

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 972 313**

51 Int. Cl.:

A61K 9/06 (2006.01)
A61K 9/14 (2006.01)
A61K 31/436 (2006.01)
A61P 17/00 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61K 47/10 (2007.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **09.02.2022 PCT/EP2022/053113**
 87 Fecha y número de publicación internacional: **10.11.2022 WO22233468**
 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.02.2022 E 22702492 (4)**
 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.12.2023 EP 4228598**

54 Título: **Formulación tópica que comprende sirolimus**

30 Prioridad:

05.05.2021 EP 21172232

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
12.06.2024

73 Titular/es:

**SODHA PHARMA CONSULTING GMBH (100.0%)
 Finkenstrasse 11
 4104 Oberwil, CH**

72 Inventor/es:

RAVINDRAKUMAR JIVAN, SODHA

74 Agente/Representante:

ANGOLOTI BENAVIDES, Joaquín

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 972 313 T3

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

DESCRIPCIÓN

Formulación tópica que comprende sirolimus

5 **Campo técnico**

La presente invención se refiere a una composición farmacéutica para administración tópica que comprende sirolimus, disolvente, espesante y éter de glicol. La invención se refiere, además, a la presente composición farmacéutica para su uso en el tratamiento de enfermedades de la piel o manifestaciones cutáneas de enfermedades, así como a un procedimiento de producción de la presente composición farmacéutica.

Sección de antecedentes

Se sabe que el sirolimus o la rapamicina se utilizan en el tratamiento de afecciones dermatológicas tales como tumores cutáneos benignos, sarcoma de Kaposi, enfermedades inflamatorias de la piel, malformaciones vasculares y manifestaciones cutáneas del complejo de esclerosis tuberosa (Leducq S. y col.: "A. *Topical use of mammalian target of rapamycin inhibitors in dermatology: A systematic review with meta-analysis*", J Am Acad Dermatol., marzo de 2019; 80(3), págs. 735-742). Además, los documentos US 2013/0317053 A1 y US 2020/000778 A1 proporcionan listas de enfermedades de la piel y manifestaciones cutáneas para cuyo tratamiento puede utilizarse sirolimus. Especialmente, el sirolimus puede utilizarse en el tratamiento de las manifestaciones cutáneas del complejo de esclerosis tuberosa.

El complejo de esclerosis tuberosa (CET) es una enfermedad genética autosómica dominante que provoca el crecimiento de tumores no cancerosos en el cerebro y en otros órganos vitales tales como los riñones, el corazón, el hígado, los ojos, los pulmones y la piel. El CET es causado por una mutación de uno cualquiera de dos genes, TSC1 y TSC2, que codifican las proteínas hamartina y tuberina, respectivamente. Estas proteínas actúan como supresores del crecimiento tumoral y, por tanto, como agentes reguladores de la proliferación y diferenciación celular. Una combinación de síntomas puede incluir convulsiones, discapacidad intelectual, retraso del desarrollo, problemas de conducta, anomalías cutáneas, enfermedades pulmonares y renales. Las manifestaciones cutáneas del complