciliado en

por medio del presente otorga a **Carlos R. Olarte y/o J. Ian Raisbeck y/o Ana María Frieri y/o Juan Guillermo Moure y/o Natalia Castro** poder especial, amplio y suficiente para presentar, tramitar, obtener, defender y hacer respetar todas y cualquiera de las Patentes de Invención, Modelos de Utilidad, Esquemas de Trazados de Circuitos Integrados, Diseños Industriales, Marcas, Lemas Comerciales, Nombres Comerciales, Enseñas Comerciales, Denominaciones de Origen, Protección de Secretos Empresariales, Certificados de Obtentor, Derechos de Autor, Registro de Nombres de Dominio, Registros Sanitarios, o cualquier otro bien de propiedad intelectual de la compañía en la República de Colombia, a cuyo efecto los faculta para dar todos los pasos necesarios ante cualquier autoridad administrativa o judicial de cualquier jerarquía para cumplir con lo encomendado, elevar solicitudes, recursos, respuestas y oposiciones, pagar impuestos y anualidades, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, desistir y percibir. Se concede poder bastante para recibir notificaciones a nombre de la compañía, otorgar poderes a quienes vayan a representar a la compañía judicial y extrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones o demandas que por motivo de lo encomendado se presentaren, dándoles asimismo facultad para sustituir el presente y revocar dichas sustituciones.

Signature/Firma:

Date/Fecha: June 27, 2006

City/Country/Ciudad,País: Basel, Switzerland


Arthur Canonica


Pascal Traub

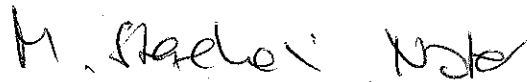
Attestation

- 1 On this date, the 30th (thirtieth) day of August 2006 (two thousand and six), I, the undersigned Notary Public certify herewith the authenticity of the signatures of **Mr. Arthur Canonica**, citizen of Corticiasca, Switzerland, residing in Wisen/SO, Switzerland and of **Mr. Pascal Traub**, citizen of Riehen, Switzerland, residing in Basel, Switzerland, both of legal age and with business address at, Lichtstrasse 35, 4056 Basel, Switzerland. The authenticity of the signatures was established by means of comparison.
- 2 Further, I, the Notary Public certify herewith that the foregoing persons have executed the foregoing document as proxy holders for Novartis AG.
- 3 Further, I, the Notary Public certify herewith that Novartis AG, having its principal place of business located in Basel / Switzerland, is duly incorporated, is currently in existence, and that the purposes for which the Power of Attorney is granted are within the scope of its corporate purposes.
- 4 Further, I, the Notary Public certify herewith that the foregoing persons have the authority to execute the Power of Attorney and that for this instrument their representation is legal.

The foundation for my certifications contained in points 2 (two), 3 (three) and 4 (four) was the exhibition of the following authentic documents:

- Power of Attorney by Novartis AG dated June 19 (nineteen), 2006 (two thousand and six); and
- Extract from the Register of Commerce of the Canton of Basel-City for Novartis AG, in Basel, dated January 25 (twenty-five), 2006 (two thousand and six).

BASEL, Switzerland, this 30th (thirtieth) day of August 2006 (two thousand and six)



Dr. Matthias Staehelin, Notary Public
in the Canton of Basel-City, Switzerland

My license expires on March 11 (eleven),
2009 (two thousand and nine).

APOSTILLE

(Hague Convention of October 5th, 1961)

1. Country: Switzerland (Schweiz / Suisse)

This official document

2. is signed by *P. in*

3. in his/her function as *St. Stettelin*

4. and certified by the seal of the *St. Stettelin*

Certified 20. Aug. 2006

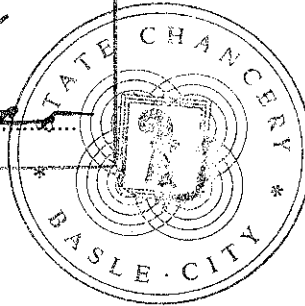
5. in Basel (Bâle) 6. on

7. by the State Chancery of the Canton of Basel-Stadt

8. no. *2009/18584*

9. Seal / stamp: 10. Signature: *Fischer*

Heidi Fischer



54308-WO-PCT

5/6

PCT REQUEST

Print Out (Original in Electronic Form)

VIII-3-1	Declaration: Entitlement to claim priority Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to claim the priority of the earlier application specified below, where the applicant is not the applicant who filed the earlier application or where the applicant's name has changed since the filing of the earlier application (Rules 4.17(iii) and 51bis.1(a)(iii)) Name	In relation to this international application NOVARTIS AG is entitled to claim priority of earlier application No. 61/544,026 by virtue of the following:
VIII-3-1(i v)		an assignment from DIEDERICH, Anke to Novartis Pharma AG, dated 21 November 2011 (21.11.2011)
VIII-3-1(i v)		an assignment from LIECHTI, Kurt to Novartis Pharma AG, dated 21 November 2011 (21.11.2011)
VIII-3-1(i v)		an assignment from KUEHL, Peter to Novartis Pharma AG, dated 21 November 2011 (21.11.2011)
VIII-3-1(i v)		an assignment from CHEUNG, Wing to Novartis Pharmaceuticals Corporation, dated 13 December 2011 (13.12.2011)
VIII-3-1(i v)		an assignment from Novartis Pharma AG to NOVARTIS AG, dated 18 December 2011 (18.12.2011)
VIII-3-1(i v)		an assignment from Novartis Pharmaceuticals Corporation to NOVARTIS AG, dated 15 December 2011 (15.12.2011)



(51) International Patent Classification:

A61K 9/20 (2006.01) *A61K 31/436* (2006.01)
A61K 9/50 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/EP2012/069541

(22) International Filing Date:

3 October 2012 (03.10.2012)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

61/544,026 6 October 2011 (06.10.2011) US

(71) Applicant (for all designated States except US): **NO-VARTIS AG** [CH/CH]; Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel (CH).

(72) Inventors; and

(71) Applicants (for US only): **DIEDERICH, Anke** [DE/CH]; c/o Novartis Pharma AG, Postfach, CH-4002 Basel (CH). **LIECHTL, Kurt** [CH/CH]; c/o Novartis Pharma AG, Postfach, CH-4002 Basel (CH). **KUEHL, Peter** [DE/CH]; c/o Novartis Pharma AG, Postfach, CH-4002 Basel (CH). **CH-EUNG, Wing** [US/US]; c/o Novartis Pharmaceuticals Corporation, One Health Plaza, East Hanover, New Jersey 07936-1080 (US).

(74) Agent: **KRISTL, Jernej**; Novartis Pharma AG, Patent Department, CH-4002 Basel (CH).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), European (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Declarations under Rule 4.17:

— as to the applicant's entitlement to claim the priority of the earlier application (Rule 4.17(iii))

Published:

— with international search report (Art. 21(3))

— with amended claims (Art. 19(1))

(54) Title: PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS COMPRISING 40 - O - (2 - HYDROXY) ETHYL - RAPAMYCIN

(57) Abstract: The invention relates to extended release pharmaceutical formulations in form of multiparticulates comprising 40-O-(2-hydroxy)ethyl-rapamycin, to dosage forms which comprise said pharmaceutical formulations, to methods of preparing said pharmaceutical formulations and said dosage forms, to uses of said pharmaceutical formulations and said dosage for the manufacture of a medicament for the treatment or prevention of diseases or conditions responsive to inhibition of mTOR signaling pathway, such as for instance proliferative diseases or immunosuppression.



WO 2013/050419 A1

- 1 -

PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS COMPRISING 40-O-(2-HYDROXY)ETHYL-RAPAMYCIN

The present invention relates to solid pharmaceutical formulations comprising 40-O-(2-hydroxy)ethyl-rapamycin, to solid dosage forms which comprise said solid pharmaceutical formulations, to methods of preparing said solid pharmaceutical formulations and said solid dosage forms, to uses of said solid pharmaceutical formulations and said solid dosage for the manufacture of a medicament for the treatment or prevention of diseases or conditions responsive to inhibition of mTOR signaling pathway, such as for instance proliferative diseases or immunosuppression.

Rapamycin is a lactam macrolide antibiotic produced by *Streptomyces hygroscopicus*. Rapamycins are potent immunosuppressants and have antitumor and antifungal activity. However, its utility as pharmaceutical is restricted by its very low and variable bioavailability. Moreover, rapamycin is poorly soluble in aqueous media, e.g. water, making it difficult to formulate galenic compositions.

40-O-(2-hydroxy)ethyl-rapamycin (everolimus, RAD001) is an orally active rapamycin derivative which is described for instance in Example 8 of WO94/09010. 40-O-(2-hydroxy)ethyl-rapamycin has been first approved as immunosuppressant in 2003 and is available to patients now in > 80 countries under the name of Certican® / Zortress®, e.g. for the prevention of organ rejection, or under the name Afinitor® / Votubia® for the treatment of tumor diseases.

40-O-(2-hydroxy)ethyl-rapamycin is a macrolide of low solubility in water and low chemical stability. On oral administration to humans, solid O-(2-hydroxy)ethyl-rapamycin may not be absorbed in sufficient amount into the blood stream. Mixtures of O-(2-hydroxy)ethyl-rapamycin with conventional pharmaceutical excipients can lead to instability; disadvantages with such compositions include unpredictable dissolution rates or irregular bioavailability. 40-O-(2-hydroxy)ethyl-rapamycin formulations and methods for the preparation of such formulations are e.g. disclosed in WO97/03654 relating to oral pharmaceutical compositions for rapamycins, such as for instance 40-O-(2-hydroxy)ethyl-rapamycin, which are in the form of a solid dispersion. WO03/028705 discloses oral pharmaceutical compositions for rapamycins, such as for instance 40-O-(2-hydroxy)ethyl-rapamycin, comprising colloidal silicon dioxide to promote disintegration. WO05/034916 describes inter alia pharmaceutical

- 2 -

compositions for fixed-dose combinations comprising MMF/MMA and RAD001 which are in multiparticulate form and wherein the MMF/MMA particles are preferably enterically coated. The disclosed delayed release enteric coating comprises pH dependent polymers comprising carboxy groups such as cellulose acetate phthalate; cellulose acetate trimellitate; methacrylic acid copolymers, e.g. copolymers derived from methylacrylic acid and esters thereof, containing at least 40% methylacrylic acid; hydroxypropyl methylcellulose phthalate; and hydroxypropylmethylcellulose acetate succinate. Such pH dependent polymers typically are not compatible with stable RAD001 if formulated together in one multiparticulate subunit or monolithic dose unit.

40-O-(2-hydroxy)ethyl-rapamycin is available in solid dosage forms for oral administration as 0.1 to 10 mg immediate release tablets. However, still today it is difficult to formulate 40-O-(2-hydroxy)ethyl-rapamycin as oral solid dosage forms which meet both the requirements of satisfying drug product stability and sufficient oral bioavailability at the same time. 40-O-(2-hydroxy)ethyl-rapamycin is moisture labile, incompatible to many commonly used excipients as well as sensitive to light and oxidative stress. Thus, specific measurements are required to stabilize the drug substance during processing and throughout the shelf life time of the drug product. Furthermore, solubility enhancing principles have to be applied for ensuring consistent, reliable drug absorption with low variability and degradation of O-(2-hydroxy)ethyl-rapamycin in the gastro-intestinal tract needs to be minimized for optimizing the drug efficacy and for reducing variability of absorption in and/or among patients.

The present invention now provides improved pharmaceutical formulations in form of oral solid dosage forms comprising 40-O-(2-hydroxy)ethyl-rapamycin which satisfy product stability requirements and have favorable pharmacokinetic properties over the current IR tablets, such as reduced average plasma peak concentrations, reduced inter- and intra-patient variability in the extent of drug absorption and in the plasma peak concentration, reduced $C_{\max} / C_{\min}$ ratio and reduced food effects. The improved solid formulation of the present invention allow for more precise dose adjustment and reduce frequency of adverse events thus providing safer treatments for 40-O-(2-hydroxy)ethyl-rapamycin to the patients.

The present invention relates to stable extended release formulations of 40-O-(2-hydroxy)ethyl-rapamycin which are multiparticulate systems and may have functional layers and coatings.

- 3 -

In one aspect, the present invention provides stable extended release formulations comprising 40-O-(2-hydroxy)ethyl-rapamycin, as active ingredient formulated as extended release, multiparticulate formulation. The term "extended release, multiparticulate formulation" as used herein refers to a formulation which enables release of 40-O-(2-hydroxy)ethyl-rapamycin over an extended period of time e.g. over at least 1, 2, 3, 4, 5 or 6 hours. The extended release formulation contains matrices and coatings made of special excipients, e.g. as described hereinbelow, which are formulated in a manner as to make the active ingredient available over an extended period of time following ingestion.

For the purpose of the present invention, the term "extended release" can be interchangeably used with the terms "sustained release" or "prolonged release". The term "extended release" relates to a pharmaceutical formulation that does not release active drug substance immediately after oral dosing but over an extended in accordance with the definition in the pharmacopoeias Ph. Eur. (7th edition) monograph for tablets and capsules and USP general chapter <1151> for pharmaceutical dosage forms. The term "Immediate Release" as used herein refers to a pharmaceutical formulation which releases 85% of the active drug substance within less than 60 minutes in accordance with the definition of "Guidance for Industry: "Dissolution Testing of Immediate Release Solid Oral Dosage Forms" (FDA CDER, 1997). Specifically the term "immediate release" means release of everolimus from tablets within the time of 30 minutes, e.g. as measured in the dissolution assay described hereinbelow.

The pharmaceutical formulations according to the present inventions can be characterized by an in-vitro release profile using a dissolution assay as described hereinbelow: a dissolution vessel filled with 900 mL phosphate buffer pH 6.8 containing sodium dodecyl sulfate 0.2% at 37°C and the dissolution is performed using a paddle method at 75 rpm according to USP by according to USP testing monograph 711, and Ph.Eur. testing monograph 2.9.3. respectively.

The extended release formulations according to the present invention typically release 40-O-(2-hydroxy)ethyl-rapamycin in the in-vitro release assay according to following release specifications:

0.5h: <45%, or <40, preferably: <30%

- 4 -

- 1h: 20-80%, preferably: 30-60%
2h: >50%, or >70%, preferably: >75%
3h: >60%, or >65%, preferably: >85%, particularly >90%.

The extended release formulations in accordance with the present invention typically release 50% of the 40-O-(2-hydroxy)ethyl-rapamycin not earlier than 45, 60, 75, 90, 105 min or 120 min in said in-vitro dissolution assay.

In one preferred embodiment, the stable extended release formulations comprise 40-O-(2-hydroxy)ethyl-rapamycin in a fast dissolving or disintegrating carrier matrix in combination with coatings wherein at least one of the coatings is an extended release coating.

In another preferred embodiment, the stable extended release formulations comprise 40-O-(2-hydroxy)ethyl-rapamycin in a non-disintegrating carrier matrix with extended release properties, which can be combined optionally with additional coatings.

The carrier matrix comprises of matrix formers, typically matrix forming polymers, and may contain additional excipients, such as fillers, e.g. lactose, mannitol, maltodextrine, pregelatinized starch, calcium phosphate, or microcrystalline cellulose, and disintegrants, e.g. corn starch, croscarmellose, sodium starch glycolate, or crospovidone, antioxidants, e.g. butylhydroxy anisol, butylhydroxy toluol, ascorbyl palmitate, tocopherol, vitamin E polyethylene glycol succinate, and process enhancing agents, such as lubricants and glidants, e.g. colloidal silicon dioxide, talc, glyceryl monostearate, magnesium stearate, calcium stearate, or sodium stearyl fumarate. The term "matrix former" typically relates to a pharmaceutically inert material which provides physical stability, such as e.g. mechanical or binding stability.

Suitable matrix forming polymers used for fast dissolving or disintegrating carrier matrices are known in the art include for instance cellulose or starch, for instance micro-crystalline cellulose ("MCC"), for example Avicel PH 101 (FMC BioPolymer), acacia, sodium alginate, gelatine, starch, pregelatinised starch, methylcellulose, hydroxypropyl methylcellulose ("HPMC"), hydroxypropylcellulose, hydroxyethylcellulose, polyethylene glycol or polyvinylpyrrolidone ("PVP"), carrageenan, such as Gelcarin GP 812 or combinations thereof.

- 5 -

Suitable matrix forming excipients for non-disintegrating carrier matrices with extended release properties are known in the art include for instance acacia, sodium alginate, gelatine, carboxymethylcellulose sodium, (or "CMC sodium"), methylcellulose, ethylcellulose and cellulose acetate or polyacrylates, e.g. ammonio methacrylate copolymers (Eudragit RS/RL), hydroxypropyl methylcellulose ("HPMC"), hydroxypropylcellulose, hydroxyethylcellulose, polyvinylacetate, polyethylene glycol or polyvinylpyrrolidone ("PVP"), e.g. carrageenan, such as Gelcarin GP 812, glyceryl monostearate, stearylalcohol, stearic acid, glyceryl behenate, Vitamin E polyethylen glycol succinate, or combinations thereof.

In one embodiment, the extended release coating is a layer formed with water insoluble, non-disintegrating polymers, controlling the release by permeation of the drug through this layer. The extended release coating may also contain pore formers, plasticizers, and processing enhancing agents, such as lubricants and anti tacking agents.

Suitable extended release coating forming polymers which enable diffusion controlled release are known in the art include for instance ethylcellulose and cellulose acetate or polyacrylates, e.g. ammonio methacrylate copolymers (Eudragit RS/RL), polyvinylacetate or combinations thereof. In a preferred embodiment, the extended release coating forming polymer is ethylcellulose or cellulose acetate or polyacrylates, e.g. ammoniomethacrylate copolymer Type A (Eudragit RS) or ammonio-methacrylate copolymer Type B (Eudragit RL) or combinations thereof. Moreover, the extended release coating includes plasticizer, such as triacetine, triethyl citrate, dibutylsebacate, diethylsebacate, polyethylene glycol 3000, 4000 or 6000, acetyltriethylcitrate, acetyltributylcitrate, or diethylphthalate, and/or antitacking agents such Syloid 244 FP, talc, glyceryl monostearate, or titanium dioxide. The amount of plasticizer is typically between 5 to 40%, preferably 10 to 25%, relative to the amount of sustained release polymer.

The extended release coating is, in accordance with one preferred embodiment of the present invention, a pore forming system which comprises a water insoluble coating forming polymer and a pore former. The term "pore former" relates to a readily soluble excipient which allows pores to be introduced or permeability of the coating to be increased, and a diffusion controlled release of the active ingredient.

- 6 -

Suitable pore formers are known in the art include for instance hydroxypropylcellulose (HPC (e.g. Klucel™ EF, EXF,LF), or hydroxypropyl methylcellulose (HPMC, e.g. Methocel™ E3/E5, Pharmacoat 603™), polyethylen glycol (e.g. Macrogol 1500, 3500, 4000, 6000), poloxamer 188 (Pluronic F68™) or povidone (PVP, e.g. Kollidon K25/K30), a saccharide, e.g. a monosaccharide, such as dextrose, mannose, fructose, a disaccharide, such as sucrose or glucodifuctose or combinations thereof. Preferably the pore former is hydroxypropylcellulose (HPC (Klucel™ EF, EXF,LF), or hydroxypropyl methylcellulose (HPMC, Methocel™ E3/E5, Pharmacoat 603™), polyethylen glycol (Macrogol 1500, 3500, 4000, 6000), poloxamer 188 (Pluronic F68™) or povidone (PVP, Kollidon K25/K30) or combinations thereof. Suitable amounts of pore formers included in coating are equal to ratios of coating polymer to pore former of e.g. 100:20 to 100:50, or 100:20 to 100:100, preferably ratios of 100:35 to 100:45, particularly ratios of 100:35 to 100:50 relative to the amount of coating forming polymer. Suitable amounts of coating forming polymers included are equal to percentages of polymer weight increase of e.g. 4% to 15%, 5% to 15%, preferably 5% to 12%, more preferably 6% to 12% weight of total weight of pharmaceutical formulation.

In accordance with another preferred embodiment, the non-disintegrating extended release carrier matrix comprises matrix forming polymers which enable diffusion controlled release of the active ingredient by hydration of the polymer. The extended carrier matrix may contain further excipients, such as binders and or fillers and process enhancing agents, such as lubricants and glidants, etc.

Following matrix forming polymers are typically used for diffusion controlled release: sodium alginate, polyacrylic acids (or "carbomers"), carboxymethylcellulose sodium, (or "CMC sodium"), methylcellulose, ethylcellulose and cellulose acetate or polyacrylates, e.g. ammonio methacrylate copolymers (Eudragit RS/RL), hydroxypropyl methylcellulose ("HPMC") of different viscosity grades (i.e. average polymer chain lengths) and combinations thereof, e.g. Methocel™ CR grades, hydroxypropyl cellulose, e.g. Klucel™ HF/MF, polyoxyethylene, e.g. Polyox™ or polyvinylpyrrolidone ("PVP"), e.g. PVP K60, K90, carrageenan, such as Viscarin™ GP-209/GP-379, or combinations thereof. Combining of matrix forming polymers allows adjusting the dissolution rate of the active ingredient according to the need.

- 7 -

Alternatively, the non-disintegrating extended release matrix is formed with excipients, which enable release of the active ingredient by a controlled erosion. The erosion controlled matrices may contain lipophilic matrix formers, and also further excipients, such as fillers, disintegrants and process enhancing agents, such as lubricants and glidants.

Lipophilic matrix forming excipients related to this matrix type include lipophilic excipients, such as glyceryl monostearate, e.g. Cutina GMS, glyceryl behenate, e.g. Compritol 888 ATO, stearyl alcohol, stearic acid, hard fat, e.g. Gelucire™, or Vitamin E polyethylen glycol succinate, e.g. Speziol TPGS or combinations thereof.

Suitable binders, fillers or further excipients include for instance mannitol, pregelatinized starch, microcrystalline cellulose, lactose, calcium phosphate, talc, titanium dioxide, triethylcitrate, Aerosil, antioxidants such as e.g. BHT, desiccants and disintegrant such as e.g. croscopidone or sodium starch glycolate, starch, or croscarmellose.

In one preferred embodiment, the stable extended release formulations comprise 40-O-(2-hydroxy)ethyl-rapamycin in a fast dissolving/disintegrating matrix, e.g. in form of a solid dispersion as described hereinbelow, in combination with functional layers or coatings wherein at least one of the functional layer(s) or coating(s) has release controlling behavior enabling extended release of the active ingredient. In another preferred embodiment, the stable extended release formulations comprise 40-O-(2-hydroxy)ethyl-rapamycin in the extended release matrix which, optionally, can further contain functional layers or coatings, such as protective or sustained release layers or coatings. The coatings, e.g. the extended release coating, typically has a coating thickness in the range of 10 to 100 µm, preferably 10 to 50 µm (assessed by confocal RAMAN spectroscopy).

In one preferred embodiment of the present invention, the formulations of the present inventions are in form of a multiparticulate delivery system. Multi-particulate drug delivery systems in accordance with the present invention are mainly oral dosage forms consisting of multiple, small discrete dose units. In these systems, the dosage form, of the drug substances such as capsule, tablets, sachet or stickpack, contains a plurality of subunits, typically consisting of tens to hundreds or even up to thousands of spherical particles with diameter of 0.05-2.00mm. Formulations of the size 1.5 - 3 mm, e.g. minitables, present another alternative of the present invention. The dosage form is designed to disintegrate rapidly in the stomach releasing the multiparticulates. The multiparticulates are spread in the

gastro-intestinal lumen and will be emptied gradually from the stomach releasing the drug substance in a controlled manner.

In one embodiment the pharmaceutical compositions according to the present invention, e.g. in form of multi-particulate delivery system, comprise O-(2-hydroxy)ethyl-rapamycin as active ingredient, e.g. dissolved or dispersed in the core of the particle, (e.g. a bead, pellet, granule or minitab), or in a layer surrounding an inert core of the particle. The active ingredient can be for instance be embedded in an extended release matrix, preferably comprising a hydrophilic or lipophilic matrix forming excipients, or embedded in a fast disintegrating and/or dissolving matrix in combination with functional layer(s) and top coating(s) wherein at least one of the functional layer(s) or top coating(s) comprises a coating forming polymer enabling diffusion controlled extended release of the active ingredient. Optionally, a protection layer for improving stability of the active ingredient separates the matrix containing the active substance from functional layers or top coatings, to ensure stability of the drug product.

In a another preferred embodiment, the present invention provides stable extended release formulations, e.g. in form of a multiparticulate delivery system, comprising 40-O-(2-hydroxy)ethyl-rapamycin as active ingredient and an outer coating layer comprising an insoluble polymer and a soluble component as pore former, and optionally further functional layers. For the purpose of the present invention the terms "outer layer" is a layer located towards to the outside of a particle and may be coated with a further layer(s) or may be a top coating. The terms "outer layer", "coating layer" or "top coat" may be used interchangeably depending on the context in which the terms are used.

In a preferred embodiment, the pharmaceutical compositions of the present invention contain 40-O-(2-hydroxy)ethyl-rapamycin as sole therapeutically active ingredient.

In one preferred embodiment, the particles comprise one or several top coats enabling extended release of the active ingredient. Top coats typically are final layers with release controlling behaviour, which are enclosing each particle of the multiparticulates separately.

In a particularly preferred embodiment, the pharmaceutical compositions of the present invention comprise an outer layer or a top coating that controls the release by the diffusion of the drug through the coating layer which is permeable, optionally by the formation of pores in

- 9 -

the insoluble polymer layer, or alternatively solely by the hydration of the insoluble polymer, or that controls the release by a combination of a pore former and hydration of the insoluble polymer. The polymer is insoluble independently from pH, and optionally contains water soluble pore former. The release rate is affected by the extent of pore formation after the pore former is dissolved. The insoluble coating polymer can be cellulose ethers such as ethylcellulose and cellulose acetate or polyacrylates, e.g. ammonio methacrylate copolymers (Eudragit RS/RL). Suitable pore formers include water soluble cellulose ethers, for instance hydroxypropylcellulose (HPC (Klucel™ EF, EXF, LF) or hydroxypropyl methylcellulose (HPMC, Methocel™ E3/E5, Pharmacoat 603™), polyethylen glycol (Macrogol 1500, 3500, 4000, 6000), poloxamer 188 (Pluronic F68™) or povidone (PVP, Kollidon K12, K25, K30). For instance, water soluble pore former can be mixed with insoluble polymer in a ratio of 2:1 to 1:10, e.g. 1:1 to 1:5, 1:3 or 1:5. A preferred pore former to insoluble polymer ratio in accordance with the present invention is HPC, e.g. Klucel™ EF, EXF, LF or HPMC 3cP, e.g. Methocel™ E3, in a ratio of 1:1 to 1:4, e.g. about 1:1, 1:1.2, 1:1.5 or 1:2. The preferred insoluble polymers in accordance with the present invention are ethylcellulose (EC, Aqualon EC N10™) in combination with a pore former. Without the use of a pore former, preferably the combination of the insoluble polymers ammoniomethacrylate copolymer Type A (Eudragit RS) and ammonio-methacrylate copolymer Type B (Eudragit RL) at ratios of 1:2 to 9:1, preferably 1:1 to 4:1 are applied in accordance with this invention.

The sustained release top coat(s) preferably achieve release of majority of the active substance into the small intestine and allows to protect the active substance from stomach fluids and minimizes the exposure of the active substance to the mouth, esophagus and stomach.

In one embodiment of the present inventions, the pharmaceutical compositions of the present invention comprise a drug substance containing matrix, e.g. fast disintegrating and/or dissolving matrix layer or in an extended release matrix layer, e.g. on a starter core such as beads, pellets or granules, which can consist of one or more components, and in which the active ingredient is dispersed or dissolved. For instance, amorphous or crystalline 40-O-(2-hydroxy)ethyl-rapamycin can be dispersed or dissolved in the matrix in a ratio from 1:100 to 100:1 in the matrix. In a particularly preferred embodiment the 40-O-(2-hydroxy)ethyl-rapamycin ratio to matrix former is 1:50 to 5:1; or 1:50 to 1:1 by weight, or more preferred 1:5 to 2:3, or yet more preferred 1:10 to 1:5 by weight (as to the matrix former).

According to one embodiment of the present invention, the drug substance containing matrix is layered onto the surface of starter cores. The layer is built by spraying a dispersion or solution of the matrix components and the drug substance on to particles of uniform, regular size and shape in a fluid bed process. Alternatively, powder mixtures of the matrix components can be layered using a rotating disk processor. Starter cores have an average particle size 0.1 to 2.5 mm. They can be single crystals, e.g. sucrose, or granular agglomerates manufactured by fluid bed granulation, a rotorgranulation, extrusion and spheronization, or a compaction process. This encompasses also minitables that can be used as starter cores. Preferably, the starter cores have a spherical shape and consist of inert material such as sucrose and starch (Sugar Spheres, Suglets™, Non-pareils), mannitol (e.g. MCells™), lactose (e.g. spray dried lactose) or microcrystalline cellulose (e.g. Cellets™).

In another embodiment of the invention, the drug substance containing matrix is incorporated in the cores of the particles. The matrix forming excipients, fillers, and other ingredients for enhancing the process are mixed together with the drug substance. The powder mixtures obtained can be formulated as particles by using wet extrusion or melt extrusion and subsequent spheronization, or by compacting the mixtures to minitables. The matrices formed could be either fast disintegrating/dissolving matrices, or non-disintegrating matrices with extended release properties built with hydrophilic or lipophilic matrix forming excipients. In a one embodiment, multiparticulates consisting of a hydrophilic, non-disintegrating matrix which contains the drug substance or a solid dispersion thereof, are prepared by mixing the active ingredient, a filler, e.g. lactose, together with hydrophilic, hydrogel forming polymers with different viscosities, a glidant, and a lubricant. The hydrophilic, hydrogel forming polymer is preferably for example hydroxypropyl methylcellulose, with low viscosity grade of less than 20 mPas for a 2% by weight aqueous solution, e.g. Methocel E5, combined with hydroxypropyl methylcellulose grade with high viscosity of more than 100 mPas for a 2% by weight aqueous solution, e.g. Methocel K100. The powder mixture is then compressed on the tableting machine to obtain minitables. Alternatively, the powder mixture can be wetted with organic solvent, e.g. ethanol, and then extruded and spheronized for obtaining multiparticulates.

- 11 -

In another embodiment, multiparticulates consisting of a lipophilic, non-disintegrating matrix which contains the drug substance or a solid dispersion thereof are prepared by mixing the active ingredient, lipophilic, meltable, matrix forming excipients, and fillers. The mixture is processed by melting and mixing in an extruder. The obtained extrudate strands are cut into particles and are optionally spheronized. The lipophilic excipients used are for example Vitamin E polyethylen glycol succinate (Vit E TPGS, e.g. Kolliphor TPGS Pharma from BASF) solely, or in combination with glycerol monostearate (GMS, e.g. Kolliwax GMS from BASF) at ratios of 9:1 to 1:9.

The pharmaceutical compositions according to the present invention have been found to reduce the peak concentration ($C_{\max}$) to concentration at 24 hours post-dose (C_{24h}) ratio after a single dose administration in 24 healthy subjects, as compared to the current 40-O-(2-hydroxy)ethyl-rapamycin tablets available to patients (Final Market Image or "FMI" tablets). A typical $C_{\max}$ of the formulations according to the present invention is $<10\text{ng/ml}$. The reduced $C_{\max}/C_{24h}$ ratio, by pharmacokinetic model simulations, is predicted to reduce the $C_{\max}$ to minimum concentration ($C_{\min}$) ratio ($C_{\max}/C_{\min}$) in a concentration-time profile during a 24-hour dosing interval after daily administration of the present invention. The advantage of the reduced $C_{\max}/C_{\min}$ ratio of the present invention is that, with the appropriate dose based on the bioavailability of the present invention relative to the FMI formulation, the present invention enables the concentration of everolimus to maintain above the lower therapeutic range of everolimus (for sufficient efficacy) and at the same time distance away from the upper therapeutic range of everolimus (concentration region of toxicity). Thus, the present invention is able to improve the safety profile of everolimus without affecting its efficacy. The pharmaceutical compositions according to the present invention thus allow for instance better exploitation of the therapeutic window of 40-O-(2-hydroxy)ethyl-rapamycin. Typical $C_{\max}/C_{24h}$ (thus typical $C_{\max}/C_{\min}$) ratio in patients having administered the pharmaceutical compositions according to the present inventions is < 5 or <4 , e.g. 3.5 ± 1 or 3 ± 0.5 .

In accordance with one embodiment of the present invention, 40-O-(2-hydroxy)ethyl-rapamycin is contained in a layer separate from the functional layer or top coat controlling the extended release properties of the formulation. Such layer may be made of any substance which is suitable for dispersing or dissolving O-(2-hydroxy)ethyl-rapamycin. In a preferred embodiment, the layer comprising O-(2-hydroxy)ethyl-rapamycin is made of a hydrophilic carrier matrix. The carrier matrix is embedding the active ingredient and

- 12 -

protecting it thereby against degradation. Suitable matrix formers are hydrophilic polymers, e.g. HPMC type 2910 or type 2280, HPC, HEC, MEC, MHEC, povidone, which can be dissolved or rapidly dispersed in water. In one preferred embodiment, the matrix layer is in form of a solid dispersion, for instance as described in WO97/03654 or WO03/028705.

In a preferred embodiment, the fast dissolving/disintegrating carrier matrix for 40-O-(2-hydroxy)ethyl-rapamycin is in form of a solid dispersion. The solid dispersion for instance comprises a carrier, e.g. a water-soluble polymer, for example one or a mixture of the following polymers may be used:

- hydroxypropylmethylcellulose (HPMC), e.g. Hypromellose type 2910, which is available as Methocel™ E from Dow Chemicals or Pharmacoat™ from Shin Etsu. Good results may be obtained using HPMC with a low apparent viscosity, e.g. below 100 cps as measured at 20°C for a 2% by weight aqueous solution, e.g. below 50 cps, preferably below 20 cps, for example HPMC 3 cps;
- polyvinylpyrrolidone (povidone, PVP), e.g. PVP K25, K30 or PVP K12. PVP is available commercially, for example, as Kollidon® from the BASF company or as Plasdone® from ISP company. A PVP having an average molecular weight between about 8,000 and about 50,000 Daltons is preferred, e.g. PVP K30;
- hydroxypropylcellulose (HPC), e.g. Klucel EF/LF/JFor a derivative thereof. Examples of HPC derivatives include those having low dynamic viscosity in aqueous media, e.g. water, e.g. below about 400 cps as measured in a 5 % aqueous solution at 25°C. Preferred HPC derivatives an average molecular weight below about 200,000 Daltons, e.g. between 80,000 and 140,000 Daltons. Examples of HPC available commercially include Klucel® LF, Klucel® EF and Klucel® JF from the Hercules Aqualon company; and Nisso® HPC-L available from Nippon Soda Ltd;
- a polyethylene glycol (PEG). Examples include PEGs having an average molecular weight between 1000 and 9000 Daltons, e.g. between about 1800 and 7000, for example PEG 2000, PEG 4000, or PEG 6000 (Handbook of Pharmaceutical Excipients, p. 355-361);

- 13 -

- a saturated polyglycolised glyceride, available for example, as Gelucire®, e.g. Gelucire® 44/14, 53/10, 50/13, 42/12, or 35/10 from the Gattefossé company; or
- a cyclodextrin, for example a β -cyclodextrin or an α -cyclodextrin. Examples of suitable β -cyclodextrins include methyl- β -cyclodextrin; dimethyl- β -cyclodextrin; hydroxypropyl- β -cyclodextrin; glycosyl- β -cyclodextrin; maltosyl- β -cyclodextrin; sulfo- β -cyclodextrin; a sulfo-alkylethers of β -cyclodextrin, e.g. sulfo-C₁₋₄-alkyl ethers. Examples of α -cyclodextrins include glucosyl- α -cyclodextrin and maltosyl- α -cyclodextrin.

In one preferred embodiment, the O-(2-hydroxy)ethyl-rapamycin-containing layer, contains antioxidant in a ratio of 1:1000 to 1:1 related to the amount of drug substance. The antioxidant may also be present in other functional layers, e.g. at concentration of 0.1 to 10%, preferably 0.1 to 1%. Suitable antioxidants include for instance butyl hydroxyl toluol, butyl hydroxy anisol, ascorbyl palmitate, tocopherol, vitamin E polyethylene glycol succinate. In a preferred embodiment, the antioxidant is butyl hydroxyl toluol.

In one preferred embodiment, a protection layer separates the layer containing the active substance from other functional layers, such as e.g. the top coating, to enhance stability of the of the drug product. The drug substance is stabilized by excluding any direct contact with the top coating. The protection layer also acts as diffusion barrier preventing any components in the top coating, e.g. polymer by-products or plasticizers, which can migrate through the layers, from getting in direct contact with the active. Beside the polymers, which are used also as matrix formers (e.g. the matrix formers described above), high content, of inorganic pigments or antitacking agents such as talc and/or titanium dioxide, e.g. 10 to 100%, preferable 20 to 50%, relative to the applied amount of polymer, contribute to the barrier function. The protection layer thickness can be adjusted to gain optimized drug product stability.

In another preferred embodiment, the active ingredient 40-O-(2-hydroxy)ethyl-rapamycin is directly embedded in the extended release carrier matrix as herein described.

The pharmaceutical compositions of the present invention provide good stability for active substance such as e.g. 40-O-(2-hydroxy)ethyl-rapamycin.

- 14 -

In accordance with a further aspect of the present invention, the present invention contains strongly hygroscopic excipients, which are able to bind water moisture enclosed in the formulation working as an internal desiccant. Adsorbents such as e.g. crospovidone, croscarmellose sodium, sodium starch glycolate, or starch can be used.

In a preferred embodiment methods to stabilize 40-O-(2-hydroxy)ethyl-rapamycin using crospovidone are provided. Crospovidone is known and widely used as tablet disintegrant. It has surprisingly been found in accordance with the present invention that crospovidone protects 40-O-(2-hydroxy)ethyl-rapamycin from moisture induced degradation. Thus, the present invention provides a method to reduce or prevent moisture induced degradation of 40-O-(2-hydroxy)ethyl-rapamycin using 2% to 25% crospovidone. The crospovidone is part of the powder mixtures used for wet and melt extrusion, part of the powder blend for compressing the minitables, part of powder blend for tableting the multiparticulates, are directly added to the multiparticulates in a sachet or capsule filling process. In a related embodiment, the present invention provides the use of crospovidone as internal desiccant for pharmaceutical formulations comprising 40-O-(2-hydroxy)ethyl-rapamycin.

In one aspect, the present invention provides O-(2-hydroxy)ethyl-rapamycin containing particles (0.1 to 0.5 mm), beads, pellets (0.2 to 2 mm) or mini-tablets (1.5 to 3 mm), with a low water moisture content of less than 5% in total or even more preferred with less than 3% or less than 2.5% in total.

In another aspect, the present invention contains strongly hygroscopic excipients which are able to bind water moisture enclosed in the formulation working as an internal desiccant. Adsorbents such as e.g. crospovidone, croscarmellose sodium, sodium starch glycolate, starch can be used.

A common side effect O-(2-hydroxy)ethyl-rapamycin formulations is mucositis, which can lead to additional suffering of the patients, poor patient compliance and suboptimal efficacy. The underlying cause for mucositis is not known and could for instance be due to local irritation of the mucous membranes, but also due to a systemic effects. The formulation of the present invention can reduce or eliminate mucositis as side effect of O-(2-hydroxy)ethyl-rapamycin administration.

- 15 -

The pharmaceutical compositions, e.g. a multiparticulate delivery system of according to the present invention can be formulated into a drug product such as e.g. capsules (e.g. HPMC or Hart Gelatine capsules), or filled into sachets or stick-packs, or formulated as tablets which release the particles upon disintegration.

For further improvement of the drug product stability, the primary packaging, such as sachets, stickpacks, blisters or bottles may include an water sorbing ingredient, eg.e silica gel, which is reducing or stabilizing the water moisture content of the drug product during shelf life storage and/or in during in-use time.

The formulation of the present invention may consist of and/or release multiple pellets, granules or minitabets.

Where the pharmaceutical composition of this invention is in form of a dosage unit, e.g. as a tablet, capsule, granules, each unit dosage will suitably contain between 0.1mg and 40 mg of the drug substance, more preferably between 1 and 20 mg; for example 0.1, 0.25, 0.5, 0.75, 1.0, 2.0, 2.5, 3.0, 5.0 , 10 and 20 mg. Further suitable dosage units include e.g. 25 mg or 30mg or 35 mg or 40 mg or 50 mg. Such dosage units are suitable for administration 1 to 5 times daily depending upon the particular purpose of therapy, the phase of therapy and the like. In one embodiment the unit dosage form is administered once daily. The exact amount of the compositions to be administered depends on several factors, for example the desired duration of treatment and the rate of release of O-(2-hydroxy)ethyl-rapamycin.

The formulations of the present invention have further advantageous properties over currently used formulations. For instance, the formulations of the present invention:

- allow flexible dose adjustments
- allow to meet a tailored drug release profile, e.g. by combining granules, beads, pellets or minitabets with different release profiles (e.g. an initial pulse and sustained release)
- allow to prevent contact of drugs with mucus membrane in the mouth
- allow extended release coated pellets, granules or mini-tablets protect the drug in the stomach against degradation leading to higher bioavailability
- allow extended release profiles
- protect the stomach mucosa against irritation through direct contact with the drug
- lower C_{max} and reduce C_{max}/C_{min} ratio

- 16 -

- reduce inter and/or intra-patient variability in Cmax and AUC
- reduce food dependent inter- and/or intra-patient variability in Cmax and AUC.

It has been found in accordance with one embodiment of the present invention that the pharmaceutical compositions of the present invention allow administering a higher dose of O-(2-hydroxy)ethyl-rapamycin compared to the immediate release O-(2-hydroxy)ethyl-rapamycin formulations available on the market, but at the same time having an improved safety profile. Accordingly, in one embodiment, the present invention provides an extended release pharmaceutical formulation or a solid dosage form for use as a medicine. In another embodiment the present invention provides a method for the treatment of mTOR sensitive diseases e.g. as described hereinbelow wherein O-(2-hydroxy)ethyl-rapamycin is administered as 15mg, 20mg, 25mg, 30mg, 35mg, 40mg, 45mg or 50mg dose, e.g. once per day. In a preferred embodiment O-(2-hydroxy)ethyl-rapamycin is administered is administered 1mg to 40mg, e.g. 20mg to 40mg (e.g. 20mg, 25mg, 30mg, 35mg or 40mg) once per day or 2mg to 80mg, e.g. 20mg to 80mg (e.g. 20mg, 30mg, 40mg, 50mg, 60mg, 70mg or 80mg) every second day or 5mg to 150mg, e.g. 40mg to 150mg (e.g. 40mg, 50mg, 60mg, 80mg, 100mg, 120mg or 150mg) once per week. mTOR sensitive diseases include in particular solid tumor diseases, e.g. renal cell carcinoma, TSC, gastric cancer, breast cancer, lymphoma, hepatocellular cancer.

The drug pharmaceutical compositions according to the present inventions, e.g. multiparticulates formulations, can be prepared either by extruding and spheronizing a mixture of the matrix forming excipients together with the drug substance with the aid of heat or wetting liquids, or by compacting minitablets with drug containing mixtures, or by layering the drug containing matrix layer onto cores in a fluid bed or rotogranulation process.

The layer containing the active substance can be prepared by spraying a spray dispersion with organic solvents in which the hydrophilic components and the active substance are dispersed or dissolved, preferably dissolved, onto the core material, while concurrently the solvents are continuously removed by the aid of heated, dry air. By this process a matrix layer surrounding the cores is formed, more preferably the layer formed is a solid dispersion of the active in polymers such as e.g. HPMC, HPC, HEC.

Pharmaceutical formulation according to the present inventions can for instance be prepared as follows: An organic feed mixture for spraying in which the hydrophilic polymer is dispersed

- 17 -

in colloidal manner and 40-O-(2-hydroxy)ethyl-rapamycin is dispersed or dissolved, which precipitate together as a uniform, smooth layer of solid dispersion upon removal of the solvent in such a way that they for instance can be coated with modified release coats.

The obtained drug containing multiparticulates can be coated with additional functional layers and top coatings. A spray dispersion containing coating polymers, lubricants, anti tack agents, pore formers and plastisizers, which are dissolved, dispersed and suspended in organic solvents and mixtures thereof, is sprayed onto the drug containing multiparticulates. During processing the multiparticulates are kept continuously in a controlled motion or fluidization, while dry, heated process gas is applied to the product bed for evaporating the solvents from the surface of the multiparticulates, where the film layer is formed at a defined temperature. The film layer thickness can be controlled by the amount of coating dispersion sprayed. Final drying is applied for minimizing the residual solvent content in the layered and coated multiparticulates.

The multiparticulates can be filled into hard capsules, into sachet, stickpacks, or compressed into tablets after mixing them with suitable tableting agents.

Also provided are treatment methods for mTOR pathway sensitive diseases, such as e.g. described below, by using pharmaceutical composition according to the present invention, e.g. a multiparticulate delivery system.

The oral pharmaceutical compositions of this invention are useful for the treatment or prevention of diseases or conditions responsive to inhibition of mTOR signaling pathway e.g. the following conditions:

- a) Treatment and prevention of organ or tissue allo- or xeno-transplant rejection, e.g. for the treatment of recipients of e.g. heart, lung, combined heart-lung, liver, kidney, pancreatic, skin or corneal transplants. They are also indicated for the prevention of graft-versus-host disease, such as following bone marrow transplantation.
- b) Treatment and prevention of autoimmune disease and of inflammatory conditions, in particular inflammatory conditions with an etiology including an autoimmune component such as arthritis (for example rheumatoid arthritis, arthritis chronica progrediente and arthritis deformans) and rheumatic diseases. Specific autoimmune diseases for which the compounds of the invention may be employed include, autoimmune hematological disorders (including e.g. hemolytic anaemia, aplastic anaemia, pure red cell anaemia and idiopathic

- 18 -

thrombocytopenia), systemic lupus erythematosus, polychondritis, sclerodoma, Wegener granulomatosis, dermatomyositis, chronic active hepatitis, myasthenia gravis, psoriasis, Steven-Johnson syndrome, idiopathic sprue, autoimmune inflammatory bowel disease (including e.g. ulcerative colitis and Crohn's disease) endocrine ophthalmopathy, Graves disease, sarcoidosis, multiple sclerosis, primary billiary cirrhosis, juvenile diabetes (diabetes mellitus type I), uveitis (anterior and posterior), keratoconjunctivitis sicca and vernal keratoconjunctivitis, interstitial lung fibrosis, psoriatic arthritis, glomerulonephritis (with and without nephrotic syndrome, e.g. including idiopathic nephrotic syndrome or minimal change nephropathy) and juvenile ernalatomyositis.

c) Treatment and prevention of asthma.

d) Treatment of multi-drug resistance (MDR). MDR is particularly problematic in cancer patients and AIDS patients who will not respond to conventional chemotherapy because the medication is pumped out of the cells by Pgp. The compositions are therefore useful for enhancing the efficacy of other chemotherapeutic agents in the treatment and control of multi drug resistant conditions such as multidrug resistant cancer or multi drug resistant AIDS.

e) Treatment of proliferative disorders, e.g. tumors, hyperproliferative skin disorder and the like for instance solid tumors: e.g. Renal Cell Carcinoma, Neuroendocrine tumor e.g. GEP Neuroendocrine Tumors, Phaeochromocytoma, Meningioma, Head and neck squamous cell carcinoma, Breast Cancer, Lymphoma NOS, Thyroid carcinoma NOS Endometrial cancer, Hepatocellular carcinoma, Prostatic Cancer, Metastatic melanoma, Glioma, Glioblastoma Multiforme, Non-small cell Lung Cancer (NSCLC), Mastocytosis, Metastatic Lung Cancer, Hepatocellular carcinoma, Gastrointestinal Stromal Tumours (GIST), Hepatocellular carcinoma, Astrocytoma, Tuberous sclerosis, e.g. SEGA, AML, Lymphangioleiomyomatosis, Thyroid carcinoma NOS, Bile duct Cancer, colorectal Cancer, Adenoid cystic carcinoma, Cholangiocarcinoma, Sarcoma NOS, Mesothelioma, Malignant hepatic neoplasm, colorectal Cancer, Metastatic melanoma, Cervical Cancer, Metastatic Breast Cancer, Bladder Cancer, Non-Hodgkin's lymphoma, Hodgkin's lymphoma, Kaposi's sarcome, Squamous cell carcinoma, Urothelial Cancer, Neoplasm of Digestive Organs, Gastric Cancer, pancreatic Cancer; or liquid tumors: e.g. Advance Hematologic Malignancies, e.g. Leukaemia, e.g. acute myeloid leukemia, Acute Myeloid Leukaemia, Multiple myeloma.

f) Treatment of abnormally increased bone turnover or resorption, e.g. osteoporosis, bone loss associated e.g. with aromatase inhibitor treatment, rheumatoid arthritis, osteopenia, osteogenesis imperfecta, hyperthyroidism, anorexia nervosa, organ transplantation, joint prosthesis loosening, periarticular bone erosions in rheumatoid arthritis, osteoarthritis,

hypercalcemia, bone cancer and bone metastases induced by a primary tumour, multiple myeloma.

f) Treatment of fungal infections.

g) Treatment and prevention of inflammation, especially in potentiating the action of steroids.

h) Treatment and prevention of infection, especially infection by pathogens having Mip or Mip-like factors.

i) Treatment of overdoses of FK-506 and other macrophilin binding immunosuppressants.

The following Examples illustrate the invention described above; they are not, however, intended to limit the scope of the invention in any way. The beneficial effects of the formulations of the invention can also be determined by other test models known as such to the person skilled in the pertinent art.

Exemplified below are some examples of pharmaceutical formulations comprising 40-O-(2-hydroxy)ethyl-rapamycin that, when administered, lead to reduced average plasma peak concentrations, reduced inter- and intra-patient variability in the extent of drug absorption and in the plasma peak concentration, reduced C_{max} / C_{min} ratio and show reduced food effect. The formulations are more robust, more stable and safer. In addition, the composition of the formulation or the process for preparing the formulation allows that the desired release profile is more precisely reached.

EXAMPLES

Example 1:

Protection layered pellets for a dose of 5 mg everolimus:

The following example of drug layered and protection layered pellets provide an immediate release form of multiparticulates which can be further coated to receive a product with extended release properties. Drug load is adjusted to a percentage, which allow for filling of 5 mg into capsule size 0. According to the two different compositions described in table 1 different thicknesses of the protection layer can be realized to optimize protective effect. A procedure for preparing multiparticulates with a drug containing matrix layer is as follows: The matrix forming polymer HPMC (type 2910, 3 cP) is dispersed in ethanol at a ratio of 4:1 related to the drug substance with a final concentration of 6% in the solvents. Antioxidant

- 20 -

butyl hydroxy toluol is added to the dispersion at an amount equal to 2% related to drug substance. A small fraction of water equal to 6% of total amount of solvents is used for dispersing 7.5% talc and 3.0% titanium dioxide based on solids in the layer with the aid of a homogenizer. The aqueous suspension is added to the dispersion. During continuous stirring the dispersion is equilibrated until the swollen polymer particles will be disintegrated. Finally, the drug substance will be added and dispersed in the coating dispersion prior to starting the layering onto sugar spheres of 355 to 425 μm , preheated and fluidized in a fluid bed processor. The amount of sugar spheres used results in a drug concentration of 1.5% in the active layered multiparticulates after spraying. The spraying occurs at a controlled product bed temperature in the range between 35° and 45°C using a tangential spray process. After finishing the spraying process, when a weight gain of 9.2% is received, the obtained multiparticulates will be dried in the fluid bed at temperatures up to 65°C.

A subsequent layering procedure follows for applying a protective, stability enhancing layer: The binding polymer HPMC (type 2910, 3 cP) is dispersed in ethanol with a final concentration of 4% in the solvents. A small fraction of water equal to 6% of total amount of solvents is used for dispersing 25% talc and 5% titanium dioxide with the aid of a homogenizer. The aqueous suspension is added to the dispersion. During continuous stirring the dispersion is equilibrated until the swollen polymer particles will be disintegrated. The active layered multiparticulates are preheated and fluidized in a fluid bed processor. The spraying is conducted at a controlled product bed temperature in the range between 35° and 45°C using a bottom spray process until a weight gain of 10 to 15% is received. After finishing the spraying process, the obtained multiparticulates will be dried in the fluid bed at temperatures up to 65°C.

Table 1

Protection layered pellets, 5mg everolimus					
		With 15% weight gain protection layer		With 10% weight gain protection layer	
Pro- cessing step	Ingredients	%	mg/unit	%	mg/unit
Active layering	Sugar spheres 355-425 μm	76.64	305.29	82.6	277.52

- 21 -

	Everolimus	1.30	5.00	1.50	5.00
	Butyl Hydroxy Toluol	0.03	0.10	0.03	0.10
	Hypromellose 2910 3 cP	5.22	20.00	6.0	20.00
	Titan Dioxide	0.22	0.84	0.3	0.84
	Talc	0.55	2.10	0.6	2.10
Protection layer coating	Hypromellose 2910 3 cP	10.03	38.46	7.0	23.51
	Talc	2.51	9.62	1.7	5.88
	Titan Dioxide	0.50	1.92	0.3	1.18
Total:		100.00	383.33	100.00	336.12

Example 2:**Protection layered pellets for a dose of 20mg everolimus:**

In this example another variant of pellets produced by layering and coating is provided. Immediate release pellets have higher drug load than in example 1 allowing for the manufacture of higher dose strengths. With this variant 10 or 20 mg can be filled into hard capsule of size 1. The material can be used of different kind of extended release coatings. Multiparticulates layered with a matrix containing the active and subsequently layered with a protective layer are produced as described in example 1. Deviant from example 1, the matrix forming polymer HPMC (type 2910, 3 cP) is dispersed in ethanol at a ratio of 3:2 related to the drug substance with a final concentration of 5% in the solvents. The concentration of active in the active layered pellets is increased from 1.5% in example 1 to 10%.

Table 2:

Protection layered pellets, 20mg everolimus			
Processing step	Ingredients	%	mg/unit
Active layering	Sugar spheres 355-425 µm	66.22	145.67
	Everolimus	9.09	20.00
	Butyl Hydroxy Toluol	0.18	0.40
	Hypromellose 2910 3 cP	13.57	29.85
	Talc	1.85	4.07
Protection layer	Hypromellose 2910 3 cP	6.99	15.38

- 22 -

coating	Talc	1.75	3.85
	Titan Dioxide	0.35	0.77
Total:		100.00	220.00

Example 3:**Extended release pellets 5mg coated with Eudragit RS/RL**

This example is providing a possibility how an extended release profile can be achieved by top coating of immediately release pellets such as pellets from table 3. A combination of insoluble polymers Eudragit RS and Eudragit RL can be properly adjusted to lead to a product with the desired release properties. In this case release was completed within 2 hours (see figure 2).

A coating is applied to the protective layered multiparticulates to obtain a product with sustained release properties:

Sustained release polymers Eudragit RL100 and Eudragit RS100 at a ratio of 3:7 are dissolved in acetone obtaining a final concentration of 14% in the solvents. While the solution is continuously stirred, 5% anti tack agent glyceryl monostearate and 10% plasticizer triethylcitrate are added and dissolved at an amount relative to the amount of ammonio methacrylic acid copolymer (Eudragit RS/RL). A small fraction of water equal to 5% of total amount of solvents is used for dispersing 30% talc with the aid of a homogenizer. The aqueous suspension is added to the polymer solution.

The protective layered multiparticulates are preheated and fluidized in a fluid bed processor prior to starting spraying the dispersion. The spraying is conducted at a controlled product bed temperature in the range between 35° and 45°C using a bottom spray process until a polymer weight gain of 14% is received. After finishing the spraying process, the obtained multiparticulates will be dried in the fluid bed at temperatures at 40°C for 15 min.

Finally the coated multiparticulates were filled manually into HPMC hard capsules of size 0. The fill weight was adjusted to amount equivalent to 5 mg everolimus.

Table 3

Pro-cessing step	Ingredients	%	mg/unit
Active layering	Sugar spheres 355-425 µm	83.3	305.29
	Everolimus	1.4	5.00

- 23 -

	Butyl Hydroxy Toluol	0.03	0.10
	Hypromellose 2910 3 cP	5.5	20.00
	Titan Dioxide	0.2	0.84
	Talc	0.6	2.10
Protection layer coating	Hypromellose 2910 3 cP	7.0	25.64
	Talc	1.7	6.41
	Titan Dioxide	0.3	1.28
Total:		100.0	366.67

Table 4:

Extended release coated multiparticulates Everolimus 5mg, Eudragit RS/RL 7:3, 16.9% polymer weight increase			
Processing step	Ingredients	%	mg/unit
Top coating	Protection layered pellets 5mg, Table1	80.2	366.67
	Eudragit RS 100	9.5	43.00
	Eudragit RL 100	4.1	19.00
	Talc	4.1	18.9
	Glyceryl Monostearate	0.7	3.15
	Triethyl citrate	1.4	6.30
Total:		100.00	440.80

In-vitro dissolution method:

The multiparticulates were filled into hard capsules of size 0 and then placed into a dissolution vessel filled with 900 mL phosphate buffer pH 6.8 containing sodium dodecyl sulfate 0.2% at 37°C. The dissolution was performed using a paddle method at 75 rpm according to USP monograph 711, and Ph.Eur. monograph 2.9.3., respectively.

In-vitro dissolution results:

The release profile is shown in figure 2.

Minutes	% released
	Table 4
60	43.2
120	101.3
180	103.5

Example 4:**Extended release pellets 5mg coated with Eudragit RL/RS**

A very fast releasing coating was applied to protection layered pellets with a drug load of 2.6% using only Eudragit RL100 as polymer. The coating spray fluid was prepared using a solvent mixture of isopropanol/acetone 60:40. The polymer concentration in the solvent was set to 10%(w/w). The polymer weight increase was 7.4%.

Table 5

Protection layered pellets with 2.6% drug load Everolimus 5mg			
Processing step	Ingredients	%	mg/unit
Active layering	Sugar spheres 355-425 μ m	64.6	138.62
	Everolimus	2.3	5.00
	Butyl Hydroxy Toluol	0.05	0.10
	Hypromellose 2910 3 cP	9.3	20.00
	Titanium Dioxide	0.4	0.84
	Talc	1.0	2.10
Protection layer coating	Hypromellose 2910 3 cP	9.0	19.23
	Talc	2.2	4.81
	Titan Dioxide	0.4	0.96
Total:		100.00	191.67

Table 6:

Extended release coated multiparticulates Everolimus 5mg, Eudragit RS/RL 1:1, 7.4% polymer weight increase

- 25 -

Processing step	Ingredients	%	mg/unit
Top coating	Protection layered pellets 5mg, Table 5	89.3	191.67
	Eudragit RL 100	3.3	7.19
	Eudragit RS 100	3.3	7.19
	Talc	3.3	7.19
	Triethyl citrate	0.7	1.44
Total:		100.00	214.68

Example 5:**Extended release pellets for 5mg with use of pore former HPC:**

The targeted release profile can be gained by applying a top coating onto protection layered pellets, which contains a certain fraction of pore forming agent. In this example the water soluble polymer hydroxypropyl cellulose was used to form pores in an insoluble ethylcellulose coating. Pellets layered with a matrix containing the active and subsequently layered with a protective layer are produced as described in example 1.

A coating is applied to the protective layered multiparticulates to obtain a product with sustained release properties.

10% lubricant colloidal dioxide and 10% plasticizer triethyl citrate based on amount of polymer are dispersed in ethanol. Then, sustained release polymer ethyl cellulose N-10 (EC) is dissolved with a final concentration of 6 to 7.5% in the solvents. While the dispersion is continuously stirred, HPC (Klucel EF) is added and dissolved at an amount equal to 45% to 50% of the amount of ethyl cellulose.

The protective layered multiparticulates are preheated and fluidized in a fluid bed processor prior to starting spraying the dispersion. The spraying is conducted at a controlled product bed temperature in the range between 35° and 45°C using a bottom spray process until a polymer weight gain of 7.5% to 11% is received. After finishing the spraying process, the obtained multiparticulates will be dried in the fluid bed at temperatures up to 55°C.

Finally the coated multiparticulates were filled on an automatic capsule filling machine equipped with a dosing chamber filling station into HPMC hard capsules of size 0. The fill weight was adjusted to amount equivalent to 5 mg everolimus.

Table 7:

- 26 -

Extended release coated multiparticulates (EC to pore former HPC ratio: 100:38, 10% weight gain Ethylcellulose) Everolimus 5mg			
Processing step	Ingredients	%	mg/unit
Top coating	Protection layered pellets 5mg, table 1	86.36	383.33
	Ethylcellulose N-10	8.63	38.33
	Hydroxypropylcellulose 300-600 cP	3.28	14.57
	Aerosil 200	0.86	3.83
	Triethyl citrate	0.86	3.83
Total:		100.00	443.90

Table 8:

Extended release coated multiparticulates (45% pore former HPC, 7.5% weight gain Ethylcellulose) Everolimus 5mg			
Processing step	Ingredients	%	mg/unit
Top coating	Protection layered pellets 5mg, table 1	89.0	383.33
	Ethylcellulose N-10	6.7	28.75
	Hydroxypropylcellulose 300-600 cP	3.0	12.94
	Aerosil 200	0.7	2.88
	Triethyl citrate	0.7	2.88
Total:		100.00	430.77

Table 9:

Extended release coated multiparticulates (EC to pore former HPC ratio: 100:50, 10.8% weight gain Ethylcellulose) Everolimus 5mg			
Processing step	Ingredients	%	mg/unit
Top coating	Protection layered pellets 5mg, table 1	84.2	336.12
	Ethylcellulose N-10	9.2	36.67
	Hydroxypropylcellulose 300-600 cP	4.6	18.33

- 27 -

	Aerosil 200	0.9	3.67
	Triethyl citrate	0.9	3.67
Total:		100.00	398.46

In-vitro dissolution method:

The multiparticulates were filled into hard capsules of size 0 and then placed into a dissolution vessel filled with 900 mL phosphate buffer pH 6.8 containing sodium dodecyl sulfate 0.2% at 37°C. The dissolution was performed using a paddle method at 75 rpm according to USP monograph 711, and Ph.Eur. monograph 2.9.3. respectively.

In-vitro dissolution results:

The release profile is shown in figure 1.

Minutes	% released table 7	% released table 8	% released table 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

Example 6:**Sustained release pellets for 5mg with use of pore-former HPMC:**

Alternatively to example 5, other soluble polymers are also suitable to form pores in insoluble coatings in order to allow for a release of the drug from the pellets. Hypromellose (HPMC) can be used instead of HPC resulting in altered release profile. In this case almost 90% of drug can be released within 2 hours.

Pellets layered with a matrix containing the active and subsequently layered with a protective layer are produced as described in example.

A coating is applied to the protective layered multiparticulates to obtain a product with sustained release properties:

10% lubricant colloidal dioxide and 10% plasticizer triethyl citrate based on amount of polymer are dispersed in ethanol. Then, sustained release polymer ethyl cellulose N-10 is dissolved with a final concentration of 6 to 7.5% in the solvents. While the dispersion is

- 28 -

continuously stirred, HPC (Klucel EF) is added and dissolved at an amount equal to 45% to 50% of the amount of ethyl cellulose.

The protective layered multiparticulates are preheated and fluidized in a fluid bed processor prior to starting spraying the dispersion. The spraying is conducted at a controlled product bed temperature in the range between 35° and 45°C using a bottom spray process until a polymer weight gain of 7.5% to 11% is received. After finishing the spraying process, the obtained multiparticulates will be dried in the fluid bed at temperatures up to 55°C.

Finally the coated multiparticulates were filled on an automatic capsule filling machine equipped with a dosing chamber filling station into HPMC hard capsules of size 0. The fill weight was adjusted to amount equivalent to 5 mg everolimus.

Table 10:

Sustained and delayed release coated pellets (EC to pore former HPMC ratio: 100:50, 5% weight gain Ethylcellulose) Everolimus 5mg			
Processing step	Ingredients	%	mg/unit
Top coating	Protection layered pellets 5mg, Table 4	91.7	191.67
	Ethylcellulose N-10	4.6	9.58
	HPMC 2910 3 cP	2.3	4.79
	Aerosil 200	0.7	1.44
	Triethyl citrate	0.7	1.44
Total:		100.00	208.92

In-vitro dissolution method:

The multiparticulates were filled into hard capsules of size 0 and then placed into a dissolution vessel filled with 900 mL phosphate buffer pH 6.8 containing sodium dodecyl sulfate 0.2% at 37°C. The dissolution was performed using a paddle method at 75 rpm according to USP monograph 711, and Ph.Eur. monograph 2.9.3., respectively.

In-vitro dissolution results:

The in-vitro dissolution method as described in example 5 was used.

The release profile is shown in figure 3.

- 29 -

Minutes	% released table 10
30	23.0
60	60.7
120	89.4
180	96.7

Example 7:**Sustained release minitablets coated with Eudragit RL/RS:**

This example describes a possibility to use minitablets instead of pellets as substrate for extended release coating. A combination of permeable, insoluble polymer Eudragit RS with Eudragit RL was used to achieve retarded release.

A solid dispersion was manufactured with a solvent evaporation process. Solid dispersion consists of everolimus and HPMC 2910 3 cp at ratio of 1:9 parts, and in addition lactose and BHT. The amount of BHT is 2% related to the amount of everolimus.

Everolimus was dissolved in a solvent mixture of ethanol and acetone at a ratio of 1:1, and then subsequently BHT, HPMC and Lactose added to the vessel and suspended. The dispersion was dried in vacuum with drier wall temperature of 50°C.

Table 11:

Everolimus Solid Dispersion 9.09%			
Processing step	Ingredients	%	mg/unit
Solid dispersion	Everolimus	9.09	5.00
	BHT	0.18	0.10
	Lactose anhydrous	8.91	4.90
	HPMC 29120 3 cP	81.82	45.01
Total:		100.00	55.01

For the manufacture of the minitablets everolimus solid dispersion 9.09%, lactose anhydrous, microcrystalline cellulose and magnesium stearate were mixed with a turbula mixer for 5 minutes. The blend was compressed on a single punch tableting machine using a minitablet punch tool with 19 punches of 2 mm in diameter. A compression force of approximately 18 kN was applied obtaining mintablets with sufficient tablet hardness of more than 10 N (range: 14-25 N) allowing for coating process.

Table 12:

Minitablets 5mg everolimus			
Processing step	Ingredients	%	mg/unit
Solid dispersion	Everolimus Solid Dispersion 9.09%, table 11	27.5	55.01
Tabletting	Lactose anhydrous	41.5	82.99
	Microcrystalline cellulose	30.0	60.00
	Magnesium stearate	1.0	5.00
Total:		100.00	200.00

The minitables were coated on the lab scale fluid bed coater. A solution of Eudragit RL100 and Eudragit RS100 in a solvent mixture of isopropanol/acetone/water in a ratio of 55.8 : 37.2 : 7.0 was prepared. Plasticizer triethyl citrate and anti tacking agent talc were added. The minitables were fluidized in the processor with inlet air heated to 27-28°C and coated with a bottom spray process applying a spray pressure of 0.8 Bar.

Table 13:

Sustained release coated minitables, 5mg everolimus			
Processing step	Ingredients	%	mg/unit
Top coating	Minitablets everolimus 5mg, table 12	89.3	191.67
	Eudragit RL 100	4.5	9.59
	Eudragit RS 100	2.2	4.79
	Talc	3.3	7.19
	Triethyl citrate	0.7	1.44
Total:		100.00	214.67

Example 8:**Sustained release minitables coated with Ethylcellulose and pore former HPC:**

In this example a coating with pore formers was sprayed onto minitables.

Minitables were manufacture as descibed for example 7.

A lab scale fluid bed coater was used for a bottom spray coating process. In absolute ethanol the plasticizer triethyl citrate and anti tacking agent colloidal silicon dioxide were dispersed

- 31 -

before the coating polymer ethylcellulose N10 and the pore former HPC EF were dissolved. The minitablets were fluidized in the processor with inlet air heated to 43-45°C and coated with spray pressure of 0.8 bar.

Table 14:

Sustained release coated minitablets, EC to pore former HPC ratio 1:1, 7.5% weight gain for Ethylcellulose Everolimus 5mg			
Processing step	Ingredients	%	mg/unit
Coating	Minitablets everolimus 5mg, table 12	82.64	200.00
	Ethylcellulose N10	6.20	15.00
	HPC EF	6.20	15.00
	Triethylcitrate	1.24	3.00
	Aerosil 200	3.72	9.00
Total:		100.00	242.00

In-vitro dissolution results:

The in-vitro dissolution method as described in example 5 was used.

The release profile is shown in figure 3.

Minutes	% released table 14
30	25.8
60	63.2
90	88.4
120	97.0

Example 9:

20mg capsule filled with sustained release coated pellets using coating polymer ethylcellulose and pore former HPC:

In this example pellets with higher drug load were used for the filling of hard capsule of size 1 with dose strength of 10 or 20 mg. The product could be improved with respect to its

chemical stability by the use of HPMC capsules and the addition of the superdisintegrant crospovidone with high moisture binding capacity.

Pellets layered with a matrix containing the active, and subsequently layered with a protective layer, are produced as described in example 2.

A coating was applied to the protective layered multiparticulates according to process described in example 5. The polymer concentration (EC and HPC) in the spray fluid were set to 10%. The amount of plasticizer HPC and anti tacking agent Aerosil were used at an amount of 10% relative to polymers EC and HPC.

The pellets were filled into HPMC capsule of size 1, and subsequently crospovidone was filled in the same process at a second filling station separately into the capsules.

Table 15:

Extended release coated pellets in capsules (EC to pore former HPC ratio: 100:42, 7.5% weight gain Ethylcellulose) 20mg everolimus			
Processing step	Ingredients	%	mg/unit
Top coating	Protection layered pellets 20mg, table 2	88.7	220.00
	Ethylcellulose N-10	6.7	16.50
	Hydroxypropylcellulose 300-600 cP	0.9	6.93
	Aerosil 200	0.9	2.34
	Triethyl citrate	2.8	2.34
Capsule filling	Crospovidone	n.a	50.00
	Capsule shell Qualicaps V (HPMC) size 1	n.a.	70.00
Total:		100.00	368.12

Example 10:

This example demonstrates that it is feasible to use extended release coated pellets as described in the examples above for a tableting process in order to obtain a tablets as alternative dosage form.

Extended release coated pellets as used in example 9 for filling of hard capsules were alternatively mixed with filler microcrystalline cellulose, glidant colloidal silicon dioxide and

- 33 -

lubricant magnesium stearate in a tumble bin blender to obtain a suitable blend for tableting. The pellet concentration in the blend was kept at 40% in order to gain a mechanically stable tablet with fully embedded coated pellets. On a single punch machine round, biconvex tablets of 9 mm diameter were compressed with a compression force of 4 kN obtaining a tablet hardness of 38 N. The tablets disintegrate fast and the drug release of the tableted pellets is only marginally impacted by the compaction as it can be seen by dissolution results.

Table 16:

Extended release coated pellets in capsules (EC to pore former HPC ratio: 100:42, 7.5% weight gain Ethylcellulose) 10mg everolimus			
Processing step	Ingredients	%	mg/unit
Tableting	Extended Release pellets 10mg Example 9 / table 15	40.00%	107.92
	Microcrystalline Cellulose PH200	14.50	39.12
	Microcrystalline Cellulose PH102	43.50	117.36
	Aerosil 200	1.00	2.70
	Magnesium Stearate	1.00	2.70
Total:		100.00	269.80

In-vitro dissolution results:

The in-vitro dissolution method as described in example 5 was used.

The release profile is shown in figure 6.

Minutes	Pellets % released table 15	10mg tablet % released table 16
30	14.8	17.9
60	42.9	47.4
120	94.9	98.4
180	102.9	102.5

Example 11:

Extended release profiles can be also achieved by forming diffusion controlled matrix system instead of applying a coating. In this example an extended release matrix is presented where two grades of hypromellose (HPMC) with different viscosities are combined to obtain a swellable, high viscous matrix system with specific release profile.

All amounts of excipients are weighed, sieved and filled into the container of blender, e.g. tumble bin mixer, and are mixed for a suitable time. Magnesium stearate is added not before 5 minutes of the suitable blending time is left to ensure good lubrication during tableting. The blend was compressed on a single punch tableting machine using a minitabket punch tool with 19 punches of 2 mm in diameter. A compression force of approximately 12 kN was applied obtaining mintablets with sufficient tablet hardness of more than 15 N.

Table 17:

Extended release matrix minitabkets			
5 mg everolimus			
Processing step	Ingredients	%	mg/unit
Blending and Tableting	Everolimus solid dispersion 9.09%	22.92	55.01
	Methocel K100 LVP CR	37.50	90.00
	Pharmacoat 603	12.50	30.00
	Lactose anhydrous	24.58	58.99
	Crospovidone XL10	1.00	2.40
	Colloidal Silicon Dioxide	0.50	1.20
	Magnesium stearate	1.00	2.40
Total:		100.00	240.00

Table 18 (next page): pharmacokinetic parameters from human study comparing 3 different formulations at a single dose of 10mg in fed and fasted state:

IR: conventional, immediate release, fast disintegrating tablet

SR 3h: sustained release pellets in a HPMC capsule size 0, 5mg everolimus per capsule, approx. 90% everolimus released in 3h, example 5 / table 8

SR 6h: sustained release pellets in a HPMC capsule size 0, 5mg everolimus per capsule approx. 90% everolimus released in 6h, example 5 / table 7

- 35 -

		IR	SR 3h FED	SR 3h FAST	SR 6h FED	SR 6h FAST
$t_{1/2}$	Mean	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}	Mean	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
	Range	(1-3)	(3-6)	(2.5-6)	(2.5-8)	(2.5-6)
C_{max}	Mean	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}	Mean	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
New formulation/FMI %			46.9	64.4	24.4	29.4
AUC_{inf}	Mean	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
Bioavailability			41.0	56.2	21.4	28.0
Fed vs. Fasted			72.9		76.5	

Figure Legends

Figure 1: in-vitro release profiles of sustained release coated pellets 5mg everolimus in phosphate buffer 6.8, comparison between examples, (Δ) protection layer coated immediate release (example 1/table1), ($\square$) sustained release coated (example 5/table 6), ($\diamond$) sustained release coated (example 5/table 8), ($\circ$) sustained release coated (example 5/table 9).

Figure 2: in-vitro release profiles of sustained release coated pellets 5mg everolimus in phosphate buffer 6.8, comparison between examples, (Δ) protection layer coated immediate release (example 1/table1), ($\square$) sustained release coated with EC and HPMC as pore former(example 6/ table 10), ($\diamond$) sustained release coated with Eudragit RS/RL 3:7(example 3/ table 4).

Figure 3: in-vitro release profiles of sustained release coated minitabets in phosphate buffer 6.8, ($\square$) coated with EC and HPC as pore former (example 8/ table 14).

Figure 4: in-vitro release profiles of sustained release coated pellets coated with EC and HPC as pore former in phosphate buffer 6.8, comparison between examples, ($\square$) 10mg tablet formulation with pellets (example 10 table 16), (Δ) 20mg pellets (example 9/ table 15).

Figure 5: in-vitro release profiles of sustained release coated pellets coated with EC and HPC as pore former in phosphate buffer 6.8, comparison between examples, ($\diamond$) 5mg formulation (example 5/ table 8), (Δ) 20mg formulation (example 9/ table 15).

Figure 6: simulation of plasma concentration curve with multiple doses of 10mg everolimus in fed and fasted state comparing 3 different formulations:

IR: conventional, immediate release, fast disintegrating tablet (top line)

SR 6h: sustained release pellets in a HPMC capsule size 0, 5mg everolimus per capsule approx. 90% everolimus released in 3h, example 5 / table 6 (two bottom lines)

SR 3h: sustained release pellets in a HPMC capsule size 0, 5mg everolimus per capsule, approx. 90% everolimus released in 3h, example 5 / table 7 (remaining two middle lines)

What is claimed is:

1. An extended release pharmaceutical formulation for oral administration in form of a multiparticulate comprising a) 40-O-(2-hydroxy)ethyl-rapamycin and b) at least one extended release coating which comprises i) a water insoluble coating forming polymer and ii) optionally a pore former.
2. An extended release pharmaceutical formulation according to claim 1 wherein the pore former is a water soluble cellulose ether such as e.g. hydroxypropylcellulose (HPC (Klucel™ EF, EXF, LF) or hydroxypropyl methylcellulose (HPMC, Methocel™ E3/E5, Pharmacoat 603™), polyethylen glycol (Macrogol 1500, 3500, 4000, 6000), poloxamer 188 (Pluronic F68™) or povidone (PVP, Kollidon K25/K30)M or combinations thereof.
3. An extended release pharmaceutical formulation according to claim 1 or 2 wherein the pore former is hydroxypropylcellulose 300 -600cp (HPC), HPMC 2910 3 cP, or polyethylen glycol or povidone.
4. An extended release pharmaceutical formulation according to any of the previous claims wherein the coating forming polymer is a water insoluble cellulose ether e.g. ethylcellulose or cellulose acetate, or polymethacrylates, e.g. ammonio methacrylate copolymers (Eudragit RS/RL), polyvinylacetate or combinations thereof.
5. An extended release pharmaceutical formulation according to any of the previous claims wherein the coating forming polymer is Eudragit RS or Eudragit RL or a mixture thereof.
6. An extended release pharmaceutical formulation according to any of the previous claims wherein the pore former is water soluble cellulose ether and the coating forming polymer is water insoluble cellulose ether.
7. An extended release pharmaceutical formulation according to any of the previous claims wherein the coating further comprises a plasticizer.

- 38 -

8. An extended release pharmaceutical formulation according to any of the previous claims wherein said formulation comprises the 40-O-(2-hydroxy)ethyl-rapamycin in an inner layer with a fast dissolving or disintegrating matrix layer.
9. An extended release pharmaceutical formulation according to claim 8 wherein the fast dissolving or disintegrating matrix layer is placed on a starter core.
10. An extended release pharmaceutical formulation according to any of the previous claims wherein said formulation further comprises a protection layer.
11. An extended release pharmaceutical formulation according to claim 10 wherein the protection layer separates the layer comprising the 40-O-(2-hydroxy)ethyl-rapamycin from an adjacent layer.
12. An extended release pharmaceutical formulation according to claims 11 wherein the adjacent layer is the extended release coating.
13. An extended release pharmaceutical formulation according to claim 12 wherein the extended release coating is the top coating.
14. An extended release pharmaceutical formulation according to claim 13 wherein the protection layer comprises a matrix former antitacking agent and optionally an inorganic pigment.
15. A pharmaceutical composition according to claim 14 wherein the protection layer comprises Talc and Hypromellose 2910 3 cP.
16. An extended release pharmaceutical formulation for oral administration in form of a multiparticulate comprising 40-O-(2-hydroxy)ethyl-rapamycin in a carrier matrix comprising hydrophilic matrix formers enabling diffusion controlled release of 40-O-(2-hydroxy)ethyl-rapamycin or lipophilic matrix formers enabling erosion controlled release of 40-O-(2-hydroxy)ethyl-rapamycin and optionally further functional layers and/or coatings.

17. An extended release pharmaceutical formulation according to claim 16 wherein the matrix formers are sodium alginate, carboxymethylcellulose sodium, (or "CMC sodium"), methylcellulose, ethylcellulose and cellulose acetate or polymethacrylates, e.g. ammonio methacrylate copolymers (Eudragit RS/RL), hydroxypropyl methylcellulose ("HPMC"), e.g. Methocel™ CR grades, hydroxypropyl cellulose, e.g. Klucel™ HF/MF, polyoxyethylene, e.g. Polyox™ or polyvinylpyrrolidone ("PVP"), e.g. PVP K60, K90, carrageenan, such as Viscarin™ GP-209/GP-379 or combinations thereof.
18. An extended release pharmaceutical formulation according to claim 16 wherein the matrix formers are glyceryl monostearate, e.g. Cutina GMS, glyceryl behenate, e.g. Compritol 888 ATO, stearyl alcohol, hard fat, e.g. Gelucire™, or Vitamin E polyethylen glycol succinate, e.g. Speziol TPGS or combinations thereof.
19. An extended release pharmaceutical formulation for oral administration in form of a multiparticulate comprising 40-O-(2-hydroxy)ethyl-rapamycin, wherein less than 45% of the active ingredient is released from said pharmaceutical composition after 30 min as determined by a dissolution assay in 900 mL phosphate buffer pH 6.8 containing sodium dodecyl sulfate 0.2% at 37°C and the dissolution is performed using a paddle method at 75 rpm according to Ph.Eur. monograph 2.9.3.
20. An extended release pharmaceutical formulation according to claim 19 the pharmaceutical formulation shows an in-vitro dissolution of component a) of <45% at 0.5h, 20-80% at 1h, >50% at 2h and >65% at 3h.
21. An extended release pharmaceutical formulation according to claim 20 comprising a) 40-O-(2-hydroxy)ethyl-rapamycin and b) at least one diffusion controlled extended release coating or c) carrier matrix comprising hydrophilic matrix formers enabling diffusion or a lipophilic matrix enabling erosion controlled release, wherein less than 45% of the active ingredient is released from said pharmaceutical composition after 30 min as determined by a dissolution assay in 900 mL phosphate buffer pH 6.8 containing sodium dodecyl sulfate 0.2% at 37°C and the dissolution is performed using a paddle method at 75 rpm according to Ph.Eur. monograph 2.9.3.

- 40 -

22. An extended release pharmaceutical formulation according to any of the previous claims further comprising one or more excipients selected from a binder, a filler, a disintegrant, a lubricant or a desiccant.
23. An extended release pharmaceutical formulation according to claim 20 comprising crospovidone, croscarmellose sodium or sodium starch glycolate as internal desiccant.
24. A solid dosage form comprising an extended release pharmaceutical formulation according to claims 1 to 23 in the form a minitablet, pellets, microparticles, granules or beads.
25. A solid dosage form according to claim 24 which is a hard capsule, tablet, sachet or stickpack.
26. A solid dosage form according to claim 25 wherein the hard HPMC capsule comprises additional desiccant, e.g. crospovidone, croscarmellose sodium or sodium starch glycolate.
27. A process for the manufacture of an extended release pharmaceutical formulation according to claims 1 to 23 comprising
 - (i) preparing an organic spray fluid mixture in which the polymer in colloidal manner and 40-O-(2-hydroxy)ethyl-rapamycin are dispersed or dissolved
 - (ii) coalescing on the surface of core particle and fusing together as uniform, smooth layer of solid dispersion upon removal of the solvent,
 - (iii) coating the obtained particles optionally with additional functional layers and a modified release coating.
28. A process for the manufacture of an extended release pharmaceutical formulation according to claims 1 to 23 comprising
 - (iv) adding a matrix layer comprising the active ingredient on a starter core particles,
 - (v) optionally adding a protective layer on the matrix layer comprising the active ingredient,

- 41 -

- (vi) coating the particles with an extended release coat.
29. A method of treating an mTOR pathway driven disease wherein everolimus is administered with an extended release pharmaceutical formulation or a solid dosage form according to claims 1 to 26.
30. An extended release pharmaceutical formulation according to any one of claims 1 to 23 or a solid dosage form according to any one of claims 24 to 26 for use as a medicine.
31. Use of an extended release pharmaceutical formulation according to any one of claims 1 to 23 or a solid dosage form according to claims 24 to 26 for the manufacture of a medicament for the treatment of an mTOR pathway driven disease.
32. A method for the treatment of mTOR pathway driven disease using an extended release pharmaceutical formulation or a solid dosage form according to claims 1 to 26 wherein 40-O-(2-hydroxy)ethyl-rapamycin is administered in a dose of 1 mg to 40 mg once per day or 20mg to 80mg every second day or 40mg to 150mg once per week.
33. A method of reducing everolimus $C_{\max}$ to $C_{\min}$ ratio in a patient comprising administering an extended release pharmaceutical formulation for oral administration in form of a multiparticulates comprising a) 40-O-(2-hydroxy)ethyl-rapamycin and b) at least one extended release coating which comprises i) a water insoluble coating forming polymer and optionally a pore former or c) carrier matrix comprising hydrophilic matrix formers enabling diffusion or a lipophilic matrix enabling erosion controlled release.
34. An extended release pharmaceutical formulation for oral administration in form of a multiparticulate comprising a) 40-O-(2-hydroxy)ethyl-rapamycin and b) at least one diffusion controlled extended release coating and/or c) carrier matrix comprising hydrophilic matrix formers enabling diffusion or erosion controlled release wherein $C_{\max}$ to $C_{\min}$ ratio of the formulation is <5 at steady state.

AMENDED CLAIMS
received by the International Bureau on 08 February 2013 (08.02.2013)

What is claimed is:

1. An extended release pharmaceutical formulation for oral administration in form of a multiparticulate comprising a) 40-O-(2-hydroxy)ethyl-rapamycin, b) at least one extended release coating which comprises i) a water insoluble coating forming polymer and ii) optionally a pore former, and a protection layer, wherein the protection layer separates the layer comprising the 40-O-(2-hydroxy)ethyl-rapamycin from an adjacent layer.
2. An extended release pharmaceutical formulation according to claim 1 wherein the pore former is a water soluble cellulose ether, polyethylen glycol, poloxamer 188, povidone, or combinations thereof.
3. An extended release pharmaceutical formulation according to claim 1 or 2 wherein the pore former is hydroxypropylcellulose 300 -600cp, HPMC 2910 3 cP, or polyethylen glycol or povidone.
4. An extended release pharmaceutical formulation according to any of the previous claims wherein the coating forming polymer is a water insoluble cellulose ether or cellulose acetate, or polymethacrylates, polyvinylacetate or combinations thereof.
5. An extended release pharmaceutical formulation according to any of the previous claims wherein the coating forming polymer is Eudragit RS or Eudragit RL or a mixture thereof.
6. An extended release pharmaceutical formulation according to any of the previous claims wherein the pore former is water soluble cellulose ether and the coating forming polymer is water insoluble cellulose ether.
7. An extended release pharmaceutical formulation according to any of the previous claims wherein the coating further comprises a plasticizer.

8. An extended release pharmaceutical formulation according to any of the previous claims wherein said formulation comprises the 40-O-(2-hydroxy)ethyl-rapamycin in an inner layer with a fast dissolving or disintegrating matrix layer.
9. An extended release pharmaceutical formulation according to claim 8 wherein the fast dissolving or disintegrating matrix layer is placed on a starter core.
10. An extended release pharmaceutical formulation according to any of the previous claims wherein the adjacent layer is the extended release coating.
11. An extended release pharmaceutical formulation according to claim 10 wherein the extended release coating is the top coating.
12. An extended release pharmaceutical formulation according to claim 11 wherein the protection layer comprises a matrix former antitacking agent and optionally an inorganic pigment.
13. A pharmaceutical composition according to claim 12 wherein the protection layer comprises Talc and Hypromellose 3 cP.
14. An extended release pharmaceutical formulation for oral administration in form of a multiparticulate comprising 40-O-(2-hydroxy)ethyl-rapamycin according to claim 1, wherein 40-O-(2-hydroxy)ethyl-rapamycin is in a carrier matrix comprising hydrophilic matrix formers enabling diffusion controlled release of 40-O-(2-hydroxy)ethyl-rapamycin or lipophilic matrix formers enabling erosion controlled release of 40-O-(2-hydroxy)ethyl-rapamycin and optionally further functional layers and/or coatings.
15. An extended release pharmaceutical formulation according to claim 14 wherein the matrix formers are sodium alginate, carboxymethylcellulose sodium, methylcellulose, ethylcellulose and cellulose acetate or polymethacrylates, , hydroxypropyl methylcellulose, hydroxypropyl cellulose, , polyoxyethylene, or polyvinylpyrrolidone, carrageenan, or combinations thereof.

16. An extended release pharmaceutical formulation according to claim 14 wherein the matrix formers are glyceryl monostearate, glyceryl behenate, , stearyl alcohol, hart fat, , or Vitamin E polyethylen glycol succinate, or combinations thereof.
17. An extended release pharmaceutical formulation for oral administration in form of a multiparticulate comprising 40-O-(2-hydroxy)ethyl-rapamycin according to claim 1, wherein less than 45% of the active ingredient is released from said pharmaceutical composition after 30 min as determined by a dissolution assay in 900 mL phosphate buffer pH 6.8 containing sodium dodecyl sulfate 0.2% at 37°C and the dissolution is performed using a paddle method at 75 rpm according to Ph.Eur. monograph 2.9.3.
18. An extended release pharmaceutical formulation according to claim 19 the pharmaceutical formulation shows an in-vitro dissolution of component a) of <45% at 0.5h, 20-80% at 1h, >50% at 2h and >65% at 3h.
19. An extended release pharmaceutical formulation according to claim 18 comprising a) 40-O-(2-hydroxy)ethyl-rapamycin and b) at least one diffusion controlled extended release coating or c) carrier matrix comprising hydrophilic matrix formers enabling diffusion or a lipophilic matrix enabling erosion controlled release, wherein less than 45% of the active ingredient is released from said pharmaceutical composition after 30 min as determined by a dissolution assay in 900 mL phosphate buffer pH 6.8 containing sodium dodecyl sulfate 0.2% at 37°C and the dissolution is performed using a paddle method at 75 rpm according to Ph.Eur. monograph 2.9.3.
20. An extended release pharmaceutical formulation according according to any of the previous claims further comprising one or more excipients selected from a binder, a filler, a disintegrant, a lubricant or a desiccant.
21. An extended release pharmaceutical formulation according to claim 18 comprising crospovidone, croscarmellose sodium or sodium starch glycolate as internal desiccant.

22. A solid dosage form comprising an extended release pharmaceutical formulation according to claims 1 to 21 in the form a minitab, pellets, microparticles, granules or beads.
23. A solid dosage form according to claim 22 which is a hard capsule, tablet, sachet or stickpack.
24. A solid dosage form according to claim 23 wherein the hard HPMC capsule comprises additional desiccant.
25. A process for the manufacture of an extended release pharmaceutical formulation according to claims 1 to 21 comprising
- (i) preparing an organic spray fluid mixture in which the polymer in colloidal manner and 40-O-(2-hydroxy)ethyl-rapamycin are dispersed or dissolved
 - (ii) coalescing on the surface of core particle and fusing together as uniform, smooth layer of solid dispersion upon removal of the solvent,
 - (iii) coating the obtained particles optionally with additional functional layers and a modified release coating.
26. A process for the manufacture of an extended release pharmaceutical formulation according to claims 1 to 21 comprising
- (iv) adding a matrix layer comprising the active ingredient on a starter core particles,
 - (v) optionally adding a protective layer on the matrix layer comprising the active ingredient,
 - (vi) coating the particles with an extended release coat.
27. A method of treating an mTOR pathway driven disease wherein everolimus is administered with an extended release pharmaceutical formulation or a solid dosage form according to claims 1 to 24.

28. An extended release pharmaceutical formulation according to any one of claims 1 to 21 or a solid dosage form according to any one of claims 22 to 24 for use as a medicine.
29. Use of an extended release pharmaceutical formulation according to any one of claims 1 to 21 or a solid dosage form according to claims 22 to 24 for the manufacture of a medicament for the treatment of an mTOR pathway driven disease.
30. A method for the treatment of mTOR pathway driven disease using an extended release pharmaceutical formulation or a solid dosage form according to claims 1 to 24 wherein 40-O-(2-hydroxy)ethyl-rapamycin is administered in a dose of 1 mg to 40 mg once per day or 20mg to 80mg every second day or 40mg to 150mg once per week.
31. A method of reducing everolimus C_{max} to C_{min} ratio in a patient comprising administering an extended release pharmaceutical formulation for oral administration in form of a multiparticulates comprising a) 40-O-(2-hydroxy)ethyl-rapamycin and b) at least one extended release coating which comprises i) a water insoluble coating forming polymer and optionally a pore former or c) carrier matrix comprising hydrophilic matrix formers enabling diffusion or a lipophilic matrix enabling erosion controlled release.
32. An extended release pharmaceutical formulation for oral administration in form of a multiparticulate comprising a) 40-O-(2-hydroxy)ethyl-rapamycin according to claim 1, wherein C_{max} to C_{min} ratio of the formulation is <5 at steady state.

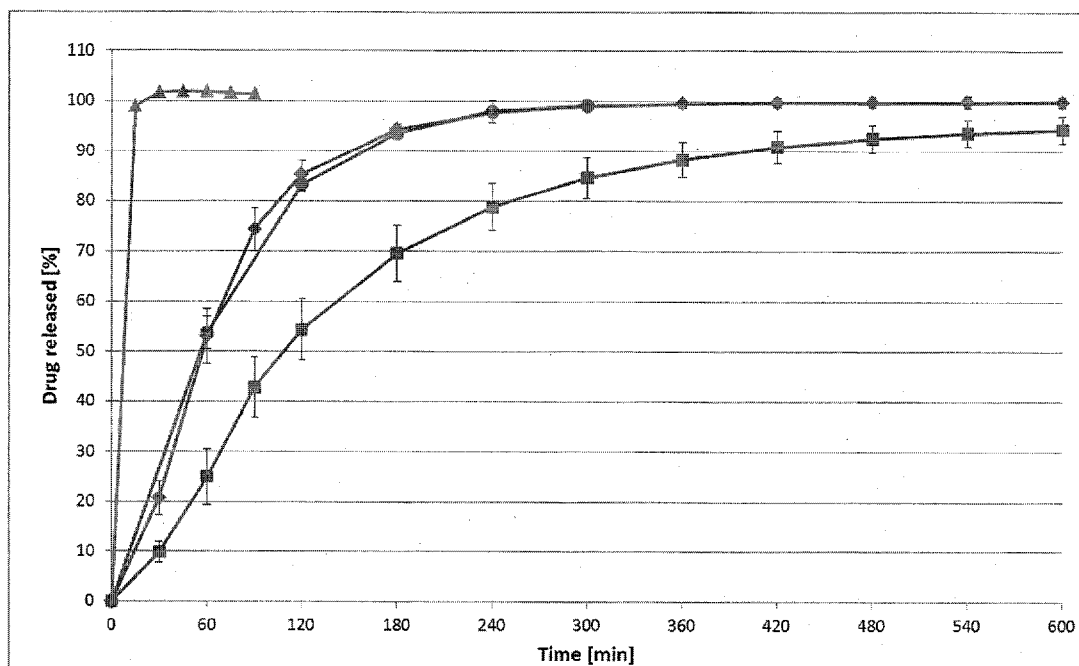


Fig: 1

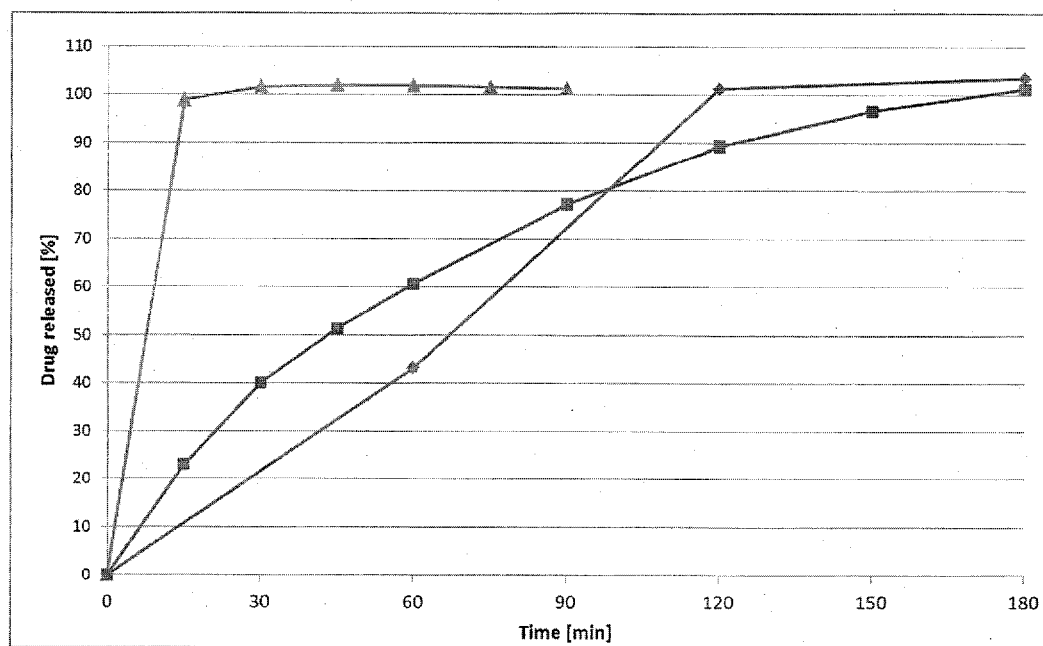


Fig: 2

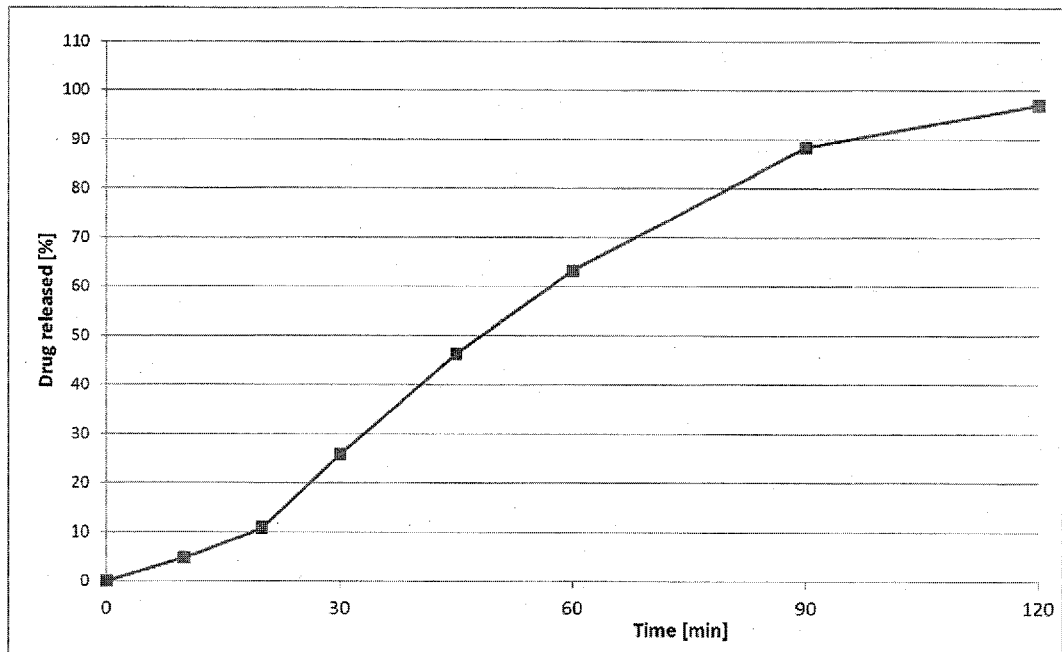


Fig. 3

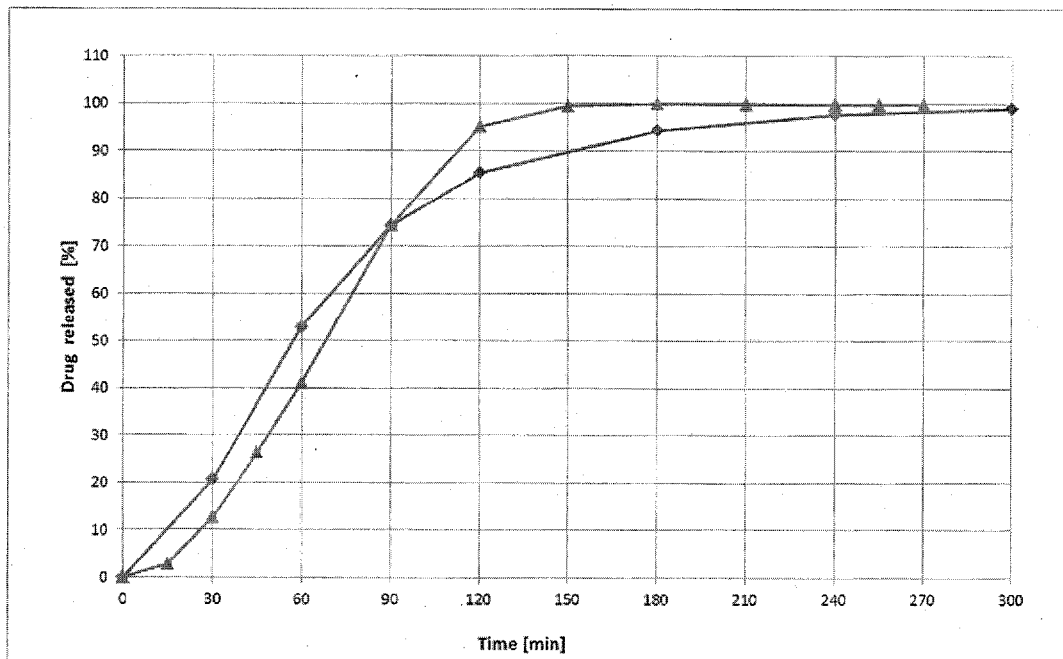


Fig. 4

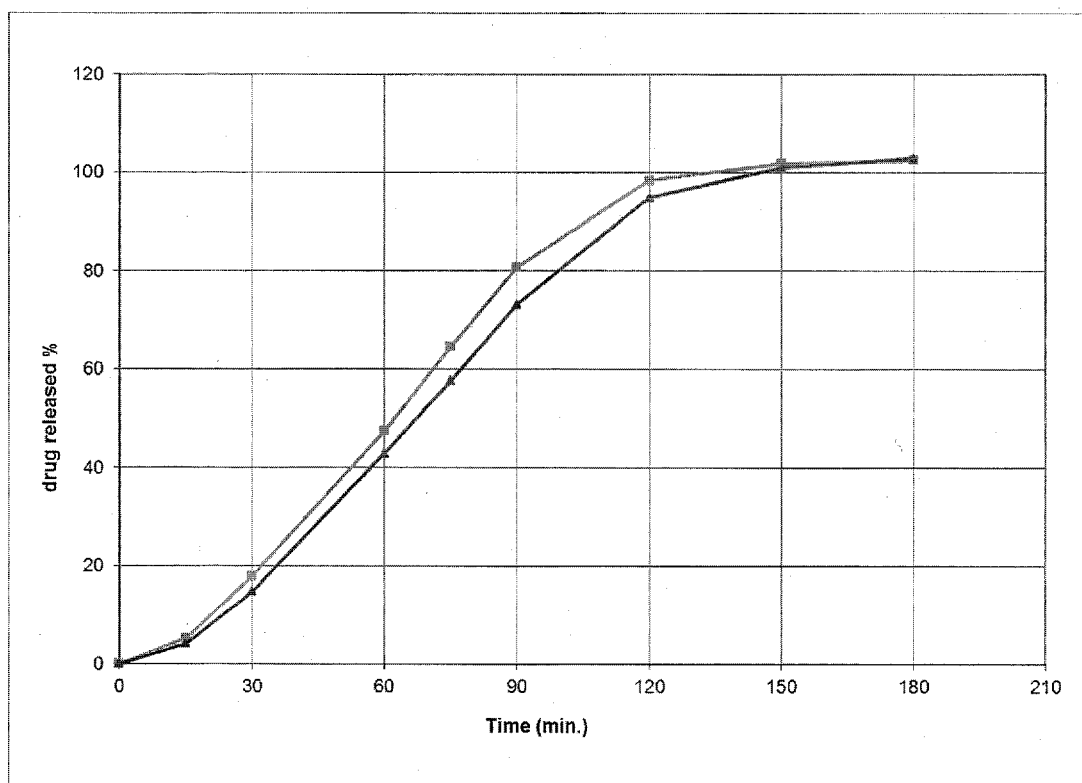


Fig. 5

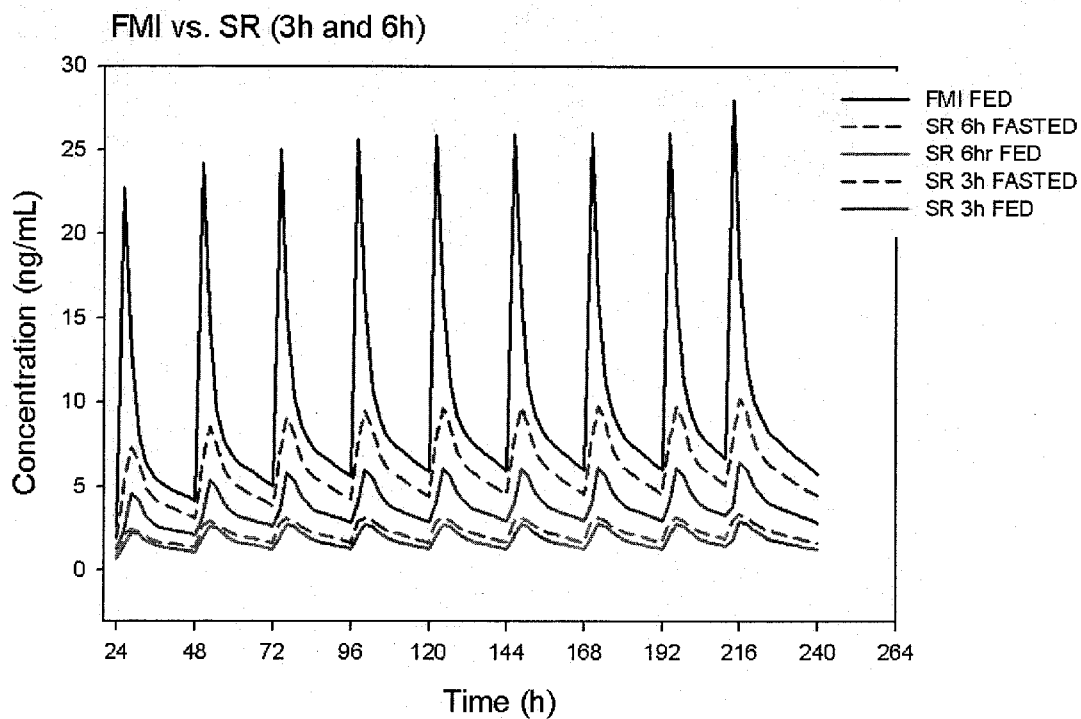


Fig. 6

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2012/069541

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. A61K9/20 A61K9/50 A61K31/436
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, MEDLINE, EMBASE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2005/034916 A1 (NOVARTIS AG [CH]; NOVARTIS PHARMA GMBH [AT]; BECKER DIETER [DE]; BUERG) 21 April 2005 (2005-04-21) cited in the application page 2, line 8 - line 31 page 5, line 21 - line 22 page 6, line 26 - page 7, line 24 page 21; table 2 page 22 - page 23; examples 3,4 page 32, line 6 - line 21 page 32, line 6 - page 33, line 21 claims 1-18 -----	1-34
X	WO 2010/056754 A2 (OF THE UNIVERSITY OF TEXAS SYS [US]; SHARP ZELTON DAVE [US]; STRONG JO) 20 May 2010 (2010-05-20) page 16, line 24 - page 20, line 11 claims -----	1-34



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

3 December 2012

Date of mailing of the international search report

10/12/2012

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Muller, Sophie

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2012/069541

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2005034916	A1	21-04-2005	AR 045957 A1 16-11-2005
		AU 2004280078 A1 21-04-2005	
		BR PI0414864 A 28-11-2006	
		CA 2538099 A1 21-04-2005	
		EP 1670437 A1 21-06-2006	
		JP 2007507458 A 29-03-2007	
		MX PA06003646 A 05-06-2006	
		PE 07552005 A1 28-11-2005	
		US 2007036857 A1 15-02-2007	
		WO 2005034916 A1 21-04-2005	

WO 2010056754	A2	20-05-2010	CA 2743491 A1 20-05-2010
		CN 102292078 A 21-12-2011	
		EP 2365802 A2 21-09-2011	
		US 2012064143 A1 15-03-2012	
		WO 2010056754 A2 20-05-2010	

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA BAJO EL TRATADO DE COOPERACION EN MATERIA DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de la Propiedad Intelectual

Oficina Internacional

(43) Fecha de Publicación Internacional

11 Abril 2013 (11.04.2013)



(10) Número de Publicación Internacional:
WO 2013/050419 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes:

A61K 9/20 (2006.01) A61K 31/436 (2006.01)
A61K 9/50 (2006.01)

(21) Número de Solicitud Internacional:

PCT/EP2012/069541

(22) Fecha de Presentación Internacional:

3 de octubre de 2012 (03.10.2012)

(25) Lenguaje de presentación:

Inglés

(26) Lenguaje de publicación:

Inglés

(30) Datos de Prioridad:

61/544,026 6 de octubre de 2011 (06.10.2011) US

(71) Solicitante: (para todos los Estados designados excepto US):
NOVARTIS AG [CH/CH]; Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel (CH).

(72) Inventor; y

(75) Solicitantes (para US solamente): **DIEDERICH, Anke** [DE/CH]; c/o Novartis Pharma AG, Postfach, CH-4002 Basel (CH). **LIECHTI, Kurt** [CH/CH]; c/o Novartis Pharma AG, Postfach, CH-4002 Basel (CH). **KUEHL, Peter** [DE/CH]; c/o Novartis Pharma AG, Postfach, CH-4002 Basel (CH). **CHEUNG, Wing** [US/US]; c/o Novartis Pharmaceuticals Corporation, One Health Plaza, East Hanover, New Jersey 07936-1080 (US).

(74) Agente: **KRISTL, Jernej**; Novartis Pharma AG, Patent Department CH-4002 Basel (CH)

(81) Estados Designados (a menos que se indique de otra forma, para cada clase de protección nacional disponible): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Estados Designados (a menos que se indique de otra forma, para cada clase de protección regional disponible): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), Europea (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Declaraciones bajo la Regla 4.17:

- en cuanto al derecho del solicitante para reivindicar la prioridad de la solicitud más anticipada (Regla 4.17(iii))

Publicada:

- con el reporte de búsqueda internacional (Art. 21(3))
- con reivindicaciones enmendadas (Art. 19(1))

(54) Título: COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE COMPRENDEN 40-O-(2-HIDROXI)ETIL-RAPAMICINA

(57) Resumen: La invención se refiere a formulaciones farmacéuticas de liberación prolongada en forma de multipartículas que comprenden 40-O-(2-hidroxi)etil-rapamicina, a formas de dosificación que comprenden las formulaciones farmacéuticas, a métodos para preparar las formulaciones farmacéuticas y las formas de dosificación, a usos de las formulaciones farmacéuticas y la dosificación para la manufactura de un medicamento para el tratamiento o prevención de enfermedades o afecciones sensibles a la inhibición de la vía de señalización de mTOT, tales como por ejemplo enfermedades proliferativas o de inmunosupresión.

COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE COMPRENDEN 40-O-(2-HIDROXI)ETIL-RAPAMICINA

DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

5 La presente invención se refiere a formulaciones farmacéuticas sólidas que comprenden 40-O-(2-hidroxi)etil-rapamicina, a formas de dosificación sólida, las cuales comprenden las formulaciones farmacéuticas sólidas, a métodos de preparación de las formulaciones farmacéuticas sólidas y
10 las formas de dosificación, a usos de las formulaciones farmacéuticas sólidas y las dosificaciones sólidas para la manufactura de un medicamento para el tratamiento o prevención de enfermedades o afecciones que responden a la inhibición de la vía de señalización de mTOR, tales como por
15 ejemplo enfermedades proliferativas o de inmunosupresión.

 La rapamicina es un antibiótico lactámico macrólido producido por *Streptomyces hygroscopicus*. Las rapamicinas son potentes inmunosupresores y tienen actividad antitumoral y antimicótica. Sin embargo, su utilidad como farmacéutico es
20 restringida por su muy baja y variable disponibilidad. Más aún, la rapamicina es poco soluble en medio acuoso por ejemplo agua, dificultando así la formulación de composiciones galénicas.

 La 40-O-(2-hidroxi)etil-rapamicina (everolimus, RAD001) es un derivado de rapamicina activo oralmente que
25

está descrito por ejemplo en el Ejemplo 8 de WO94/09010. La 40-O-(2-hidroxi)etil-rapamicina se ha aprobado primero como inmunosupresor en 2003 y está disponible ahora para pacientes en más de 80 países bajo el nombre de Certican®/Zortress®,
5 por ejemplo, para la prevención del rechazo de órganos, o bajo el nombre de Afinitor®/Votubia® para el tratamiento de enfermedades tumorales.

La 40-O-(2-hidroxi)etil-rapamicina es un macrólido de baja solubilidad en agua y baja estabilidad química. Bajo
10 administración oral a humanos, la 40-O-(2-hidroxi)etil-rapamicina sólida puede no ser absorbida en cantidad suficiente en el torrente sanguíneo. Las mezclas de O-(2-hidroxi)etil-rapamicina con excipientes farmacéuticos convencionales pueden ocasionar inestabilidad; las
15 desventajas con tales composiciones incluyen velocidades de disolución impredecibles o biodisponibilidad irregular. Las formulaciones de 40-O-(2-hidroxi)etil-rapamicina y los métodos para la preparación de tales formulaciones están descritas por ejemplo en WO97/03654 que se refieren a
20 composiciones farmacéuticas orales para rapamicinas, tales como por ejemplo 40-O-(2-hidroxi)etil-rapamicina, las cuales están en forma de una dispersión sólida. WO03/028705 describe composiciones farmacéuticas orales para rapamicinas, tales como por ejemplo 40-O-(2-hidroxi)etil-rapamicina, que
25 comprenden dióxido de sílice coloidal para promover la

desintegración. WO05/034916 describe entre otros, composiciones farmacéuticas de combinaciones de dosis fija que comprenden MMF/MMA y RAD001 los cuales están en forma de multipartículas y donde las partículas de MMF/MMA están
5 preferiblemente cubiertas entéricamente. El recubrimiento entérico de liberación retardada descrito comprende polímeros dependientes del pH que comprenden grupos carboxi tales como ftalato de acetato de celulosa; trimetilato de acetato de celulosa; copolímeros de ácido metacrílico, por ejemplo,
10 copolímeros derivados de ácido metilacrílico y sus ésteres, que contienen al menos 40% de ácido metilacrílico; ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa; y succinato de acetato de hidroxipropilmetilcelulosa. Tales polímeros dependientes del pH típicamente no son compatibles con RAD001 estable si se
15 formulan juntos en una subunidad de multipartículas o unidad de dosis monolítica.

La 40-O-(2-hidroxi)etil-rapamicina está disponible en formas de dosificación sólidas para administración oral como tabletas de liberación inmediata de 0.1 a 10 mg. Sin
20 embargo, aún hoy en día es difícil formular la 40-O-(2-hidroxi)etil-rapamicina como formas de dosificación sólidas orales que cumplan tanto los requerimientos de satisfacción de estabilidad del producto farmacéutico como la biodisponibilidad oral suficiente al mismo tiempo. La 40-O-
25 (2-hidroxi)etil-rapamicina es lábil a la humedad,

incompatible con muchos excipientes usados comúnmente así como sensible a la luz y al estrés oxidativo. Por consiguiente, se requieren medidas específicas para estabilizar la sustancia farmacológica durante el
5 procesamiento y en todo el tiempo de vida en anaquel del producto farmacéutico. Más aún, se tienen que aplicar principios que mejoran la solubilidad para asegurar la absorción consistente y segura del fármaco con baja variabilidad y se necesita minimizar la degradación de la 40-O-(2-hidroxi)etil-rapamicina en el tracto gastrointestinal
10 para optimizar la eficacia del fármaco y reducir la variabilidad de la absorción en y/o entre los pacientes.

La presente invención ahora proporciona formulaciones farmacéuticas mejoradas en la forma de formas
15 de dosificación sólidas orales que comprenden 40-O-(2-hidroxi)etil-rapamicina las cuales satisfacen los requerimientos de estabilidad del producto y tienen propiedades farmacocinéticas favorables sobre las tabletas IR actuales, tales como concentraciones promedio reducidas de
20 pico de plasma, variabilidad reducida inter e intra pacientes en cuanto a la absorción del fármaco y en la concentración pico de plasma, relación reducida de $C_{\max}/C_{\min}$ y efectos reducidos por la comida. La formulación sólida mejorada de la presente invención permite ajustes de dosis más precisos y
25 reduce la frecuencia de eventos adversos, proporcionando así

tratamientos más seguros con 40-O-(2-hidroxi)etil-rapamicina a los pacientes.

La presente invención se refiere a formulaciones estables de liberación prolongada de 40-O-(2-hidroxi)etil-rapamicina, los cuales son sistemas de multipartículas y pueden tener capas y recubrimientos funcionales.

En un aspecto, la presente invención proporciona formulaciones estables de liberación prolongada que comprenden 40-O-(2-hidroxi)etil-rapamicina, como ingrediente activo formulado como una formulación de multipartículas de liberación prolongada. El término "formulación de multipartículas de liberación prolongada" como se usa en este documento se refiere a una formulación que permite la liberación de 40-O-(2-hidroxi)etil-rapamicina durante un periodo de tiempo prolongado, por ejemplo al menos 1, 2, 3, 4, 5 o 6 horas. La formulación de liberación prolongada contiene matrices y recubrimientos hechos de excipientes especiales, por ejemplo, como se describe a continuación, los cuales están formulados de una forma que hace que el ingrediente activo esté disponible durante un periodo de tiempo prolongado después de la ingesta.

Para el propósito de la presente invención, el término "liberación prolongada" se puede usar de manera indistinta con los términos "liberación sostenida" o "liberación prolongada". El término "liberación prolongada"

se refiere a una formulación farmacéutica que no libera la sustancia farmacológica activa inmediatamente después de la dosificación oral, sino durante un periodo de tiempo de acuerdo con la definición en las farmacopeas Ph. Eur. (7^a edición) monografía para tabletas y cápsulas y capítulo general USP <1151> para formas de dosificación farmacéuticas. El término "Liberación Inmediata" como se usa en este documento se refiere a una formulación farmacéutica que libera 85% de la sustancia farmacológica activa dentro de 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 everolimus de las tabletas dentro de un tiempo de 30 minutos, por ejemplo, como se mide en el ensayo de disolución que se describe a continuación.

Las formulaciones farmacéuticas de acuerdo con las presentes invenciones se pueden caracterizar mediante un perfil de liberación *in vitro* usando un ensayo de disolución como se describe más adelante: un recipiente de disolución lleno con 900 mL de amortiguador de fosfato pH 6.8 que contiene dodecil sulfato de sodio al 0.2% a 37°C y la disolución se realiza usando un método de agitación con paletas a 75 rpm de acuerdo con USP de acuerdo con la monografía de prueba USP 711, y monografía de prueba Ph. Eur.

2.9.3., respectivamente.

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

0.5 horas: <45%, o <40, preferiblemente: <30%
1 hora: 20-80%, preferiblemente: 30-60%
2 horas: >50%, o >70%, preferiblemente: >75%
10 3 horas: >60%, o >65%, preferiblemente: >85%, particularmente >90%.

Las formulaciones de liberación prolongada de acuerdo con la presente invención típicamente liberan 50% de la 40-O-(2-hidroxi)etil-rapamicina no antes de 45, 60, 75, 15 90, 105 minutos o 120 minutos en el ensayo de disolución *in vitro*.

En una modalidad preferida, las formulaciones estables de liberación prolongada comprenden 40-O-(2-hidroxi)etil-rapamicina en una matriz de portador de rápida disolución o desintegración en combinación con recubrimientos donde al menos uno de los recubrimientos es un recubrimiento de liberación prolongada.

En otra modalidad preferida, las formulaciones estables de liberación prolongada comprenden 40-O-(2-
25 hidroxi)etil-rapamicina en una matriz de portador no-

desintegrante con propiedades de liberación prolongada, que se puede combinar opcionalmente con recubrimientos adicionales.

La matriz de portador comprende formadores de
5 matrices, típicamente polímeros formadores de matrices, y pueden contener excipientes adicionales, tales como rellenos, por ejemplo, lactosa, manitol, maltodextrina, almidón pregelatinizado, fosfato de calcio, o celulosa microcristalina, y desintegrantes, por ejemplo, almidón de
10 maíz, croscarmelosa, glicolato de almidón de sodio, o crospovidona, antioxidantes, por ejemplo, butilhidroxianisol, butilhidroxitoluol, palmitato de ascorbilo, tocoferol, succinato de polietilenglicol de vitamina E, y agentes mejoradores del proceso, tales como lubricantes y
15 deslizantes, por ejemplo, dióxido de silicio coloidal, talco, monoestearato de glicerilo, estearato de magnesio, estearato de calcio, o estearil fumarato de sodio. El término "formador de matriz" se refiere típicamente a un material farmacéuticamente inerte el cual provee estabilidad física,
20 tal como por ejemplo, estabilidad mecánica o aglomerante.

Los polímeros formadores de matrices adecuados, usados para matrices de portador de rápida disolución o desintegración son conocidos en la técnica e incluyen por ejemplo, celulosa o almidón, por ejemplo, celulosa micro-
25 cristalina ("MCC"), por ejemplo Avicel PH 101 (FMC

BioPolymer), acacia, alginato de sodio, gelatina, almidón, almidón pregelatinizado, metilcelulosa, hidropropilmetilcelulosa ("HPMC"), hidroxipropilcelulosa, hidroxietilcelulosa, polietilenglicol o polivinilpirrolidona ("PVP"), carragenano, tal como Gelcarin GP 812 o combinaciones de los mismos.

Los excipientes formadores de matrices adecuados para matrices de portador no desintegrantes con propiedades de liberación prolongada, son conocidos en la técnica e incluyen por ejemplo, acacia, alginato de sodio, gelatina, carboximetilcelulosa de sodio (o "CMC de sodio"), metilcelulosa, etilcelulosa y acetato de celulosa o poliacrilatos, por ejemplo, copolímeros de metacrilato de amonio (Eudragit RS/RL), hidroxipropil metilcelulosa ("HPMC"), hidroxipropilcelulosa, hidroxietilcelulosa, polivinilacetato, polietilenglicol o polivinilopirrolidona ("PVP"), por ejemplo, carragenano, tal como Gelcarin GP 812, monoestearato de glicerilo, alcohol estearílico, ácido esteárico, behenato de glicerilo, succinato de polietilenglicol de Vitamina E, o combinaciones de los mismos.

En una modalidad, el recubrimiento de liberación prolongada es una capa formada con polímeros no desintegrantes insolubles en agua, que controla la liberación por permeación del fármaco a través de esta capa. El

recubrimiento de liberación prolongada también puede contener formadores de poros, plastificantes, y agentes mejoradores del proceso, tales como lubricantes y agentes anti-adherentes.

5 Los polímeros formadores de recubrimiento de liberación prolongada adecuados, los cuales habilitan la liberación controlada por difusión se conocen en la técnica e incluyen por ejemplo, etilcelulosa y acetato de celulosa o poliacrilatos, por ejemplo, copolímeros de metacrilato de amonio (Eudragit RSRL), acetato de polivinilo o combinaciones de los mismos. En una modalidad preferida, el polímero formador de recubrimiento de liberación prolongada es etilcelulosa o acetato de celulosa o poliacrilato, por ejemplo, copolímero de metacrilato de amonio Tipo A (Eudragit 10 RS) o copolímero de metacrilato de amonio Tipo B (Eudragit RL) o combinaciones de los mismos. Además, el recubrimiento de liberación prolongada incluye plastificante, tal como triacetina, trietil citrato, dibutilsebacato, polietilenglicol 3000, 4000 o 6000, acetiltriethyl citrato, 15 acetiltributil citrato, o dietil ftalato, y/o agentes anti-adherentes tales como Syloid 244 FP, talco, monoestearato de glicerilo, o dióxido de titanio. La cantidad de plastificante esta típicamente entre 5 a 40%, preferiblemente 10 a 25%, con relación a la cantidad de polímero de liberación sostenida.

25 El recubrimiento de liberación prolongada es, de

acuerdo con una modalidad 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
5 excipiente rápidamente soluble que permite la introducción de los poros o el aumento de la permeabilidad del recubrimiento, y una liberación controlada por difusión del ingrediente activo.

En la técnica se conocen formadores de poros
10 adecuados e incluyen por ejemplo, hidroxipropilcelulosa (HPC (por ejemplo, Klucel™ EF, EXF, LF), o hidroxipropil metilcelulosa (HPMC, por ejemplo, Methocel™ E3/E5, Pharmacoat 603™), polietilenglicol (por ejemplo, Macrogol 1500, 3500, 4000, 6000), poloxámero 188 (Pluronic F68™) o povidona (PVP,
15 por ejemplo, Kollidon K25/K30), un sacárido, por ejemplo, un monosacárido, tal como dextrosa, manosa, fructosa, un disacárido, tal como sacarosa o glucodifructosa o combinaciones de los mismos. Preferiblemente el formador de poros es hidroxipropilcelulosa (HPC (Klucel™ EF, EXF, LF), o
20 hidroxipropil metilcelulosa (HPMC, 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
25 recubrimiento son iguales a las relaciones de polímero de

recubrimiento a formador de poro de por ejemplo 100:20 a 100:50, o 100:20 a 100:100, preferiblemente relaciones de 100:35 a 100:45, particularmente relaciones de 100:35 a 100:50 con relación a la cantidad de polímero formador de recubrimiento. Las cantidades adecuadas incluidas de polímeros formadores de recubrimiento son iguales a los porcentajes del incremento del peso de polímero de por ejemplo, 4% a 15%, 5% a 15%, preferiblemente 5% a 12%, más preferiblemente 6% a 12% en peso del peso total de la formulación farmacéutica.

De acuerdo con otra modalidad preferida, la matriz de portador de liberación prolongada no-desintegrante comprende polímeros formadores de matrices que permiten la liberación controlada por difusión del ingrediente activo por hidratación del polímero. La matriz de portador de liberación prolongada puede contener excipientes adicionales, tales como aglomerantes y/o rellenos y agentes mejoradores del proceso, tales como lubricantes y deslizantes, etc.

Los siguientes polímeros formadores de matrices son usados típicamente para la liberación controlada por difusión: alginato de sodio, ácidos poliacrílicos (o "carbómeros"), carboximetilcelulosa de sodio, (o "CMC de sodio"), metilcelulosa, etilcelulosa y acetato de celulosa o poliacrilatos, por ejemplo, copolímeros de metacrilato de amonio (Eudragit RS/RL), hidroxipropil metilcelulosa ("HPMC")

de diferentes grados de viscosidad (es decir, longitudes promedio de cadena polimérica) y combinaciones de los mismos, por ejemplo, Methocel™ grados CR, hidroxipropil celulosa, por ejemplo, Klucel™ HF/MF, polioxietileno, por ejemplo, Polyox™
5 o polivinilpirrolidona ("PVP"), por ejemplo, PVP K60, K90, carragenano, tal como Viscarin™ GP-209/GP-379, o combinaciones de los mismos. La combinación de los polímeros formadores de matrices permite ajustar la velocidad de disolución del ingrediente activo de acuerdo con las
10 necesidades.

Alternativamente, la matriz de liberación prolongada no desintegrante se forma con excipientes, los cuales permiten la liberación del ingrediente activo por una erosión controlada. Las matrices de erosión controlada pueden
15 contener formadores de matrices lipofílicas, y también excipientes adicionales, tales como rellenos, desintegrantes y agentes mejoradores del proceso, tales como lubricantes y deslizantes. Los excipientes formadores de matrices lipofílicas relacionados con este tipo de matriz
20 incluyen excipientes lipofílicos, tales como monoestearato de glicerilo, por ejemplo, Cutina GMS, behenato de glicerilo, por ejemplo, Compritol 888 ATO, alcohol estearílico, ácido esteárico, grasas duras, por ejemplo, Gelucire™ o succinato de polietilenglicol de Vitamina E, por ejemplo, Speziol TPGS
25 o combinaciones de los mismos.

Los aglomerantes, rellenos, o excipientes adicionales adecuados incluyen por ejemplo, manitol, almidón pregelatinizado, celulosa microcristalina, lactosa, fosfato de calcio, talco, dióxido de titanio, trietilcitrato, Aerosil, antioxidantes tales como por ejemplo, BHT, desecadores y desintegrantes tales como por ejemplo, crospovidona o glicolato de almidón de sodio, almidón, o croscarmelosa.

En una modalidad preferida, las formulaciones estables de liberación prolongada comprenden 40-O-(2-hidroxi)etil-rapamicina en una matriz de rápida disolución/desintegración, por ejemplo, en la forma de una dispersión sólida como se describe a continuación, en combinación con capas o recubrimientos funcionales donde al menos una de las capas o recubrimientos funcionales tiene comportamiento de control de liberación que habilita la liberación prolongada del ingrediente activo. En otra modalidad preferida, las formulaciones estables de liberación prolongada comprenden 40-O-(2-hidroxi)etil-rapamicina en la matriz de liberación prolongada la cual puede, opcionalmente, contener además capas o recubrimientos funcionales, tales como capas o recubrimientos protectores o de liberación sostenida. Los recubrimientos, por ejemplo, el recubrimiento de liberación prolongada, típicamente tiene un espesor de recubrimiento en el rango de 10 a 100 μm , preferiblemente 10

a 50 μm (evaluado por espectroscopia RAMAN confocal).

En una modalidad preferida de la presente invención, las formulaciones de las presentes invenciones están en la forma de un sistema de suministro de
5 multipartículas. Los sistemas de suministro de fármaco e multipartículas de acuerdo con la presente invención, son principalmente formas de dosificación orales que consisten de múltiples unidades de dosis discretas, pequeñas. En estos sistemas, las formas de dosificación de las sustancias
10 farmacológicas tales como cápsulas, tabletas, bolsitas o sobres, contienen una pluralidad de sub-unidades que consisten típicamente de decenas o cientos o aún hasta miles de partículas esféricas con un diámetro de 0.05 hasta 2.00 mm. Las formulaciones con tamaño de 1.5 - 3 mm, por ejemplo
15 minitabledas, presentan otra alternativa de la presente invención. La forma de dosificación se diseña para que se desintegre rápidamente en el estómago liberando las multipartículas. Las multipartículas se extienden en el lumen gastrointestinal y se vaciarán gradualmente del estómago
20 liberando la sustancia farmacológica de manera controlada.

En una modalidad las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la presente invención, por ejemplo, en la forma de sistema de suministro de multipartículas, comprenden 40-0-(2-hidroxi)etil-rapamicina como ingrediente activo, por
25 ejemplo, disuelto o disperso en el núcleo de la partícula,

(es decir, una perla, pellet, gránulo o minitableta), o en una capa que rodea un núcleo inerte de la partícula. El ingrediente activo puede estar, por ejemplo, incrustado en una matriz de liberación prolongada, que comprende
5 preferiblemente excipientes formadores de matrices lipofílicas o hidrofílicas, o incrustado en una matriz de rápida desintegración y/o disolución en combinación con capas y recubrimientos superiores funcionales, donde al menos una de las capas o recubrimientos superiores funcionales
10 comprende un polímero formador de recubrimiento que permite la liberación prolongada controlada por difusión del ingrediente activo. Opcionalmente, una capa protectora para mejorar la estabilidad del ingrediente activo separa la matriz que contiene la sustancia activa de las capas o
15 recubrimientos superiores funcionales, para asegurar la estabilidad del producto farmacéutico.

En otra modalidad preferida, la presente invención provee formulaciones estables de liberación prolongada, por ejemplo, en la forma de un sistema de suministro de
20 multipartículas, que comprenden 40-O-(2-hidroxi)etil-rapamicina como ingrediente activo y una capa de recubrimiento exterior que comprende un polímero insoluble y un componente soluble como formador de poros, y opcionalmente capas funcionales adicionales. Para los fines de la presente
25 invención los términos "capa exterior" es una capa localizada

hacia el exterior de una partícula y puede estar recubierta con capas adicionales o puede ser un recubrimiento superior. Los términos "capa exterior", "capa de recubrimiento" o "recubrimiento superior" se pueden usar intercambiabilmente
5 dependiendo del contexto en el cual se usan los términos.

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

10 En una modalidad preferida, las partículas comprenden uno o varios recubrimientos superiores que permiten la liberación prolongada del ingrediente activo. Los recubrimientos superiores típicamente son capas finales con comportamiento de control de liberación, las cuales encierran
15 separadamente cada partícula de las multipartículas.

En una modalidad particularmente preferida, las composiciones farmacéuticas de la presente invención comprenden una capa exterior o un recubrimiento superior que controla la liberación mediante la difusión del fármaco a
20 través de la capa de recubrimiento la cual es permeable, opcionalmente mediante la formación de poros en la capa de polímero insoluble, o alternativamente solamente por la hidratación del polímero insoluble, o que controla la liberación por una combinación de un formador de poros y la
25 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 afecta por la extensión de la formación de poros después que se ha disuelto el formador de poros. El polímero de recubrimiento insoluble puede ser éteres de celulosa tales como etilcelulosa y acetato de celulosa o poliacrilatos, 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 hidroxipropil metilcelulosa (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 un 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 preferida de formador de poros a polímero insoluble de acuerdo con la presente invención es HPC, por ejemplo, Klucel™ EF, EXF, LF o HPMC 3cP, 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) a relaciones de 1:2 a 9:1, preferiblemente 1:1 a 4:1 se aplican de acuerdo con esta invención.

Los recubrimientos superiores de liberación
5 prolongada logran preferiblemente la liberación de la mayoría de la sustancia activa en el intestino delgado y permite la protección de la sustancia activa de los fluidos del estómago y minimiza la exposición de la sustancia activa a la boca, el esófago y el estómago.

10 En una modalidad de la presente invención, las composiciones farmacéuticas de la presente invención comprenden una matriz que contiene sustancia farmacológica, por ejemplo, capa de matriz de rápida desintegración y/o disolución o en una capa de matriz de liberación prolongada,
15 por ejemplo, en un núcleo de inicio tales como perlas, pellets o gránulos, que pueden consistir de uno o más componentes, y en las cuales el ingrediente activo, se dispersa o se disuelve. Por ejemplo, la 40-O-(2-hidroxi)etil-rapamicina amorfa o cristalina se puede disolver o dispersar
20 en la matriz en una relación de 1:100 hasta 100:1 en la matriz. En una modalidad particularmente preferida la relación de 40-O-(2-hidroxi)etil-rapamicina a formador de matriz es 1:50 a 5:1; o 1:50 a 1:1 en peso, o más preferido 1:5 a 2:3, o todavía más preferido 1:10 a 1:5 en peso (en
25 cuanto al formador de matriz).

De acuerdo con una modalidad de la presente invención, la matriz que contiene sustancia farmacológica se coloca en capas sobre la superficie de los núcleos de inicio. La capa se construye rociando una dispersión o solución de los componentes de la matriz y la sustancia farmacológica sobre partículas de tamaño y forma uniforme, regular en un proceso de lecho fluidizado. Alternativamente, las mezclas de polvo de los componentes de la matriz se pueden colocar en capas usando un procesador de disco rotatorio. Los núcleos de inicio tienen un tamaño de partícula promedio de 01 a 2.5 mm. Pueden ser cristales únicos, por ejemplo, sacarosa, o aglomerados granulares manufacturados por granulación de lecho fluidizado, una roto-granulación, extrusión y esferonización, o un proceso de compactación. Esto contempla también minitabledas que se pueden usar como núcleos de inicio. Preferiblemente, los núcleos de inicio tienen forma esférica y consisten de material inerte tal como sacarosa y almidón (Esferas de Azúcar, Suglets™, Non-pareils), manitol (por ejemplo, MCells™), lactosa (por ejemplo, lactosa secada por pulverización), o celulosa microcristalina (por ejemplo, Cellets™).

En otra modalidad de la invención, la matriz que contiene sustancia farmacológica se incorpora en los núcleos de las partículas. Los excipientes, rellenos, y otros ingredientes formadores de matriz para mejorar el proceso se

mezclan juntos con la sustancia farmacológica. Las mezclas de polvo obtenidas se pueden formular como partículas usando extrusión húmeda o extrusión por fusión y subsecuente esferonización, o por compactación de las mezclas a minitabledas. Las matrices formadas podrían ser ya sea matrices de rápida desintegración/disolución, o matrices no-desintegrantes con propiedades de liberación prolongada construidas con los excipientes formadores de matrices hidrofílicas o lipofílicas. En una modalidad, las multipartículas consistentes de una matriz hidrofílica no desintegrante que contiene la sustancia farmacológica o una dispersión sólida de la misma, se preparan mezclando el ingrediente activo, un rellador, por ejemplo, lactosa, junto con polímeros hidrofílicos formadores de hidrogel con diferentes viscosidades, un deslizante y un lubricante. El polímero hidrofílico formador de hidrogel es preferiblemente por ejemplo, hidroxipropil metilcelulosa, con un bajo grado de viscosidad de menos de 20 mPas para un 2% en peso de solución acuosa, por ejemplo, Methocel E5, combinado con hidroxipropil metilcelulosa con un grado alto de viscosidad de más de 100 mPas para un 2% de solución acuosa, por ejemplo, Methocel K100. La mezcla de polvo se comprime entonces en la máquina de tableado para obtener minitabledas. Alternativamente, la mezcla de polvo se puede humedecer con solvente orgánico, por ejemplo, etanol, y

después se extruye y se esferoniza para obtener las multipartículas.

En otra modalidad, las multipartículas que consisten de una matriz lipofílica, no-desintegrante que
5 contiene la sustancia farmacológica o una dispersión sólida de la misma se preparan mezclando el ingrediente activo, excipientes formadores de matrices, fundibles, lipofílicos, y rellenos. La mezcla se procesa por fundición y mezclado en un extrusor. Los filamentos extruidos obtenidos se cortan
10 en partículas y opcionalmente se esferonizan. Los excipientes lipofílicos usados son, por ejemplo, succinato de polietilenglicol de Vitamina E (Vit E TPGS, por ejemplo, Kolliphor TPGS Pharma de BASF) solamente, o en combinación con monoesteraro de glicerol (GMS, por ejemplo Kolliwax GMS
15 de BASF) a relaciones de 9:1 a 1:9.

De acuerdo con la presente invención se encontró que las composiciones farmacéuticas reducen la relación de la concentración pico (C_{max}) con la concentración a 24 horas post-dosis (C_{24h}) después de la administración de una dosis
20 única en 24 sujetos saludables, como se comparó con las tabletas actuales de 40-O-(2-hidroxi)etil-rapamicina disponibles para los pacientes (tabletas Final Market Image o "FMI"). Una C_{max} típica de las formulaciones de acuerdo con la presente invención es <10 ng/ml. La relación reducida de
25 C_{max}/C_{24h} , por simulaciones del modelo fármacocinético, se

predice que reduce la relación de $C_{\max}$ a concentración mínima ($C_{\min}$) ($C_{\max}/(C_{\min})$), en un perfil de concentración-tiempo durante un intervalo de 24 horas de dosificación después de la administración diaria de la presente invención. La ventaja
5 de la relación reducida de $C_{\max}/C_{\min}$ de la presente invención es que, con la dosis apropiada basada en la biodisponibilidad de la presente invención con relación a la formulación FMI, la presente invención habilita la concentración de Everolimus para mantener alto el rango terapéutico más bajo del
10 everolimus (para eficacia suficiente) y al mismo tiempo mantiene a distancia el rango terapéutico superior de everolimus (región de concentración de toxicidad). De este modo, la presente invención es capaz de mejorar el perfil de seguridad de everolimus sin afectar su eficacia. Así, las
15 composiciones farmacéuticas de acuerdo con la presente invención permiten, por ejemplo, una mejor explotación de la ventana terapéutica de 40-O-(2-hidroxi)etil-rapamicina. La relación típica de $C_{\max}/C_{24}$ (por consiguiente típica de $C_{\max}/C_{\min}$) en pacientes a los que se han administrado las
20 composiciones farmacéuticas de acuerdo con las presentes invenciones, es < 5 o < 4 , por ejemplo, 3.5 ± 1 o 3 ± 0.5 .

De acuerdo con una modalidad de la presente invención, la 40-O-(2-hidroxi)etil-rapamicina está contenida en una capa separada de la capa o recubrimiento superior
25 funcional que controla las propiedades de liberación

prolongada de la formulación. Esta capa se puede fabricar de cualquier sustancia que sea adecuada para dispersar o disolver la 40-O-(2-hidroxi)etil-rapamicina. En una modalidad preferida, la capa que comprende 40-O-(2-hidroxi)etil-rapamicina se fabrica de una matriz de portador hidrofílica. El ingrediente activo se incrusta en la matriz de portador que lo protege contra la degradación. Los formadores de matrices adecuados son polímeros hidrofílicos, por ejemplo, HPMC tipo 2910 o tipo 2280, HPC, HEC, MEC, MHEC, povidona, los cuales se pueden disolver o dispersar rápidamente en agua. En una modalidad preferida, la capa de matriz está en forma de una dispersión sólida, por ejemplo, como se describe en WO97/03654 o WO03/028705.

En una modalidad preferida, la matriz de portador de rápida disolución/desintegración para 40-O-(2-hidroxi)etil-rapamicina está en la forma de una dispersión sólida. La dispersión sólida por ejemplo comprende un portador, tal como un polímero soluble en agua, por ejemplo, se puede utilizar uno o una mezcla de los siguientes polímeros:

- hidroxipropil metilcelulosa (HPMC), por ejemplo, Hipromelosa tipo 2910, la cual está disponible como Methocel™ E de Dow Chemicals o Pharmacoat™ de Shin Etsu. Se pueden obtener buenos resultados al usar HPMC con una baja viscosidad aparente, es decir, por debajo de 100 cps al

medirla a 20°C para una solución acuosa al 2% en peso, por ejemplo, debajo de 50 cps, preferiblemente por debajo de 20 cps, por ejemplo HPMC 3 cps;

- polivinilpirrolidona (povidona, PVP), es
5 decir, PVP K25, K30 o PVP K12. La PVP está comercialmente disponible, por ejemplo, como Kollidon® de la compañía BASF o como Plasdone® de la compañía ISP. Se prefiere una PVP con un peso molecular promedio entre aproximadamente 8,000 y es preferido aproximadamente 50,000 daltons, por ejemplo, PVP
10 K30;

- hidroxipropilcelulosa (HPC), es decir, Klucel EF/LF/JF o un derivado de la misma. Los ejemplos de derivados de HPC incluyen aquellos que tienen baja viscosidad dinámicas en medios acuosos, por ejemplo, agua, por ejemplo, por debajo
15 de aproximadamente 400 cps medida en una solución acuosa al 5% a 25°C. Los derivados de HPC preferidos tienen un peso molecular promedio por debajo de aproximadamente 200,000 Daltons, es decir, entre 80,000 y 140,000 Daltons. Los ejemplos de HPC comercialmente disponibles incluyen Klucel®
20 LF, Klucel® EF y Klucel® JF de la compañía Hercules Aqualon; y Nisso® HPC-L disponible de Nippon Soda Ltd;

- un polietilenglicol (PEG). Los ejemplos incluyen PEGs que tienen un peso molecular promedio entre 1000 y 9000 Daltons, por ejemplo, entre aproximadamente 1800
25 y 7000, por ejemplo PEG 2000, PEG 4000, o PEG 6000 (*Handbook*

of Pharmaceutical Excipients, p. 355-361).

- un glicérido poliglicolizado saturado, disponible, por ejemplo, como Gelucire®, por ejemplo, Gelucire® 44/14, 53/10, 50/13, 42/12, o 35/10 de la Compañía
5 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;
10 glicosil- β -ciclodextrina; maltosil- β -ciclodextrina; sulfo- β -ciclodextrina; sulfo-aquil éteres de β -ciclodextrina, por ejemplo, sulfo-éteres de alquilo de C₁₋₄. Los ejemplos de α -ciclodextrinas incluyen glucosil- α -ciclodextrina y maltosil- α -ciclodextrina.

15 En una modalidad preferida, la capa que contiene O-(2-hidroxi)etil-rapamicina, contiene antioxidante en una relación de 1:1000 hasta 1:1 relacionado con la cantidad de sustancia farmacológica. El antioxidante también puede estar presente en otras capas funcionales, por ejemplo, a la
20 concentración de 0.1 a 10%, preferiblemente 0.1 a 1%. Los antioxidantes adecuados incluyen por ejemplo butilhidroxil toluol, butilhidroxil anisol, ascorbil palmitato, tocoferol, succinato de polietilenglicol de Vitamina E. En una modalidad preferida, el antioxidante es butilhidroxil toluol.

25 En una modalidad preferida, una capa protectora

separa la capa que contiene la sustancia activa de las otras capas funcionales, tales como por ejemplo, el recubrimiento superior, para mejorar la estabilidad del producto farmacéutico. La sustancia farmacológica se estabiliza al
5 excluir cualquier contacto directo con el recubrimiento superior. La capa protectora también actúa como barrera de difusión que previene que cualesquiera componentes en el recubrimiento superior, por ejemplo, sub-productos de polímeros o plastificantes, los cuales pueden migrar a través
10 de las capas, entren en contacto directo con el ingrediente activo. Además de los polímeros, los cuales se usan también como formadores de matrices (por ejemplo, los formadores de matrices descritos anteriormente), contribuyen a la función de barrera el alto contenido de pigmentos inorgánicos o
15 agentes anti-adherentes tales como talco y/o dióxido de titanio, por ejemplo, 10 a 100%, preferible 20 a 50%, con relación a la cantidad aplicada de polímero. El espesor de la capa protectora se puede ajustar para ganar estabilidad optimizada del producto farmacéutico.

20 En otra modalidad preferida, el ingrediente activo 40-O-(2-hidroxil)etil-rapamicina está incrustado directamente en la matriz de portador de liberación prolongada, como se describe en este documento.

 Las composiciones farmacéuticas de la presente
25 invención proveen una buena estabilidad para la sustancia

activa tal como por ejemplo, 40-O-(2-hidroxi)etil-rapamicina.

De acuerdo con un aspecto adicional de la presente invención, la presente invención contiene excipientes fuertemente higroscópicos, los cuales son capaces de aglomerar la humedad del agua encerrada en la formulación trabajando como un desecante interno. Se pueden usar adsorbentes tales como por ejemplo, crospovidona, croscarmelosa de sodio, glicolato de almidón de sodio, o almidón.

En una modalidad preferida se proveen métodos para estabilizar la 40-O-(2-hidroxi)etil-rapamicina usando crospovidona. La crospovidona es ampliamente conocida y usada como desintegrante de tabletas. Sorprendentemente, se encontró que de acuerdo con la presente invención la crospovidona protege la 40-O-(2-hidroxi)etil-rapamicina de la degradación inducida por la humedad. De este modo, la presente invención provee un método para reducir o prevenir la degradación inducida por la humedad de la 40-O-(2-hidroxi)etil-rapamicina usando 2% a 25% de crospovidona. La crospovidona es parte de las mezclas de polvo que se usan para humedecer y fundir la extrusión, parte de la mezcla de polvo para comprimir las minitabledas, parte de la mezcla de polvo para hacer tabletas de las multipartículas, se añaden directamente a las multipartículas en un proceso de llenado de bolsitas o cápsulas. En una modalidad relacionada, la

presente invención provee el uso de crospovidona como un desecante interno para las formulaciones farmacéuticas que contienen 40-O-(2-hidroxi)etil-rapamicina.

En un aspecto, la presente invención provee
5 partículas (0.1 a 0.5 mm), perlas, pellets (0.2 a 2 mm) o minitabledas (1.5 hasta 3 mm) que contienen 40-O-(2-hidroxi)etil-rapamicina con un bajo contenido de humedad de agua de menos de 5% en total o aún más preferido con menos de 3% o menos de 2.5% en total.

10 En otro aspecto, la presente invención contiene excipientes fuertemente higroscópicos que son capaces de aglomerar la humedad del agua encerrada en la formulación trabajando como un desecante interno. Se pueden usar adsorbentes tales como por ejemplo, crospovidona,
15 croscarmelosa de sodio, glicolato de almidón de sodio, almidón.

Un efecto secundario común de las formulaciones que contienen 40-O-(2-hidroxi)etil-rapamicina es la mucositis, la cual puede conducir a un sufrimiento adicional de los
20 pacientes, poco cumplimiento por parte del paciente y eficacia sub-óptima. No se conoce la causa subyacente para la mucositis, pero se podría deber, por ejemplo, a la irritación local de las membranas mucosas, pero también puede ser producto de efectos sistémicos. La formulación de la presente
25 invención puede reducir o eliminar la mucositis como efecto

secundario de la administración de 40-O-(2-hidroxi)etil-rapamicina.

Las composiciones farmacéuticas, por ejemplo, un sistema de suministro de multipartículas de acuerdo con la presente invención se pueden formular en un producto farmacéutico tales como cápsulas (por ejemplo, HPMC o cápsulas de Gelatina dura), o rellenar en bolsitas o en sobres, o formular como tabletas que liberan las partículas al desintegrarse.

Para mejorar aún más la estabilidad del producto farmacéutico, el empaque primario, tales como bolsitas, sobres, blísteres o botellas pueden incluir un ingrediente de sorción de agua, por ejemplo, gel de sílice, el cual reduce o estabiliza el contenido de humedad de agua que contiene el producto farmacéutico durante el almacenamiento de vida en anaquel y/o durante el tiempo de uso.

La formulación de la presente invención puede consistir de y/o liberar múltiples pellets, gránulos o minitabledas.

Cuando la composición farmacéutica de esta invención está en forma de una unidad de dosificación, por ejemplo, una tableta, cápsula, gránulos, cada unidad de dosificación contendrá adecuadamente entre 0.1 mg y 40 mg de la sustancia farmacológica, 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. Las unidades de dosificación adecuadas adicionales incluyen por ejemplo, 25 mg o 30 mg o 40 mg o 50 mg. Tales unidades de dosificación son adecuadas para que se administren de 1 a 5 veces al día, dependiendo del propósito particular de la terapia, la fase de la terapia y similares. En una modalidad la forma de dosificación unitaria se administra una vez al día. La cantidad exacta de las composiciones a ser administradas depende de varios factores, por ejemplo, la duración deseada del tratamiento y la velocidad de liberación de 40-O-(2-hidroxi)etil-rapamicina.

Las formulaciones de la presente invención tienen propiedades ventajosas adicionales sobre las formulaciones usadas actualmente. Por ejemplo, las formulaciones de la presente invención:

- 15 - permiten un ajuste flexible de la dosis:
- permiten cumplir un perfil a la medida de liberación del fármaco, por ejemplo, combinando gránulos, perlas, pellets o minitabledas con diferentes perfiles de liberación (por ejemplo, un pulso inicial y liberación sostenida)
- 20 - permiten prevenir el contacto de los fármacos con la membrana mucosa en la boca
- permiten que los pellets, gránulos o minitabledas recubiertas de liberación prolongada protejan
- 25 el fármaco en el estómago contra la degradación que conduce

a una mayor biodisponibilidad

- permiten perfiles de liberación prolongada
- protegen la mucosa del estómago contra la irritación a través del contacto directo con el fármaco
- 5 - disminuyen la C_{max} y reducen la relación de C_{max}/C_{min}
- reducen la variabilidad inter y/o intra-paciente en C_{max} y AUC
- reducen la variabilidad inter- y/o intra-
10 paciente dependiente del alimento en C_{max} y AUC.

Se ha encontrado de acuerdo con una modalidad de la presente invención, que las composiciones farmacéuticas de la presente invención permiten la administración de una dosis más alta de 40-O-(2-hidroxi)etil-rapamicina, comparadas con
15 las formulaciones de 40-O-(2-hidroxi)etil-rapamicina de liberación inmediata disponibles en el mercado, pero que al mismo tiempo tienen un perfil de seguridad mejorado. Por lo tanto, en una modalidad, la presente invención provee una formulación farmacéutica de liberación prolongada o una forma
20 de dosificación sólida para uso como una medicina. En otra modalidad la presente invención proporciona un método para el tratamiento de enfermedades sensibles a mTOR, por ejemplo, como se describe más adelante, donde la 40-O-(2-hidroxi)etil-rapamicina se administra como dosis de 15 mg, 20 mg, 25 mg,
25 30 mg, 35 mg, 40 mg, 45 mg o 50 mg, por ejemplo, una vez al

día. En una modalidad preferida, la 40-O-(2-hidroxi)etil-rapamicina se administra 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 u 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 célula renal, TSC, cáncer gástrico, cáncer de mama, linfoma, cáncer hepatocelular.

Las composiciones farmacéuticas de fármaco de acuerdo con la presente invención, por ejemplo, formulaciones de multipartículas, se pueden preparar tanto por extrusión como por esferonización de una mezcla de los excipientes formadores de matrices junto con la sustancia farmacológica, con la ayuda de calor o de líquidos humectantes, o por la compactación de minitabledas con mezclas que contienen fármaco, o por la colocación en capas de la capa de matriz que contiene fármaco sobre núcleos en un proceso de roto-granulación o lecho fluidizado. La capa que contiene la sustancia activa se puede preparar rociando una dispersión en rocío con solventes orgánicos en los cuales los componentes hidrofílicos y la sustancia activa son dispersos o disueltos, preferiblemente disueltos, en el material de núcleo, mientras

que los solventes concurrentemente se remueven continuamente con la ayuda de aire seco, caliente. Mediante este proceso se forma una capa matriz que rodea los núcleos, más preferiblemente la capa formada es una dispersión sólida del
5 ingrediente activo en polímeros tales como por ejemplo HPMC, HPC, HEC.

La formulación farmacéutica de acuerdo con la presente invención se puede preparar, por ejemplo, como sigue: Una mezcla de alimentación orgánica para rociado, en
10 la cual el polímero hidrofílico se dispersa de manera coloidal y la 40-O-(2-hidroxi)etil-rapamicina se dispersa o se disuelve, la cual se precipita como una capa uniforme lisa de dispersión sólida después en la remoción del solvente, de tal manera que por ejemplo, se pueden recubrir con
15 recubrimientos de liberación modificada.

El fármaco obtenido que contiene multipartículas se puede recubrir con capas y recubrimientos superiores adicionales funcionales. Una dispersión en aerosol que contiene polímeros de recubrimiento, lubricantes, agentes
20 anti-adherentes, formadores de poros y plastificantes, que se disuelven, dispersan y suspenden en solventes orgánicos y mezclas similares, se rocía sobre el fármaco que contiene multipartículas. Durante el procesamiento, las multipartículas se conservan continuamente en movimiento o
25 fluidización controlados, mientras el gas de proceso seco,

caliente, se aplica al lecho del producto para evaporar los solventes 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 por la cantidad de dispersión de recubrimiento que se rocía. El secado final se aplica para minimizar el contenido de solvente residual en las multipartículas recubiertas y colocadas en capas.

Las multipartículas se pueden llenar en cápsulas duras, en bolsitas, sobres, o comprimir en tabletas después de mezclarlas con agentes adecuados para fabricar tabletas.

También se proporcionan métodos para enfermedades sensibles a la vía de señalización de mTOR, tal como, por ejemplo, se describe más adelante, al usar una composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención, por ejemplo, un sistema de suministro de multipartículas.

Las composiciones farmacéuticas orales 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 alo- o xeno-trasplante de órganos o tejidos, por ejemplo, para el tratamiento de receptores de trasplantes de, por ejemplo, corazón, pulmón, corazón-pulmón combinado, hígado, riñones,

páncreas, piel o córnea. También están indicados para la prevención de la enfermedad de injerto contra huésped, tal como después del trasplante de medula ósea.

b) Tratamiento y prevención de la enfermedad autoinmune y de afecciones inflamatorias, en particular afecciones inflamatorias con una etiología que incluye un componente autoinmune tal como la artritis (por ejemplo, artritis reumatoide, artritis crónica progresiva 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 de glóbulos rojos puros y trombocitopenia idiopática), lupus eritematoso sistémico, policondritis, esclerodoma, granulomatosis de Wegener, dermatomiositis, hepatitis crónica activa, miastenia gravis, psoriasis, síndrome de Steven-Johnson, celiaquía idiopática, enfermedad autoinmune del colón inflamable (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, queratoconjuntivitis vernal, fibrosis intersticial de pulmón, artritis soriática, glomerulonefritis (con y sin síndrome

nefrótico, por ejemplo, incluyendo síndrome nefrótico idiopático o nefropatía de cambio mínimo), y ermatomiositis juvenil.

c) Tratamiento y prevención de asma.

5 d) Tratamiento de la resistencia a fármacos múltiples (MDR). La MDR es particularmente problemática en pacientes con cáncer y en pacientes con SIDA que no responderán a la quimioterapia convencional porque la medicación se bombea de las células por Pgp. Por consiguiente
10 las composiciones son útiles para mejorar la eficacia de otros agentes quimioterapéuticos en el tratamiento y control de afecciones resistentes a fármacos múltiples tales como cáncer resistente a fármacos múltiples o SIDA resistente a fármacos múltiples.

15 e) Tratamiento de trastornos proliferativos, por ejemplo, tumores, trastorno hiperproliferativo de piel y similares como por ejemplo, tumores sólidos: por ejemplo, Carcinoma de Células Renales, tumor Neuroendocrino, por ejemplo, Tumores Neuroendocrinos GEP, Faeocromocitoma,
20 Meningioma, carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello, Cáncer de mama, Linfoma NOS, carcinoma de tiroides, Cáncer Endometrial NOS, carcinoma hepatocelular, Cáncer prostático, melanoma metastásico, Glioma, Glioblastoma Multiforme, Cáncer de pulmón de células no-pequeñas (NSCLC),
25 Mastocitosis, Cáncer metastásico de pulmón, Carcinoma

hepatocelular, Tumor Estromal Gastrointestinal (GIST),
 Astrocitoma, Esclerosis tuberosa, por ejemplo, SEGA, AML,
 Linfangioleiomiomatosis, Carcinoma de tiroides NOS, Cáncer
 del conducto biliar, Cáncer colorrectal, Carcinoma adenoide
 5 quístico, Colangiocarcinoma, Sarcoma NOS, Mesotelioma,
 Neoplasmo hepático maligno, Cáncer colorrectal, Melanoma
 Metastásico, Cáncer Cervical, Cáncer de mama metastásico,
 Cáncer de vejiga, Linfoma No Hodgkin, Linfoma de Hodgkin,
 Sarcoma de Kaposi, Carcinoma de células escamosas, Cáncer
 10 urotelial, Neoplasma de órganos digestivos, Cáncer gástrico,
 Cáncer pancreático; o tumores líquidos, por ejemplo:
 Neoplasias Malignas Hematológicas Avanzadas, por ejemplo,
 Leucemia, por ejemplo, Leucemia mieloide aguda, Mieloma
 múltiple.

15 f) Tratamiento del aumento anormal del crecimiento
 de hueso o resorción, por ejemplo, osteoporosis, pérdida de
 los huesos asociada, por ejemplo, con el tratamiento de
 inhibidor de aromatasa, artritis reumatoide, osteopenia,
 osteogénesis imperfecta, hipertiroidismo, anorexia nerviosa,
 20 trasplante de órganos, pérdida de articulaciones de prótesis,
 erosiones de hueso periarticular en la artritis reumatoide,
 osteoartritis, hipercalcemia, cáncer de hueso y metástasis de
 hueso inducida por un tumor primario, mieloma múltiple

f) Tratamiento de infecciones micóticas.

25 g) Tratamiento y prevención de la inflamación,

especialmente en la potenciación de la acción de esteroides.

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

5 i) Tratamiento de sobredosis de FK-506 y otros inmunosupresores de unión de macrofilina.

Los siguientes ejemplos ilustran la invención descrita antes; sin embargo, no se pretende que limiten el alcance de la invención en alguna manera. Los efectos
10 beneficiosos de las formulaciones de la invención también se pueden determinar por otros modelos de pruebas conocidos como tales por los expertos en la técnica.

Más adelante se ejemplifican algunos ejemplos de formulaciones farmacéuticas que comprenden 40-O-(2-
15 hidroxietil)-rapamicina que, cuando se administran, conducen a concentraciones promedio reducidas de pico de plasma, variabilidad reducida inter- e intra-paciente en la extensión de la absorción del fármaco y en la concentración pico de plasma, la relación reducida de $C_{\max}/C_{\min}$ y muestra el efecto
20 reducido del alimento. Las formulaciones son más robustas, más estables y más seguras. En adición, la composición de la formulación o el proceso para preparar la formulación permite alcanzar más precisamente el perfil de liberación deseado.

Ejemplo 1:**Pellets con capas protectoras para una dosis de 5 mg de Everolimus:**

El siguiente ejemplo de pellets con capas de fármaco y capas protectoras proporciona una forma de liberación inmediata de multipartículas que se pueden recubrir adicionalmente para recibir un producto con propiedades de liberación prolongada. Se ajusta la carga de fármaco a un porcentaje, lo que permite el relleno de 5 mg en cápsula de tamaño 0. De acuerdo con las dos composiciones distintas descritas en la Tabla 1 se pueden producir espesores distintos de la capa protectora para optimizar el efecto protector. Un procedimiento para preparar multipartículas con una capa de matriz que contiene fármaco es como sigue: Se dispersa el polímero formador de matriz HPMC (tipo 2910, 3 cP) en etanol en una relación de 4:1 relacionada con la sustancia farmacológica con una concentración final de 6% en los solventes. Se agrega el antioxidante butil-hidroxil-toluenol a la dispersión en una cantidad igual a 2% relacionada con la sustancia farmacológica. Se utiliza una pequeña fracción de agua igual a 6% de la cantidad total de solventes para dispersar 7.5% de talco y 3.0% de dióxido de titanio con base a los sólidos en la capa con la ayuda de un homogeneizador. Se agrega la suspensión acuosa a la dispersión. Durante agitación continua

se equilibra la dispersión hasta que se desintegran las partículas de polímero hinchadas. Finalmente, se agregará la sustancia farmacológica y se dispersará en la dispersión de recubrimiento antes de comenzar la formación de capas sobre
5 esferas de azúcar de 355 a 425 μm , se precalientan y se fluidifican en un procesador de lecho fluidizado. La cantidad utilizada de esferas de azúcar resulta en una concentración de 1.5% en las multipartículas de capa activa después del atomizado. La atomización ocurre a una temperatura controlada
10 de lecho de producto en el rango entre 35°C y 45°C utilizando un proceso de atomización tangencial. Después de finalizar su proceso de atomización, cuando se recibe una ganancia en peso de 9.2%, se secarán las multipartículas obtenidas en el lecho fluidizado a temperaturas de hasta 65°C.

15 Sigue un procedimiento subsiguiente de formación de capas para aplicar una capa protectora, mejoradora de la estabilidad: Se dispersa el polímero aglomerante HPMC (tipo 2910, 3 cP) en etanol con una concentración final de 4% en los solventes. Se utiliza una pequeña fracción de agua igual
20 a 6% de la cantidad total de solventes para dispersar 25% de talco y 5% de dióxido de titanio con la ayuda de un homogeneizador. Se agrega la suspensión acuosa a la dispersión. Durante agitación continua se equilibra la dispersión hasta que se desintegran las partículas de
25 polímero hinchadas. Las multipartículas con capas activas se

precalientan y se fluidifican en un procesador de lecho fluidizado. Se lleva a cabo la atomización a una temperatura controlada de lecho de producto en el rango entre 35°C y 45°C utilizando un proceso de atomización inferior hasta que se
 5 recibe una ganancia en peso de 10 a 15%. Después de finalizar el proceso de atomización, se secarán las multipartículas obtenidas en el lecho fluidizado a temperaturas de hasta 65°C.

10 Tabla 1

Pellets en capas protectoras, 5 mg de Everolimus					
		Con capa protectora de 15% de ganancia en peso		Con capa protectora de 10% de ganancia en peso	
Paso de procesamiento	Ingredientes	%	mg/unidad	%	mg/unidad
Formación de capa activa	Esferas de azúcar 355-425 µm	76.64	305.29	82.6	277.52
	Everolimus	1.30	5.00	1.50	5.00
	Butil-Hidrox-Toluol	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 con	Hipromelosa 2910 3 cP	10.03	38.46	7.0	23.51

capa protectora	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

5 **Ejemplo 2: Pellets con capas protectoras para una dosis de 20 mg de Everolimus:**

En este ejemplo se proporciona otra variante de pellets producidos por formación de capas y recubrimiento. Los pellets de liberación inmediata tienen una mayor carga de fármaco que en el ejemplo 1, lo que permite la manufactura de

10 dosis de mayor concentración. Con esta variante se pueden rellenar 10 o 20 mg en cápsulas duras de tamaño 1. El material se puede utilizar de distintos tipos de recubrimientos de liberación prolongada. Se producen

15 multipartículas en capas con una matriz que contiene el material activo y se forman en capas subsecuentemente con una capa protectora como se describe en el ejemplo 1. A diferencia del ejemplo 1, se dispersa el polímero formador de matriz HPMC (tipo 2910, 3 cP) en etanol en una relación de

20 3:2 relacionada con la sustancia farmacológica con una concentración final de 5% en los solventes. La concentración de material activo en los pellets con capa activa se incrementa de 1.5% en el ejemplo 1 a 10%.

25 Tabla 2:

5

Pellets en capas protectoras, 20 mg de Everolimus			
Paso de procesamiento	Ingredientes	%	mg/unidad
Formación de capa activa	Esferas de azúcar 355-425 μm	66.22	145.67
	Everolimus	9.09	20.00
	Butil-Hidroxi-Toluol	0.18	0.40
	Hipromelosa 2910 3 cP	13.57	29.85
	Talco	1.85	4.07
Recubrimiento con capa protectora	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:**Pellets de liberación prolongada de 5 mg recubiertos con Eudragit RS/RL**

15

Este ejemplo proporciona una posibilidad de como un perfil de liberación prolongada se puede lograr mediante recubrimiento superior de pellets de liberación inmediata tales como los pellets de la tabla 3. Se puede ajustar apropiadamente una combinación de polímeros insolubles Eudragit RS y Eudragit RL para conducir a un producto con las propiedades deseadas de liberación. En este caso se completó la liberación en 2 horas (ver figura 2).

20

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

25

Se disuelven en acetona polímeros de liberación

sostenida Eudragit RL100 y Eudragit RS100 en una relación de 3:7 para obtener una concentración final de 14% en los solventes. Mientras se agita la solución en forma continua, se agregan 5% de agente anti-adherente monoesterato de glicerilo y 10% de plastificante trietilcitrato y se disuelven en una cantidad relativa a la cantidad de copolímero de ácido metacrílico de amonio (Eudragit RS/RL). Se utiliza una pequeña fracción de agua igual a 5% de la cantidad total de solventes para dispersar 30% de talco con la ayuda de un homogeneizador. Se agrega la suspensión acuosa a la solución de polímero.

Se precalientan y fluidifican las multipartículas con capa protectora en un procesador de lecho fluidizado antes de comenzar a atomizar la dispersión. Se lleva a cabo la atomización a una temperatura controlada de lecho de producto en el rango entre 35°C y 45°C utilizando un proceso de atomización inferior hasta que se recibe una ganancia en peso de polímero de 14%. Después de finalizar el proceso de atomización, se secarán las multipartículas obtenidas en el lecho fluidizado a temperaturas de hasta 40°C durante 15 min.

Finalmente se rellenan manualmente las multipartículas recubiertas en cápsulas duras de HPMC de tamaño 0. Se ajustó el peso de relleno a una cantidad equivalente a 5 mg de Everolimus.

5

Paso de procesa- miento	Ingredientes	%	mg/unidad
Formación de capa activa	Esferas de azúcar 355-425 μ m	83.3	305.29
	Everolimus	1.4	5.00
	Butil-Hidroxí-Toluol	0.03	0.10
	Hipromelosa 2910 3 cP	5.5	20.00
	Dióxido de Titanio	0.2	0.84
	Talco	0.6	2.10
Recubrimien- to con capa protectora	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

10

Tabla 4:

15

Multipartículas recubiertas de liberación prolongada de Everolimus de 5 mg, Eudragit RS/RL 7:3, incremento de peso de polímero de 16.9%			
Paso de procesamiento	Ingredientes	%	mg/unidad
Recubrimiento superior	Pellets en capas protectora 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
	Monoesterato de Glicerilo	0.7	3.15
	Citrato de trietilo	1.4	6.30
Total:		100.00	440.80

20

Método de disolución *in vitro*:

25

Se rellenaron las multipartículas en cápsulas duras de tamaño 0 y se colocaron después en un recipiente de disolución llenado con 900 mL de amortiguador de fosfato pH

6.8 que contiene dodecil sulfato de sodio al 0.2% a 37°C. Se llevó a cabo la disolución utilizando un método de paleta a 75 rpm de acuerdo respectivamente a la monografía USP 711 y la monografía Ph.Eur. 2.9.3.

5

Resultados de disolución *in vitro*:

En la figura 2 se muestra el perfil de liberación.

10

Minutos	% liberación
60	43.2
120	101.3
180	103.5

Ejemplo 4:

15

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

20

Se aplicó un recubrimiento de liberación muy rápida a pellets con capas protectoras con una carga de fármaco de 2.6% utilizando únicamente Eudragit RL100 como polímero. Se preparó el fluido de atomización para recubrimiento utilizando una mezcla de solventes de isopropanol/acetona 60:40. Se ajustó la concentración de polímero en el solvente a 10% (peso/peso). El incremento en peso de polímero fue de 7.4%.

25

Tabla 5

Pellets con capas protectoras con carga de fármacos de 2.6% Everolimus 5 mg			
Paso de procesamiento	Ingredientes	%	mg/unidad
Formación de capa activa	Esferas de azúcar 355-425 µm	64.6	138.62
	Everolimus	2.3	5.00
	Butil-Hidroxi-Toluol	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 con capa protectora	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

Tabla 6:

Multipartículas recubiertas de liberación prolongada de de Everolimus de 5 mg, Eudragit RS/RL 1:1, incremento de peso de polímero de 7.4%			
Paso de procesamiento	Ingredientes	%	mg/unidad
Recubrimiento superior	Pellets con recubrimiento de protección de 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:

Pellets de liberación prolongada para 5 mg con uso de formador de poros HPC:

Se puede lograr el perfil objetivo de liberación al aplicar un recubrimiento superior sobre pellets con capas protectoras, que contiene una cierta fracción de agente formador de poros. En este ejemplo se utilizó el polímero soluble en agua, hidroxipropil-celulosa, para formar poros en un recubrimiento insoluble de etilcelulosa. Se producen pellets con capas con una matriz que contiene el material activo y subsecuentemente se forman en capas con una capa protectora como se describe en el ejemplo 1.

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

Se dispersan en etanol un lubricante de dióxido coloidal al 10% y plastificante de citrato de trietilo al 10% con base en la cantidad de polímero. Después, se disuelve el polímero de liberación sostenida, etil-celulosa N-10 (EC) con una concentración final de 6 a 7.5% en los solventes. Mientras se agita la dispersión en forma continua, se agrega HPC (Klucel EF) y se disuelve en una cantidad igual a 45% a 50% de la cantidad de etil celulosa.

Se precalientan y fluidifican las multipartículas con capa protectora en un procesador de lecho fluidizado antes de comenzar a atomizar la dispersión. Se lleva a cabo

la atomización a una temperatura controlada de lecho de producto en el rango entre 35°C y 45°C utilizando un proceso de atomización inferior hasta que se recibe una ganancia en peso de polímero de 7.5% a 11%. Después de finalizar el proceso de atomización, se secarán las multipartículas obtenidas en el lecho fluidizado a temperaturas de hasta 55°C.

Finalmente se rellenaron las multipartículas recubiertas con una máquina automática de relleno de cápsulas equipadas con una cámara de dosificación en cápsulas duras de tamaño 0. Se ajustó el peso de relleno a una cantidad equivalente a 5 mg de Everolimus.

Tabla 7:

Multipartículas recubiertas de liberación prolongada (relación de EC a formador de poro HPC: 100:38, ganancia en peso de 10% de Etilcelulosa) Everolimus 5 mg			
Paso de procesamiento	Ingredientes	%	mg/unidad
Recubrimiento superior	Pellets con recubrimiento 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 formador de polímeros HPC, ganancia en peso de 7.5% de Etil- celulosa) Everolimus 5 mg			
Paso de procesamiento	Ingredientes	%	mg/unidad
Recubrimiento superior	Pellets con recubrimiento 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
Total:		100.00	430.77

Tabla 9:

Multipartículas recubiertas de liberación prolongada (relación de EC a formador de poro HPC: 100:50, ganancia en peso de 10.8% de Etilcelulosa) Everolimus 5 mg			
Paso de procesamiento	Ingredientes	%	mg/unidad
Recubrimiento superior	Pellets con recubrimiento 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

Método de disolución *in vitro*:

Se rellenaron las multipartículas en cápsulas duras de tamaño 0 y se colocaron después en un recipiente de disolución llenado con 900 mL de amortiguador de fosfato pH 6.8 que contiene dodecil sulfato de sodio al 0.2% a 37°C. Se
 5 llevó a cabo la disolución utilizando un método de paleta a 75 rpm de acuerdo respectivamente a la monografía USP 711 y la monografía Ph.Eur. 2.9.3.

Resultados de disolución *in vitro*:

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

Minutos	% liberación Tabla 7	% liberación Tabla 8	% liberación Tabla 9
30	9.85	20.7	--
60	24.9	53.0	53.8
120	54.4	85.32	83.3
150	69.6	94.3	93.5
240	78.8	97.7	97.9
300	84.7	99.0	99.1

Ejemplo 6:

**Pellets de liberación sostenida para 5 mg con uso de formador
 20 de poros HPMC:**

Como alternativa al ejemplo 5, otros polímeros solubles también son adecuados para la formación de poros en recubrimientos insolubles a fin de permitir una liberación de la forma de fármaco de los pellets. Se puede utilizar
 25 hipromelosa (HPMC) en lugar de HPC lo que resulta en un

perfil alterado de liberación. En este caso, se puede liberar casi 90% del fármaco en 2 horas.

Se producen pellets con capas con una matriz que contiene el material activo y subsecuentemente se forman en 5 capas con una capa protectora como se describe en el ejemplo.

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

Se dispersan en etanol un lubricante de dióxido 10 coloidal al 10% y plastificante de citrato de trietilo al 10% con base en la cantidad de polímero. Después, se disuelve el polímero de liberación sostenida, etil celulosa N-10 con una concentración final de 6 a 7.5% en los solventes. Mientras se agita la dispersión en forma continua, se agrega HPC (Klucel 15 EF) y se disuelve en una cantidad igual a 45% a 50% de la cantidad de etil celulosa.

Se precalientan y fluidifican las multipartículas de capa protectora en un procesador de lecho fluidizado antes de comenzar a atomizar la dispersión. Se lleva a cabo la 20 atomización a una temperatura controlada de lecho de producto en el rango entre 35°C y 45°C utilizando un proceso de atomización inferior hasta que se recibe una ganancia en peso de polímero de 7.,5% a 11%. Después de finalizar el proceso de atomización, se secarán las multipartículas obtenidas en 25 el lecho fluidizado a temperaturas de hasta 55°C.

Finalmente se rellenaron las multipartículas recubiertas con una máquina automática de relleno de cápsulas equipadas con una cámara de dosificación en cápsulas duras de tamaño 0. Se ajustó el peso de relleno a una cantidad
 5 equivalente a 5 mg de Everolimus.

Tabla 10:

10

15

Pellets recubiertos de liberación sostenida y retardada (relación de EC a formador de poro HPMC: 100:50, ganancia en peso de 5% de Etilcelulosa) Everolimus 5 mg			
Paso de procesamiento	Ingredientes	%	mg/unidad
Recubrimiento superior	Pellets con recubrimiento de protección de 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*:

Se rellenaron las multipartículas en cápsulas duras
 20 de tamaño 0 y se colocaron después en un recipiente de disolución llenado con 900 mL de amortiguador de fosfato pH 6.8 que contiene dodecil sulfato de sodio al 0.2% a 37°C. Se llevó a cabo la disolución utilizando un método de paleta a 75 rpm de acuerdo respectivamente a la monografía USP 711 y
 25 la monografía Ph.Eur. 2.9.3.

Resultados de disolución *in vitro*:

Se utilizó un método de disolución *in vitro* como el descrito en el ejemplo 5.

5 En la figura 3 se muestra el perfil de liberación.

	Minutos	% liberación Tabla 10
	30	23.0
10	60	60.7
	120	89.4
	180	96.7

Ejemplo 7:

Minitabletas de liberación sostenida recubiertas con Eudragit

15 **RL/RS**

Este ejemplo describe una posibilidad de usar minitables en vez de pellets como substrato para recubrimiento de liberación prolongada. Se utilizó una combinación de polímero permeable e insoluble de Eudragit RS con Eudragit RL para lograr la liberación retardada.

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

25

Se disolvió Everolimus en una mezcla de solventes de etanol y acetona en una relación de 1:1, y luego subsecuentemente se agregan BHT, HPMC y Lactosa al recipiente y se suspenden. Se secó la suspensión al vacío con una temperatura de pared del secador de 50°C.

Tabla 11:

Dispersión sólida de Everolimus 9.09%			
Paso 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 manufactura de las minitabledas, se mezclaron una dispersión sólida de Everolimus al 9.09%, lactosa anhidra, celulosa microcristalina y estearato de magnesio mediante un mezclador tubular durante 5 minutos. Se comprimió la mezcla en una máquina formadora de tabletas con punzón único usando una herramienta de punzón de minitabledas con 19 punzones de 2 mm de diámetro. Se aplicó una fuerza de compresión de aproximadamente 18 kN con lo que se obtuvieron minitabledas de suficiente dureza de tableta de más de 10 N (rango: 14-25 N), lo que permite el proceso de recubrimiento.

Tabla 12:

5

Minitabletas de Everolimus de 5 mg			
Paso de procesamiento	Ingredientes	%	mg/unidad
Dispersión sólida	Dispersión sólida de Everolimus al 9.09%, Tabla 11	27.5	55.01
Formación de tabletas	Lactosa anhidra	41.5	82.99
	Celulosa microcristalina	30.0	60.00
	Estearato de magnesio	1.0	5.00
Total:		100.00	200.00

10

15

Se recubrieron las minitables en el recubridor de lecho fluidizado 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 relación de 55.8: 37.2 : 7.0. Se agregó plastificante citrato de trietilo y agente anti-adherente talco. Se fluidificaron las minitables en el procesador con entrada de aire calentado a 27-28°C y se recubrieron mediante un proceso de atomización inferior aplicando una presión de atomización de 0.8 Bar.

20

Tabla 13:

25

Minitabletas recubiertas de liberación sostenida, 5 mg de Everolimus			
Paso de procesamiento	Ingredientes	%	mg/unidad
Recubrimiento superior	Minitabletas 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	21467

Ejemplo 8:

5 Minitabletas de liberación sostenida recubiertas con Etilcelulosa y formador de poros HPC:

En este ejemplo se atomizó un recubrimiento con formadores de poros sobre minitables.

10 Se manufacturaron las minitables como se describe en el ejemplo 7.

Se utilizó un recubridor de lecho fluidizado a escala de laboratorio para un proceso de recubrimiento por atomización. Se dispersaron el plastificador citrato de trietilo y el agente anti-adheerente dióxido de sílica
 15 coloidal en etanol absoluto antes de que se disolvieran el polímero de recubrimiento etilcelulosa N10 y el formador de poros HPC EF. Se fluidificaron las minitables en el procesador con entrada de aire calentado a 43-45°C y se recubrieron aplicando una presión de atomización de 0.8
 20 Bar.

Tabla 14:

5	Minitabletas recubiertas, relación de EC a formador de poros HPC 1:1, ganancia de peso de 7.5% para Etilcelulosa Everolimus 5 mg		
	Paso de procesamiento	Ingredientes	% mg/unidad
	Recubrimiento	Minitabletas de Everolimus 5 mg, Tabla 12	82.64 200.00
		Etilcelulosa N10	6.20 15.00
		HPC EF	6.20 15.00
		Tri-etil-citrato	1.24 3.00
		Aerosil 200	3.72 9.00
	Total:		100.00 242.00

10 Resultados de disolución *in vitro*:

Se utilizó un método de disolución *in vitro* como el descrito en el ejemplo 5.

En la figura 3 se muestra el perfil de liberación.

15	Minutos	% liberación Tabla 14
	30	25.8
	60	63.2
	90	88.4
	120	97.0

20 **Ejemplo 9:**

Cápsula de 20 mg rellena con pellets recubiertos de liberación sostenida utilizando polímero de recubrimiento etilcelulosa y formador de poros HPC:

En este ejemplo se utilizaron pellets con una mayor
25 carga de fármaco para rellenar cápsulas duras de tamaño 1 con

una concentración de dosis de 10 o 20 mg. Se podría mejorar el producto con respecto a su estabilidad química mediante el uso de cápsulas de HPMC y la adición del súper desintegrante crospovidona con gran capacidad de aglomeración de humedad.

5 Se producen pellets con capas con una matriz que contiene el material activo a las que se forman capas con una capa protectora como se describe en el ejemplo 2.

 Se aplicó un recubrimiento a las multipartículas con capas protectoras de acuerdo al proceso descrito en el
10 ejemplo 5. Se fijó la concentración de polímeros (EC y HPC) en el fluido de atomización a 10%. La cantidad de plastificante HPC y agente anti-adherente Aerosil se utiliza en una cantidad de 10% en relación a los polímeros EC y HPC.

 Se llenaron cápsulas de HPMC de tamaño 1 con los
15 pellets, y subsecuentemente se llenaron las cápsulas con crospovidona en el mismo proceso separadamente en una segunda estación de llenado.

Tabla 15:

20

Pellets recubiertos de liberación prolongada en cápsulas (relación de EC a formador de poro HPC: 100:42, ganancia en peso de 7.5% de Etilcelulosa) Everolimus 20 mg			
Paso de procesamiento	Ingredientes	%	mg/unidad
25 Recubrimiento superior	Pellets con recubrimiento de protección de 20 mg, Tabla 2	88.7	220.00

5		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 cápsulas	Crospovidona	n.a	50.00
		Conchas de cápsula Qualicaps V (HPMC) tamaño 1	n.a	70.00
	Total:		100.00	368.12

Ejemplo 10:

Este ejemplo demuestra que es posible utilizar pellets recubiertos de liberación prolongada como se ha descrito en los ejemplos anteriores para un proceso de formación de tabletas a fin de obtener tabletas como forma alternativa de dosificación.

Se mezclaron pellets recubiertos de liberación prolongada como se utilizaron en el ejemplo 9 para llenar cápsulas duras con relleno de celulosa microcristalina, deslizante dióxido de silicio coloidal y lubricante estereato de magnesio en un mezclador de contenedor rotativo para obtener una mezcla adecuada para la formación de tabletas. La concentración de pellets en el mezclador se mantuvo en 40% a fin de lograr una tableta mecánicamente estable con pellets recubiertos completamente incrustados. Se comprimieron tabletas biconvexas redondas de diámetro de 9 mm en una máquina de punzón único con una fuerza de compresión de 4 kN obteniendo una dureza de tableta de 38 N. Las

tabletas se desintegran rápidamente y la liberación de fármacos de los pellets en tabletas es impactada únicamente en forma marginal mediante la compactación como puede verse por los resultados de disolución.

5

Tabla 16:

	Pellets recubiertos de liberación prolongada en cápsulas (relación de EC a formador de poro HPC: 100:42, ganancia en peso de 7.5% de Etilcelulosa) Everolimus 10 mg			
10	Paso de procesamiento	Ingredientes	%	mg/unidad
15	Formación de tabletas	Pellets 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 utilizó un método de disolución *in vitro* como el descrito en el ejemplo 5.

20

En la figura 6 se muestra el perfil de liberación.

25

Minutos	Pellets % liberación Tabla 15	Tabletas de 10 mg % liberación Tabla 16
30	14.8	17.9
60	42.9	47.4
120	94.9	98.4

180	102.9	102.5
-----	-------	-------

Ejemplo 11:

Se pueden lograr también perfiles de liberación prolongada al conformar un sistema de matriz controlada por difusión en vez de aplicar un recubrimiento. En este ejemplo se presenta una matriz de liberación prolongada donde se combinan dos grados de hipromelosa (HPMC) con diferentes viscosidades para obtener un sistema de matriz hinchable de alta viscosidad con un perfil específico de liberación.

Se pesan y tamizan todos los tamaños de excipientes y se llenan en el contenedor del mezclador, por ejemplo un mezclador de contenedor rotativo, y se mezclan durante un tiempo adecuado. Se agrega estearato de magnesio no antes de que queden 5 minutos del tiempo adecuado de mezclado para asegurar una buena lubricación durante la formación de tabletas. Se comprimió la mezcla en una máquina formadora de tabletas de punzón único usando una herramienta de punzón de minitabledas con 19 punzones de 2 mm de diámetro. Se aplicó una fuerza de compresión de aproximadamente 12 kN con lo que se obtuvieron minitabledas de suficiente dureza de más de 15 N.

Tabla 17:

Minitabletas de matriz de liberación prolongada 5 mg Everolimus			
Paso de procesamiento	Ingredientes	%	mg/unidad
Mezclado y Formación de Tabletas	Dispersión sólida de Everolimus 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 Silicona Coloidal	0.50	1.20
	Estearato de magnesio	1.00	2.40
Total:		100.00	240.00

Tabla 18 (próxima página): parámetros fármaco-cinéticos de estudio en humanos comparando 3 formulaciones distintas con una dosis única de 10 mg en estados con y sin alimentación:

IR: tableta convencional, de liberación inmediata, desintegración rápida

SR 3h: pellets de liberación sostenida en una cápsula de HPMC de tamaño 0, 5 mg de Everolimus por cápsula, aproximadamente 90% de Everolimus liberados en 3h, ejemplo 5/Tabla 8

SR 6h: pellets de liberación sostenida en una cápsula de HPMC de tamaño 0, 5 mg de Everolimus por cápsula aproximadamente 90% de Everolimus liberados en 6h, ejemplo 5/Tabla 7.

25

20

15

10

5

		IR	SR 3h alimentado	SR 3h sin alimentación	SR 6h alimentado	SR 6h sin alimentación
$t_{1/2}$	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
$t_{\max}$	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
	Rango	(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 %			46.9	64.4	24.4	29.4
$AUC_{\inf}$	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. Sin alimentación			72.9		76.5	

65

Leyendas de Figuras

Figura 1: perfiles de liberación *in vitro* de pellets con recubrimiento de liberación sostenida de 5 mg de Everolimus en amortiguador de fosfato pH 6.8, comparación entre los ejemplos, (Δ) liberación inmediata con recubrimiento de capa protectora (ejemplo 1/tabla 1), ($\square$) con recubrimiento de liberación sostenida (ejemplo 5/tabla 6), ($\diamond$) con recubrimiento de liberación sostenida (ejemplo 5/tabla 8), ($\circ$) con recubrimiento de liberación sostenida (ejemplo 5/tabla 9).

Figura 2: perfiles de liberación *in vitro* de pellets con recubrimiento de liberación sostenida de 5 mg de Everolimus en amortiguador de fosfato pH 6.8, comparación entre ejemplos, (Δ) liberación inmediata con recubrimiento de capa protectora (ejemplo 1/tabla 1), ($\square$) recubrimiento de liberación sostenida con EC y HPMC como formadores de poros (ejemplo 6/tabla 10), ($\diamond$) recubrimiento de liberación sostenida con Eudragit RS/RL 3:7 (ejemplo 3/tabla 4).

Figura 3: perfiles de liberación *in vitro* de minitabledas con recubrimiento de liberación sostenida en amortiguador de fosfato pH 6.8, ($\square$) recubrimiento con EC y HPMC como formadores de poros (ejemplo 8/tabla 14).

Figura 4: perfiles de liberación *in vitro* de pellets con recubrimiento de liberación sostenida con EC y HPMC como formadores de poros en amortiguador de fosfato pH

6.8, comparación entre ejemplos, ($\square$) formulación de tableta de 10 mg con pellets (ejemplo 10 tabla 16), (Δ) pellets de 20 mg (ejemplo 9/ tabla 15).

Figura 5: perfiles de liberación *in vitro* de pellets con recubrimiento de liberación sostenida recubiertos con EC y HPMC como formadores de poros en amortiguador de fosfato pH 6.8, comparación entre ejemplos, ($\diamond$) formulación de 5 mg (ejemplo 5 tabla 8), (Δ) formulación de 20 mg (ejemplo 9/ tabla 15).

Figura 6: simulación de curva de concentración en plasma con dosis múltiples de 10 mg de Everolimus en estado alimentado y sin alimentación comparando 3 formulaciones distintas:

IR: tableta convencional, de liberación inmediata, desintegración rápida (línea superior)

SR 6h: pellets de liberación sostenida en una cápsula de HPMC de tamaño 0, 5 mg de Everolimus por cápsula, aproximadamente 90% de Everolimus liberados en 3h, ejemplo 5/Tabla 6 (dos líneas de fondo)

SR 3h: pellets de liberación sostenida en una cápsula de HPMC de tamaño 0, 5 mg de Everolimus por cápsula, aproximadamente 90% de Everolimus liberados en 3h, ejemplo 5/Tabla 7 (dos líneas medias remanentes)

REIVINDICACIONES

1. Una formulación farmacéutica de liberación prolongada para administración oral en forma de
5 multipartículas, caracterizada porque comprende a) 40-O-(2-hidroxi)etil-rapamicina y b) al menos un recubrimiento de liberación prolongada que comprende i) un polímero formador de recubrimiento insoluble en agua y ii) un formador de poros.

10 2. Una formulación farmacéutica de liberación prolongada de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque el formador de poros es un éter de celulosa soluble en agua tal como por ejemplo hidroxipropilcelulosa (HPC (Klucel™ EF, EXF, LF) o
15 hidroxipropil metilcelulosa (HPMC, Methocel™ E3/E5, Pharmacoat 603™), polietilenglicol (Macrogol 1500, 3500, 4000, 6000), poloxámero 188 (Pluronic F68™) o povidona (PVP, Kollidon K25/K30)M o combinaciones de los mismos.

3. Una formulación farmacéutica de liberación
20 prolongada de conformidad con la reivindicación 1 o 2, caracterizada porque el formador de poros es hidroxipropilcelulosa 300-600cp (HPC), HPMC 2910 3 cP, o polietilenglicol o povidona.

4. Una formulación farmacéutica de liberación
25 prolongada de conformidad con cualquiera de las

reivindicaciones anteriores, caracterizada porque el polímero formador de recubrimiento es un éter de celulosa insoluble en agua, por ejemplo etilcelulosa o acetato de celulosa, o polimetacrilatos, por ejemplo copolímeros de metacrilato de amonio (Eudragit RS/RL), polivinilacetato o combinaciones de los mismos.

5. Una formulación farmacéutica de liberación prolongada de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque el polímero formador de recubrimiento es Eudragit RS o Eudragit RL o una mezcla de los mismos.

6. Una formulación farmacéutica de liberación prolongada de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque el formador de poros es éter de celulosa soluble en agua y el polímero formador de recubrimiento es un éter de celulosa insoluble en agua.

7. Una formulación farmacéutica de liberación prolongada de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque el recubrimiento comprende además un plastificante.

8. Una formulación farmacéutica de liberación prolongada de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque la formulación comprende la 40-O-(2-hidroxi)etil-rapamicina en

una capa interna con una capa de matriz de rápida disolución o desintegración.

9. Una formulación farmacéutica de liberación prolongada de conformidad con la reivindicación 8,
5 caracterizada porque la capa de matriz de rápida disolución o desintegración se coloca sobre un núcleo de inicio.

10. Una formulación farmacéutica de liberación prolongada de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque la
10 formulación además comprende una capa protectora.

11. Una formulación farmacéutica de liberación prolongada de conformidad con la reivindicación 10, caracterizada porque la capa protectora separa la capa que comprende la 40-O-(2-hidroxi)etil-rapamicina de una capa
15 adyacente.

12. Una formulación farmacéutica de liberación prolongada de conformidad con la reivindicación 11, caracterizada porque la capa adyacente es el cubrimiento de liberación prolongada.

20 13. Una formulación farmacéutica de liberación prolongada de conformidad con la reivindicación 12, caracterizada porque el recubrimiento de liberación prolongada es el recubrimiento superior.

14. Una formulación farmacéutica de liberación
25 prolongada de conformidad con la reivindicación 13,

caracterizada porque la capa protectora comprende un agente anti-adherente formador de matriz y opcionalmente un pigmento inorgánico.

15 15. Una composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 14, caracterizada porque la capa protectora comprende Talco e Hipromelosa 2910 3 cP.

10 16. Una formulación farmacéutica de liberación prolongada para la administración oral en forma de multipartículas, caracterizada porque comprende 40-O-(2-hidroxi)etil-rapamicina en una matriz de portador que comprende formadores de matrices hidrofílicas que permiten la liberación controlada por difusión de 40-O-(2-hidroxi)etil-rapamicina o formadores de matrices lipofílicas que permiten la liberación controlada por erosión de 40-O-(2-hidroxi)etil-rapamicina y opcionalmente capas y/o recubrimientos funcionales adicionales.

20 17. Una formulación farmacéutica de liberación prolongada de conformidad con la reivindicación 16, caracterizada porque los formadores de matrices son alginato de sodio, carboximetilcelulosa de sodio (o "CMC de sodio"), metilcelulosa, etilcelulosa y acetato de celulosa o polimetacrilatos, por ejemplo copolímeros de metacrilato de amonio (Eudragit RS/RL), hidroxipropil metilcelulosa ("HPMC"), por ejemplo grados CR de Methocel™, hidroxipropil
25 celulosa, 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.

18. Una formulación farmacéutica de liberación
5 prolongada de conformidad con la reivindicación 16,
caracterizada porque los formadores de matrices son
monoesterato de glicerilo, por ejemplo Cutina GMS, behenato
de glicerilo, por ejemplo Compritol 888 ATO, alcohol
estearílico, grasa dura, por ejemplo Gelucire™, o succinato
10 de polietilenglicol de Vitamina E, por ejemplo Speziol TPGS o
combinaciones de los mismos.

19. Una formulación farmacéutica de liberación
prolongada para administración oral en forma de
multipartículas que comprenden 40-O-(2-hidroxi)etil-
15 rapamicina, caracterizada porque menos del 45% del
ingrediente activo se libera de la composición farmacéutica
después de 30 min como lo determina un ensayo de disolución
en 900 mL de amortiguador de fosfato pH 6.8 que contiene
dodecil sulfato de sodio al 0.2% a 37°C y se lleva a cabo la
20 disolución utilizando un método de paleta a 75 rpm de acuerdo
con la monografía Ph.Eur. 2.9.3.

20. Una formulación farmacéutica de liberación
prolongada de conformidad con la reivindicación 19,
caracterizada porque la formulación farmacéutica muestra una
25 disolución *in vitro* del componente a) de <45% a 0.5 h, 20-80%

a 1 h, >50% a 2h y >65% a 3h.

21. Una formulación farmacéutica de liberación prolongada de conformidad con la reivindicación 20, caracterizada porque comprende a) 40-O-(2-hidroxi)etil-
5 rapamicina y b) al menos un recubrimiento de liberación prolongada controlado por difusión o c) matriz de portador que comprende formadores de matrices hidrofílicas que permiten la difusión o una matriz lipofílica que permite la liberación controlada por erosión, en donde menos del 45% del
10 ingrediente activo se libera de la composición farmacéutica después de 30 min como lo determina un ensayo de disolución en 900 mL de amortiguador de fosfato pH 6.8 que contiene dodecil sulfato de sodio al 0.2% a 37°C y se lleva a cabo la disolución utilizando un método de paleta a 75 rpm de acuerdo
15 con la monografía Ph.Eur. 2.9.3.

22. Una formulación farmacéutica de liberación prolongada de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque comprende además uno o más excipientes seleccionados de un aglomerante,
20 un rellenedor, un desintegrante, un lubricante o un desecante.

23. Una formulación farmacéutica de liberación prolongada de conformidad con la reivindicación 20, caracterizada porque comprende crospovidona, croscarmelosa de
25 sodio o glicolato de almidón de sodio como desecante interno.

24. Una forma de dosificación sólida, caracterizada porque comprende una formulación farmacéutica de liberación prolongada de conformidad con las reivindicaciones 1 a 23 en la forma de una minitableta, pellets, micropartículas, gránulos o perlas.

25. Una forma de dosificación sólida de conformidad con la reivindicación 24, caracterizada porque es una cápsula dura, tableta, bolsa o sobre.

26. Una forma de dosificación sólida de conformidad con la reivindicación 25, caracterizada porque la cápsula dura de HPMC comprende desecante adicional, por ejemplo crospovidona, croscarmelosa de sodio o glicolato de almidón de sodio.

27. Un proceso para la manufactura de una formulación farmacéutica de liberación prolongada de conformidad con las reivindicaciones 1 a 23, caracterizado porque comprende

(i) preparar una mezcla orgánica de fluido de atomización en la cual el polímero en forma coloidal y la 40-O-(2-hidroxi)etil-rapamicina se dispersan o se disuelven,

(ii) coalescer sobre la superficie de la partícula de núcleo y fundir conjuntamente como capa uniforme y lisa de la dispersión sólida después de la remoción del solvente,

(iii) recubrir las partículas obtenidas opcionalmente con capas funcionales adicionales y un recubrimiento de liberación modificado.

5 28. Un proceso para la manufactura de una formulación farmacéutica de liberación prolongada de conformidad con las reivindicaciones 1 a 23, caracterizado porque comprende

10 (iv) añadir una capa de matriz que comprende al ingrediente activo sobre partículas de núcleo de inicio,

(v) añadir opcionalmente una capa protectora sobre la capa de matriz que comprende el ingrediente activo,

15 (vi) recubrir las partículas con un recubrimiento de liberación prolongada.

29. Un método para tratar una enfermedad impulsada por la vía de señalización de mTOR, caracterizado porque se administra Everolimus con una formulación farmacéutica de liberación prolongada o una forma de dosificación sólida de conformidad con las reivindicaciones 1 a 26.

30. Una formulación farmacéutica de liberación prolongada de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23 o una forma de dosificación sólida de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 24 a 26,

caracterizada para uso como medicina.

31. Uso de una formulación farmacéutica de liberación prolongada de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23 o una forma de dosificación sólida de
5 conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 24 a 26, para la manufactura de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad impulsada por la vía de señalización de mTOR.

32. Un método para el tratamiento de una enfermedad impulsada por la vía de señalización de mTOR
10 utilizando una formulación farmacéutica de liberación prolongada o una forma de dosificación sólida de conformidad con las reivindicaciones 1 a 26, caracterizado porque se administra 40-O-(2-hidroxi)etil-rapamicina en una dosis de 1 mg a 40 mg una vez al día o 20 mg a 80 mg cada dos días o 40
15 mg a 150 mg una vez a la semana.

33. Un método para reducir la relación de $C_{\max}$ a $C_{\min}$ de everolimus en un paciente, caracterizado porque comprende administrar una formulación farmacéutica de liberación prolongada para administración oral en forma de
20 multipartículas que comprenden a) 40-O-(2-hidroxi)etil-rapamicina y b) al menos un recubrimiento de liberación prolongada que comprende i) un polímero formador de recubrimiento insoluble en agua y opcionalmente un formador de poros o c) matriz de portador que comprende formadores de
25 matrices hidrofílicas que permiten la difusión o una matriz

lipofílica que permite la liberación controlada por erosión.

34. Una formulación farmacéutica de liberación prolongada para administración oral en forma de multipartículas que comprenden a) 40-O-(2-hidroxi)etil-
5 rapamicina y b) al menos un recubrimiento de liberación prolongada controlada por difusión y/o c) matriz de portador que comprende formadores de matrices hidrofílicas que permiten la liberación controlada por difusión o por erosión, caracterizada porque la relación de C_{max} a C_{min} de la
10 formulación es <5 en estado estable.

REIVINDICACIONES ENMENDADAS

**recibidas por la Oficina Internacional el 8 de Febrero de
2013 (08.02.2013)**

5 1. Una formulación farmacéutica de liberación
prolongada para administración oral en forma de
multipartículas, caracterizada porque comprende a) 40-O-(2-
hidroxi)etil-rapamicina y b) al menos un recubrimiento de
liberación prolongada que comprende i) un polímero formador
10 de recubrimiento insoluble en agua y ii) opcionalmente un
formador de poros, y una capa protectora, en donde la capa
protectora separa la capa que comprende la 40-O-(2-
hidroxi)etil-rapamicina de una capa adyacente.

 2. Una formulación farmacéutica de liberación
15 prolongada de conformidad con la reivindicación 1,
caracterizada porque el formador de poros es un éter de
celulosa soluble en agua, polietilenglicol, poloxámero 188,
povidona, o combinaciones de los mismos.

 3. Una formulación farmacéutica de liberación
20 prolongada de conformidad con la reivindicación 1 o 2,
caracterizada porque el formador de poros es
hidroxipropilcelulosa 300-600cp, HPMC 2910 3 cP, o
polietilenglicol o povidona.

 4. Una formulación farmacéutica de liberación
25 prolongada de conformidad con cualquiera de las

reivindicaciones anteriores, caracterizada porque el polímero formador de recubrimiento es un éter de celulosa insoluble en agua o acetato de celulosa, o polimetacrilatos, polivinilacetato o combinaciones de los mismos.

5 5. Una formulación farmacéutica de liberación prolongada de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque el polímero formador de recubrimiento es Eudragit RS o Eudragit RL o una mezcla de los mismos.

10 6. Una formulación farmacéutica de liberación prolongada de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque el formador de poros es éter de celulosa soluble en agua y el polímero formador de recubrimiento es éter de celulosa insoluble en
15 agua.

7. Una formulación farmacéutica de liberación prolongada de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque el recubrimiento comprende además un plastificante.

20 8. Una formulación farmacéutica de liberación prolongada de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque la formulación comprende la 40-O-(2-hidroxi)etil-rapamicina en una capa interna con una capa de matriz de rápida disolución
25 o desintegración.

9. Una formulación farmacéutica de liberación prolongada de conformidad con la reivindicación 8, caracterizada porque la capa de matriz de rápida disolución o desintegración se coloca sobre un núcleo de inicio.

5 10. Una formulación farmacéutica de liberación prolongada de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque la capa adyacente es el cubrimiento de liberación prolongada.

10 11. Una formulación farmacéutica de liberación prolongada de conformidad con la reivindicación 10, caracterizada porque el recubrimiento de liberación prolongada es el recubrimiento superior.

15 12. Una formulación farmacéutica de liberación prolongada de conformidad con la reivindicación 11, caracterizada porque la capa protectora comprende un agente anti-adherente formador de matriz y opcionalmente un pigmento inorgánico.

20 13. Una composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 12, caracterizada porque la capa protectora comprende Talco e Hipromelosa 2910 3 cP.

25 14. Una formulación farmacéutica de liberación prolongada para la administración oral en forma de multipartículas, caracterizada porque comprende 40-O-(2-hidroxi)etil-rapamicina en una matriz de portador que comprende formadores de matrices hidrofílicas que permiten la

liberación controlada por difusión de 40-O-(2-hidroxi)etil-
rapamicina o formadores de matrices lipofílicas que permiten
la liberación controlada por erosión de 40-O-(2-hidroxi)etil-
rapamicina y opcionalmente capas y/o recubrimientos
5 funcionales adicionales.

15. Una formulación farmacéutica de liberación
prolongada de conformidad con la reivindicación 14,
caracterizada porque los formadores de matrices son alginato
de sodio, carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa,
10 etilcelulosa y acetato de celulosa o polimetacrilatos,
hidroxipropil metilcelulosa, hidroxipropil celulosa,
polioxietileno, o polivinilpirrolidona, carragenano, o
combinaciones de los mismos.

16. Una formulación farmacéutica de liberación
15 prolongada de conformidad con la reivindicación 14,
caracterizada porque los formadores de matrices son
monoesterato de glicerilo, behenato de glicerilo, alcohol
estearílico, grasa dura, o succinato de polietilenglicol de
Vitamina E, o combinaciones de los mismos.

20 17. Una formulación farmacéutica de liberación
prolongada para administración oral en forma de
multipartículas que comprenden 40-O-(2-hidroxi)etil-
rapamicina de conformidad con la reivindicación 1,
caracterizada porque menos del 45% del ingrediente activo se
25 libera de la composición farmacéutica después de 30 min como

lo determina un ensayo de disolución en 900 mL de amortiguador de fosfato pH 6.8 que contiene dodecil sulfato de sodio al 0.2% a 37°C y se lleva a cabo la disolución utilizando un método de paleta a 75 rpm de acuerdo con la monografía Ph.Eur. 2.9.3.

18. Una formulación farmacéutica de liberación prolongada de conformidad con la reivindicación 17, caracterizada porque la formulación farmacéutica muestra una disolución *in vitro* del componente a) de <45% a 0.5 h, 20-80% a 1 h, >50% a 2h y >65% a 3h.

19. Una formulación farmacéutica de liberación prolongada de conformidad con la reivindicación 18, caracterizada porque comprende a) 40-O-(2-hidroxi)etil-rapamicina y b) al menos un recubrimiento de liberación prolongada controlado por difusión o c) matriz de portador que comprende formadores de matrices hidrofílicas que permiten la difusión o una matriz lipofílica que permite la liberación controlada por erosión, en donde menos del 45% del ingrediente activo se libera de la composición farmacéutica después de 30 min como lo determina un ensayo de disolución en 900 mL de amortiguador de fosfato pH 6.8 que contiene dodecil sulfato de sodio al 0.2% a 37°C y se lleva a cabo la disolución utilizando un método de paleta a 75 rpm de acuerdo con la monografía Ph.Eur. 2.9.3.

20. Una formulación farmacéutica de liberación

prolongada de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque comprende además uno o más excipientes seleccionados de un aglomerante, un rellenedor, un desintegrante, un lubricante o un
5 desecante.

21. Una formulación farmacéutica de liberación prolongada de conformidad con la reivindicación 18, caracterizada porque comprende crospovidona, croscarmelosa de sodio o glicolato de almidón de sodio como desecante interno.

10 22. Una forma de dosificación sólida, caracterizada porque comprende una formulación farmacéutica de liberación prolongada de conformidad con las reivindicaciones 1 a 21 en la forma de una minitableta, pellets, micropartículas, gránulos o perlas.

15 23. Una forma de dosificación sólida de conformidad con la reivindicación 22, caracterizada porque es una cápsula dura, tableta, bolsa o sobre.

20 24. Una forma de dosificación sólida de conformidad con la reivindicación 23, caracterizada porque la cápsula dura de HPMC comprende desecante adicional.

25 25. Un proceso para la manufactura de una formulación farmacéutica de liberación prolongada de conformidad con las reivindicaciones 1 a 21, caracterizado porque comprende

(i) preparar una mezcla orgánica de fluido de

atomización en la cual el polímero en forma coloidal y la 40-O-(2-hidroxi)etil-rapamicina se dispersan o se disuelven,

5 (ii) coalescer sobre la superficie de la partícula de núcleo y fundir conjuntamente como capa uniforme y lisa de la dispersión sólida después de la remoción del solvente,

(iii) recubrir las partículas obtenidas opcionalmente con capas funcionales
10 adicionales y un recubrimiento de liberación modificado.

26. Un proceso para la manufactura de una formulación farmacéutica de liberación prolongada de conformidad con las reivindicaciones 1 a 21, caracterizado
15 porque comprende

(iv) añadir una capa de matriz que comprende al ingrediente activo sobre partículas de núcleo de inicio,

(v) añadir opcionalmente una capa protectora sobre
20 la capa de matriz que comprende el ingrediente activo,

(vi) recubrir las partículas con un recubrimiento de liberación prolongada.

27. Un método para tratar una enfermedad impulsada
25 por la vía de señalización de mTOR, caracterizado porque se

administra Everolimus con una formulación farmacéutica de liberación prolongada o una forma de dosificación sólida de conformidad con las reivindicaciones 1 a 24.

28. Una formulación farmacéutica de liberación
5 prolongada de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21 o una forma de dosificación sólida de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 22 a 24, caracterizada para uso como medicina.

29. Uso de una formulación farmacéutica de
10 liberación prolongada de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21 o una forma de dosificación sólida de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 22 a 24, para la manufactura de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad impulsada por la vía de señalización de mTOR.

15 30. Un método para el tratamiento de una enfermedad impulsada por la vía de señalización de mTOR utilizando una formulación farmacéutica de liberación prolongada o una forma de dosificación sólida de conformidad con las reivindicaciones 1 a 24, caracterizado porque se
20 administra 40-O-(2-hidroxi)etil-rapamicina en una dosis de 1 mg a 40 mg una vez al día o 20 mg a 80 mg cada dos días o 40 mg a 150 mg una vez a la semana.

31. Un método para reducir la relación de $C_{\max}$ a $C_{\min}$ de everolimus en un paciente, caracterizado porque comprende
25 administrar una formulación farmacéutica de liberación

prolongada para administración oral en forma de
multipartículas que comprenden a) 40-O-(2-hidroxi)etil-
rapamicina y b) al menos un recubrimiento de liberación
prolongada que comprende i) un polímero formador de
5 recubrimiento insoluble en agua y opcionalmente un formador
de poros o c) matriz de portador que comprende formadores de
matrices hidrofílicas que permiten la difusión o una matriz
lipofílica que permite la liberación controlada por erosión.

32. Una formulación farmacéutica de liberación
10 prolongada para administración oral en forma de
multipartículas que comprenden a) 40-O-(2-hidroxi)etil-
rapamicina de conformidad con la reivindicación 1,
caracterizada porque la relación de C_{max} a C_{min} de la
formulación es <5 en estado estable.

RESUMEN DE LA INVENCION

La invención se refiere a formulaciones farmacéuticas de liberación prolongada en forma de multipartículas que comprenden 40-O-(2-hidroxi)etil-
5 rapamicina, a formas de dosificación que comprenden las formulaciones farmacéuticas, a métodos para preparar las formulaciones farmacéuticas y las formas de dosificación, a usos de las formulaciones farmacéuticas y la dosificación para la manufactura de un medicamento para el tratamiento o
10 prevención de enfermedades o afecciones sensibles a la inhibición de la vía de señalización de mTOR, tales como por ejemplo enfermedades proliferativas o de inmunosupresión.

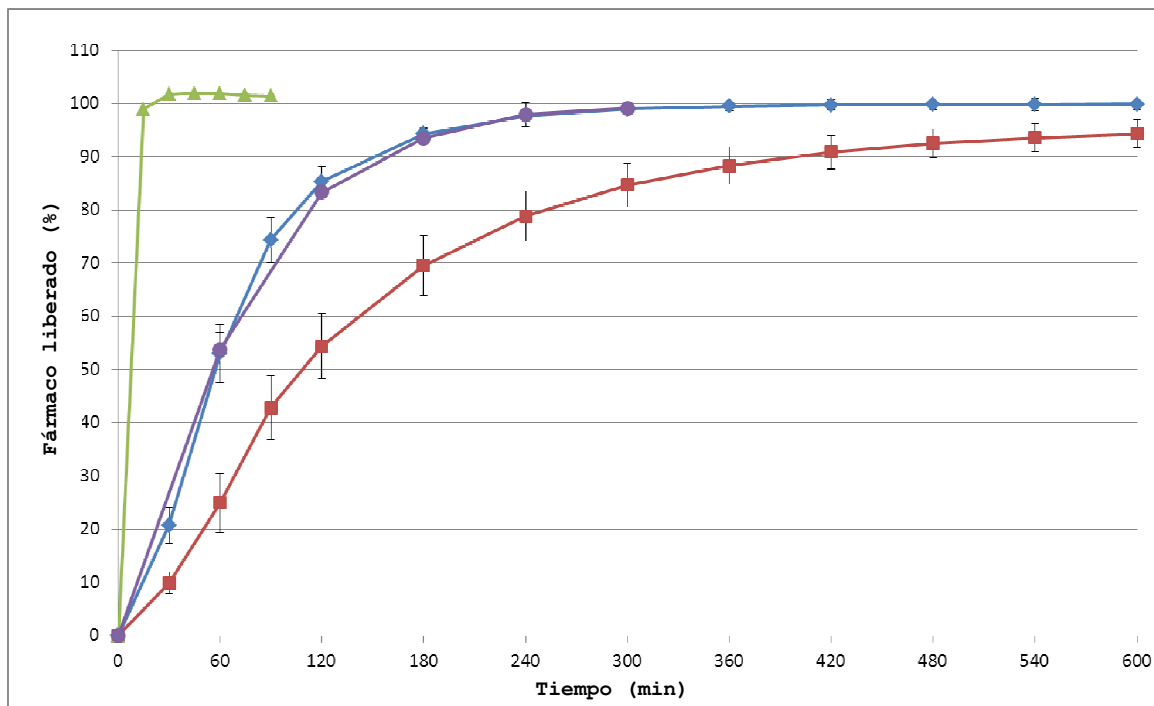


Fig: 1

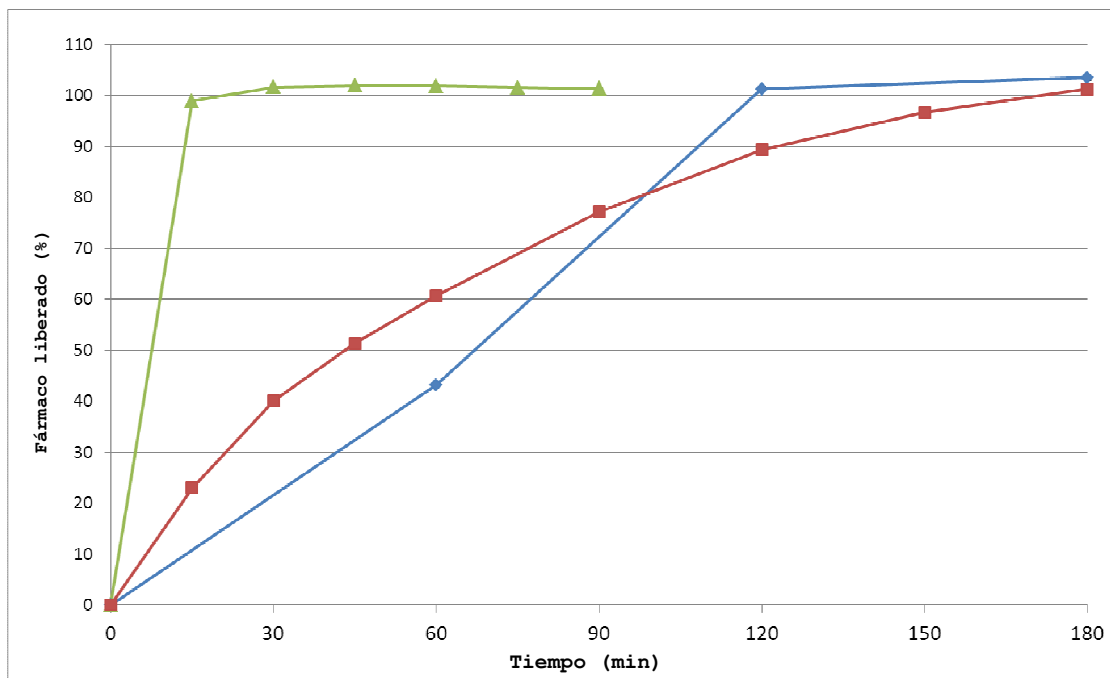


Fig: 2

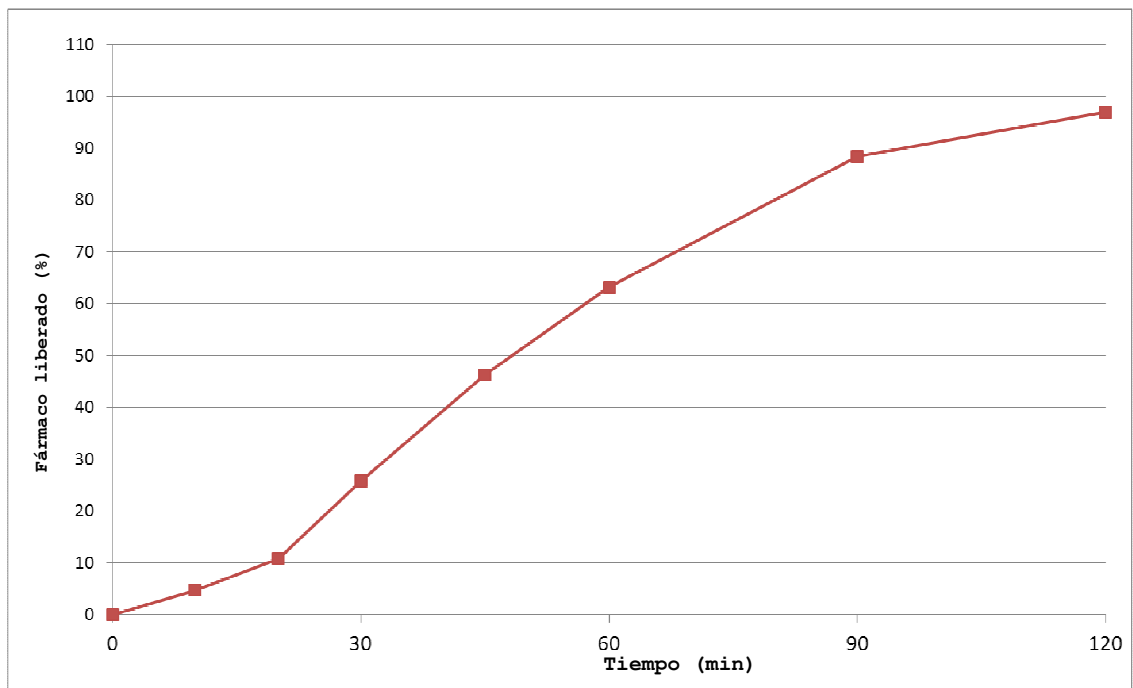


Fig. 3

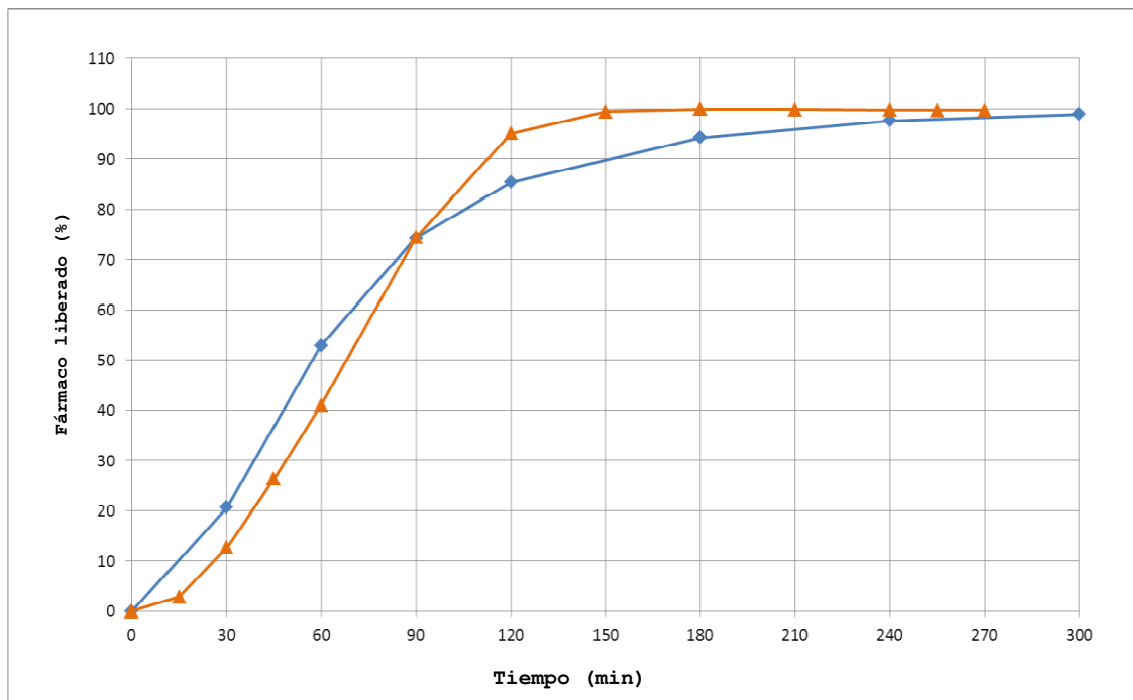


Fig. 4

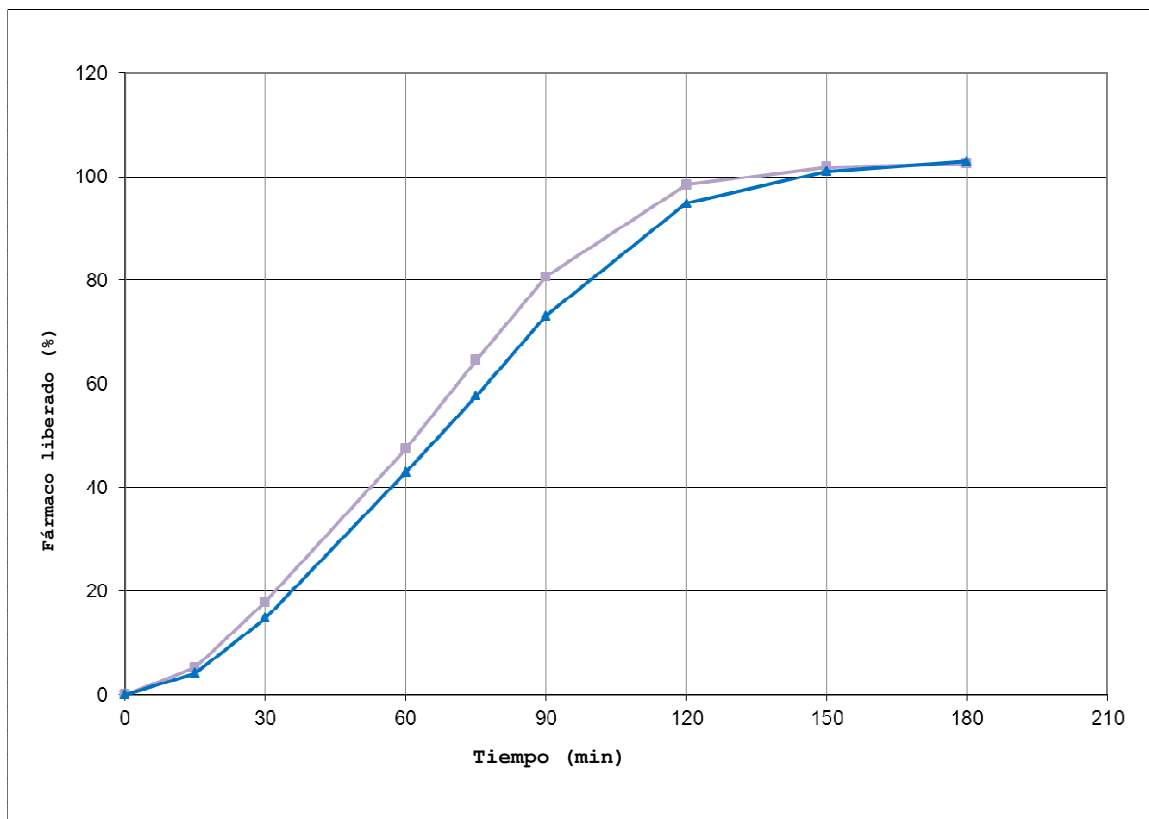


Fig. 5

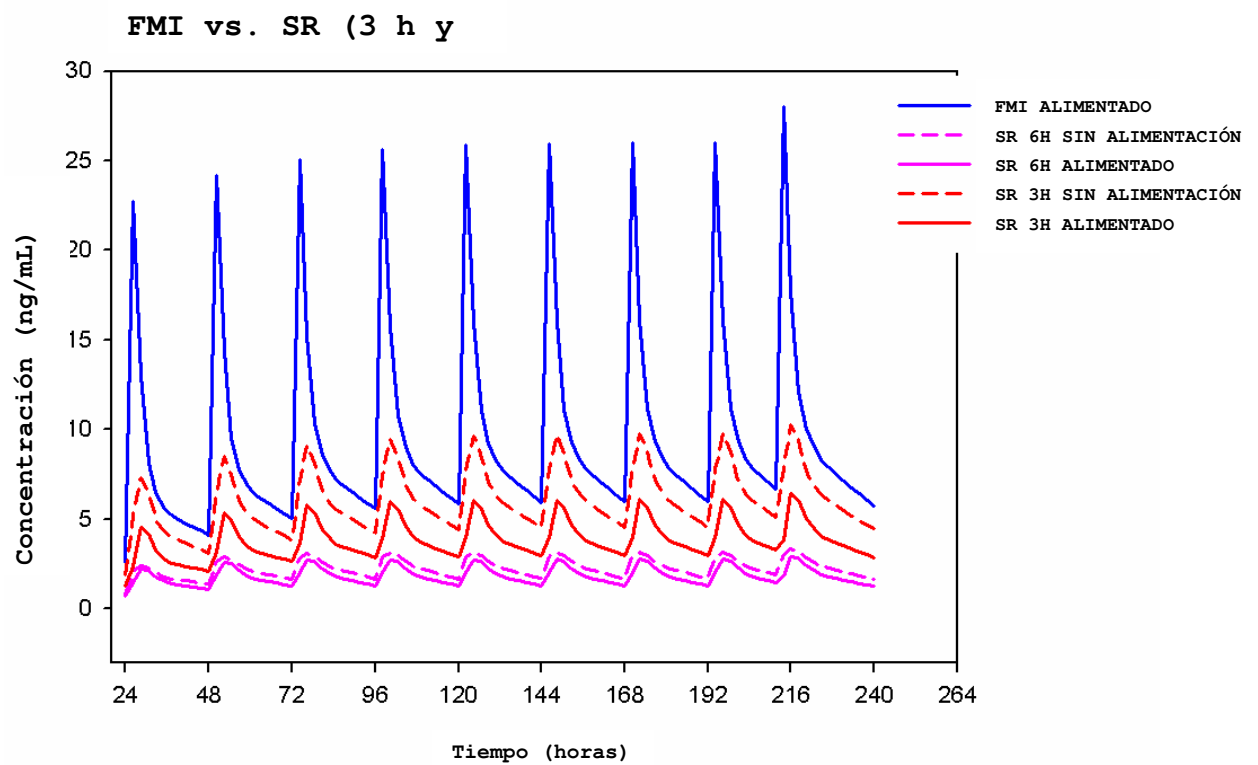


Fig. 6

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

No. de Solicitud Internacional

PCT/EP2012/069541

A. CLASIFICACION DEL ASUNTO RELACIONADO

INV. A61K9/20 A61K9/50 A61K31/436
ADD.

De acuerdo con la Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o tanto la clasificación nacional como la IPC.

B. CAMPOS BUSCADOS

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido por los símbolos de clasificación)

A61K

Documentación buscada diferente de la documentación mínima, al grado que estos documentos se incluyen en los campos buscados.

Base de datos, electrónica, consultada durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos, donde se puede practicar, términos de búsqueda usados)

EPO-Internal, WPI Data, MEDLINE, EMBASE

C. DOCUMENTOS QUE SE CONSIDERAN PERTINENTES

Categoría*	Citación del documento, con indicación, donde es apropiado, de los pasajes pertinentes	Pertinente para la reivindicación No.
X	WO 2005/034916 A1 (NOVARTIS AG [CH]; NOVARTIS PHARMA GMBH [AT]; BECKER DIETER [DE]; BUERG) 21 Abril 2005 (2005-04-21) citado en la solicitud página 2, línea 8 – línea 31 página 5, línea 21 – línea 22 página 6, línea 26 – página 7, línea 24 página 21; tabla 2 página 22 – página 23; ejemplos 3,4 página 32, línea 6 – línea 21 página 32, línea 6 – página 33, línea 21 reivindicaciones 1-18 -----	1-34
X	WO 2010/056754 A2 (OF THE UNIVERSITY OF TEXAS SYS [US]; SHARP ZELTON DAVE [US]; STRONG JO) 20 Mayo 2010 (2010-05-20) página 16, línea 24 – página 20, línea 11 reivindicaciones -----	1-34



Documentos adicionales se listan en la continuación del cuadro C.



Los miembros de la familia de patentes se listan en el anexo

* Categoría especial de los documentos citados:

		"T"	Documento posterior publicado después de la fecha de presentación internacional o la fecha de prioridad, y que no provoca conflicto con la solicitud, pero se cita para entender el principio o teoría que trata la invención
"A"	Documento que define el estado general de la técnica, que no se considera que es de pertinencia particular		
"E"	Documento anterior, pero publicado en o después de la fecha de presentación internacional	"X"	Documento de pertinencia particular; la invención reivindicada no se puede considerar nueva o no se puede considerar que comprende un etapa inventiva cuando el documento se toma solo
"L"	Documento que puede crear dudas de la reivindicación(es) de prioridad o que se cita para establecer la fecha de publicación de otra situación u otra razón especial (como se especifique)	"Y"	Documento de pertinencia particular; la invención reivindicada no se puede considerar que comprende una etapa inventiva cuando el documento se combina con uno o más de estos documentos, estas combinaciones son obvias para una persona experta en la técnica
"O"	Documento que se refiere a una descripción oral, uso, exhibición u otro medio	"&"	Documento miembro de la familia de patentes
"P"	Documento publicado antes de la fecha de presentación internacional, pero después de la fecha de prioridad reivindicada		

Fecha de la actual terminación de la búsqueda internacional

3 Diciembre 2012

Fecha de envío del reporte de búsqueda internacional

10/12/2012

Nombre y dirección postal de la ISA/
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL – 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340 -2040,
Fax: (+31 – 70) 340-3016

Funcionario autorizado

Muller, Sophie

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Información sobre los miembros de familia de patentes

Solicitud Internacional No.:

PCT/EP2012/069541

Documento de la patente citado en el reporte de búsqueda	Fecha de publicación	Miembros de la familia de patentes	Fecha de publicación
WO 2005034916 A1	21-04-2005	AR 045957 A1	16-11-2005
		AU 2004280078 A1	21-04-2005
		BR PI0414864 A	28-11-2006
		CA 2538099 A1	21-04-2005
		EP 1670437 A1	21-06-2006
		JP 2007507458 A	29-03-2007
		MX PA06003646 A	05-06-2006
		PE 07552005 A1	28-11-2005
		US 2007036857 A1	15-02-2007
		WO 2005034916 A1	21-04-2005

WO 2010056754 A2	20-05-2010	CA 2743491 A1	20-05-2010
		CN 102292078 A	21-12-2011
		EP 2365802 A2	21-09-2011
		US 2012064143 A1	15-03-2012
		WO 2010056754 A2	20-05-2010

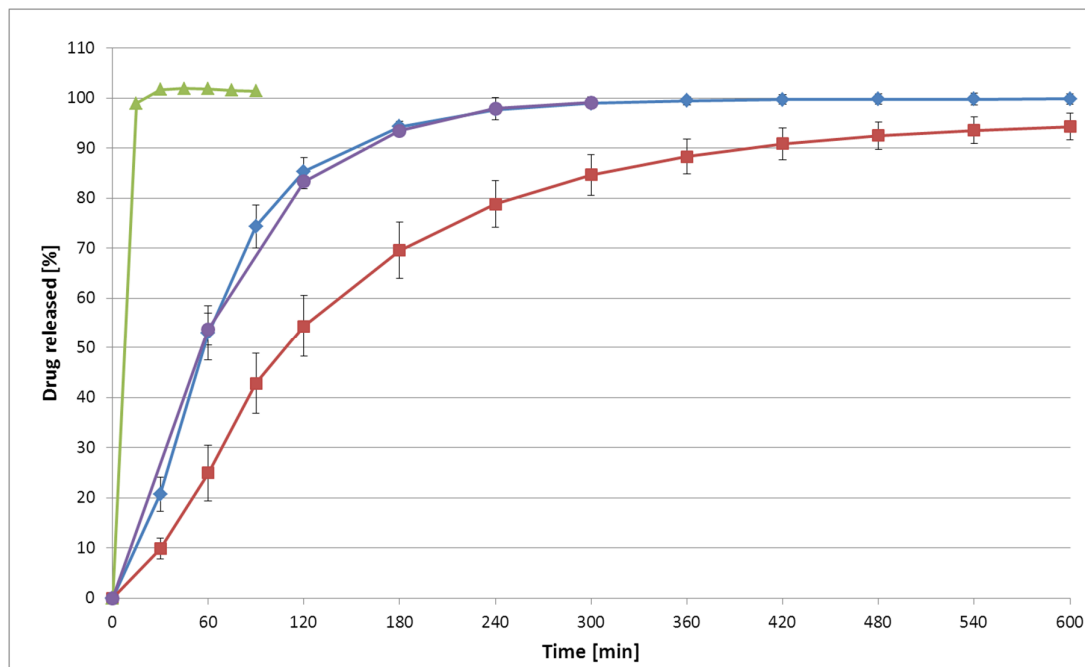


Fig: 1

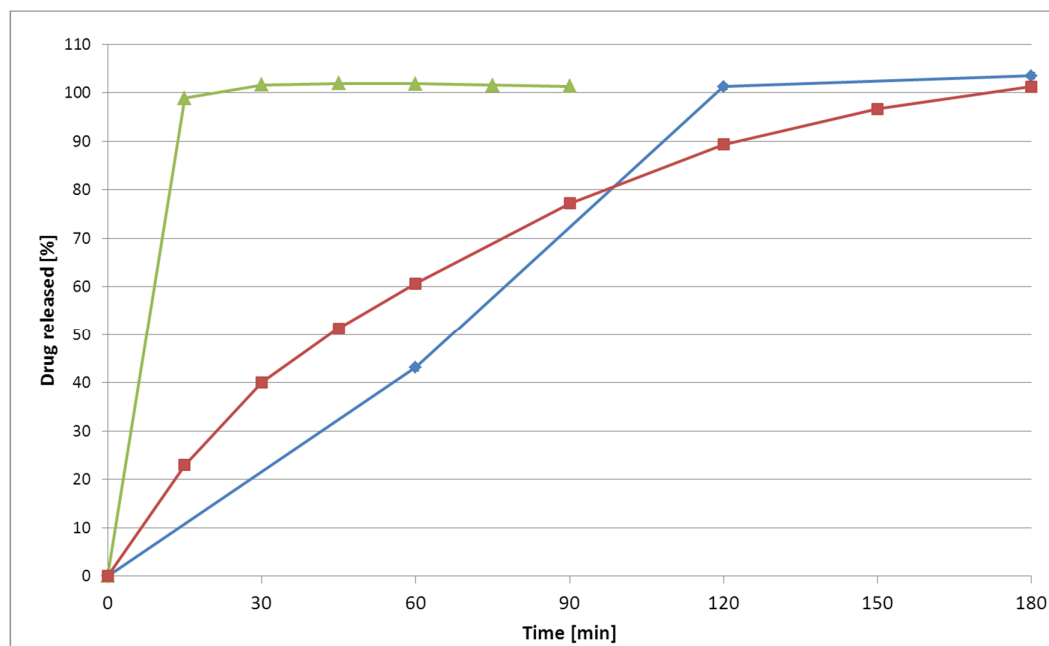
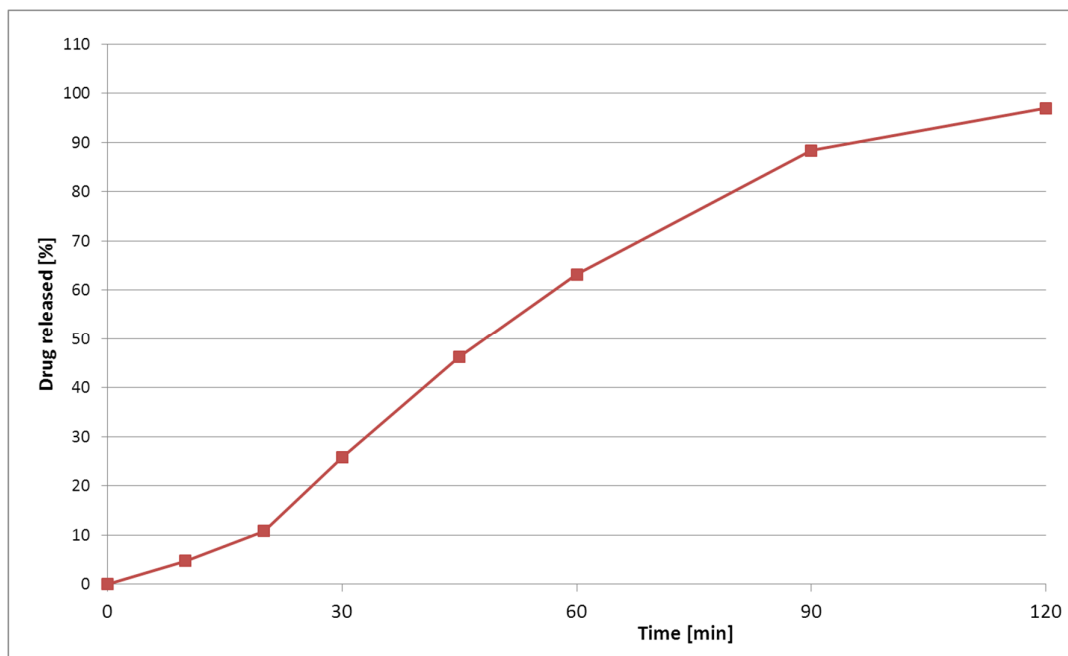
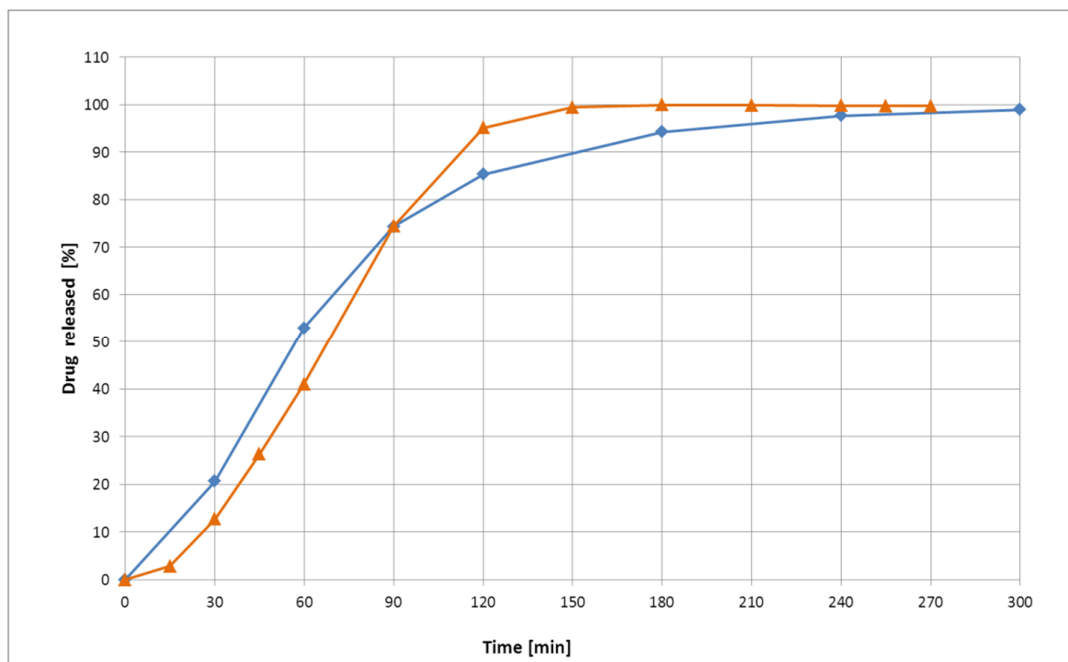


Fig: 2

**Fig. 3****Fig. 4**

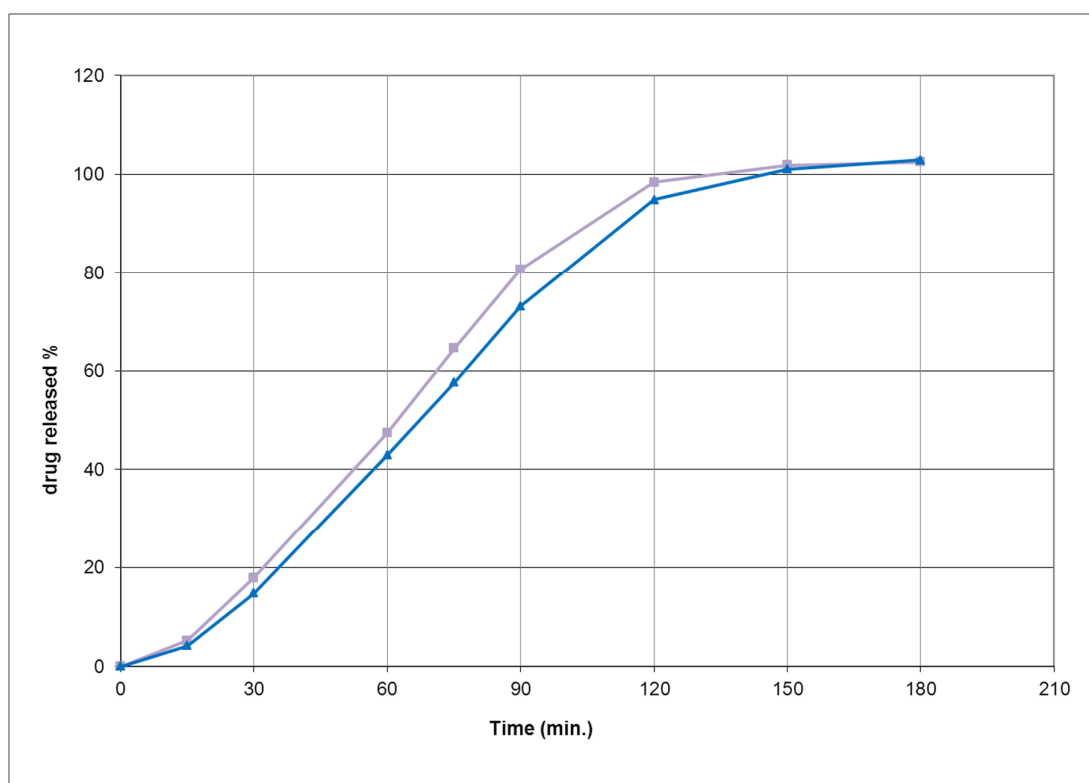


Fig. 5

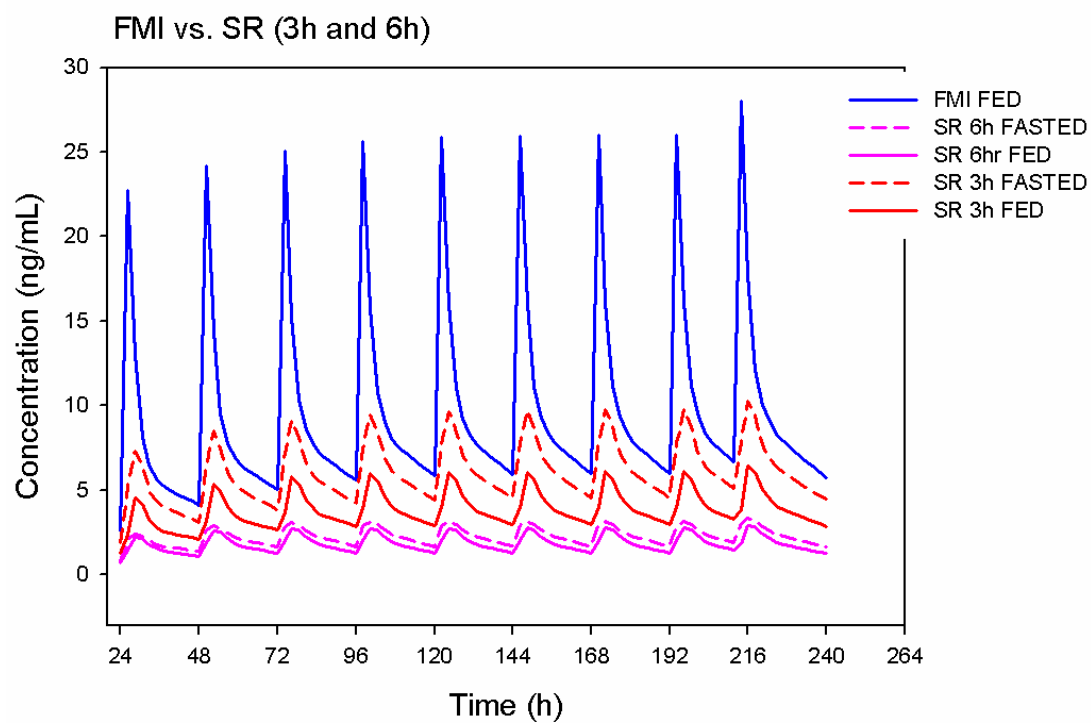


Fig. 6

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference 54308-WO-PCT	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/EP2012/069541	International filing date (<i>day/month/year</i>) 03/10/2012	(Earliest) Priority Date (<i>day/month/year</i>) 06/10/2011
Applicant NOVARTIS AG		

This international search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This international search report consists of a total of 3 sheets.

☒ It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the report

a. With regard to the **language**, the international search was carried out on the basis of:

- ☒ the international application in the language in which it was filed
- ☐ a translation of the international application into _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b))

b. ☐ This international search report has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43.6**bis**(a)).

c. ☐ With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, see Box No. I.

2. ☐ **Certain claims were found unsearchable** (See Box No. II)

3. ☐ **Unity of invention is lacking** (see Box No. III)

4. With regard to the **title**,

- ☐ the text is approved as submitted by the applicant
- ☒ the text has been established by this Authority to read as follows:

PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS COMPRISING 40-O- (2-HYDROXY) ETHYL-RAPAMYCIN

5. With regard to the **abstract**,

- ☒ the text is approved as submitted by the applicant
- ☐ the text has been established, according to Rule 38.2, by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority

6. With regard to the **drawings**,

- a. the figure of the **drawings** to be published with the abstract is Figure No. _____
- ☐ as suggested by the applicant
- ☐ as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure
- ☐ as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention
- b. ☒ none of the figures is to be published with the abstract

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2012/069541

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. A61K9/20 A61K9/50 A61K31/436 ADD.		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, MEDLINE, EMBASE		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2005/034916 A1 (NOVARTIS AG [CH]; NOVARTIS PHARMA GMBH [AT]; BECKER DIETER [DE]; BUERG) 21 April 2005 (2005-04-21) cited in the application page 2, line 8 - line 31 page 5, line 21 - line 22 page 6, line 26 - page 7, line 24 page 21; table 2 page 22 - page 23; examples 3,4 page 32, line 6 - line 21 page 32, line 6 - page 33, line 21 claims 1-18	1-34
X	WO 2010/056754 A2 (OF THE UNIVERSITY OF TEXAS SYS [US]; SHARP ZELTON DAVE [US]; STRONG JO) 20 May 2010 (2010-05-20) page 16, line 24 - page 20, line 11 claims	1-34
☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 3 December 2012		Date of mailing of the international search report 10/12/2012
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Muller, Sophie

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2012/069541

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2005034916	A1	21-04-2005	AR 045957 A1 16-11-2005
			AU 2004280078 A1 21-04-2005
			BR PI0414864 A 28-11-2006
			CA 2538099 A1 21-04-2005
			EP 1670437 A1 21-06-2006
			JP 2007507458 A 29-03-2007
			MX PA06003646 A 05-06-2006
			PE 07552005 A1 28-11-2005
			US 2007036857 A1 15-02-2007
			WO 2005034916 A1 21-04-2005
WO 2010056754	A2	20-05-2010	CA 2743491 A1 20-05-2010
			CN 102292078 A 21-12-2011
			EP 2365802 A2 21-09-2011
			US 2012064143 A1 15-03-2012
			WO 2010056754 A2 20-05-2010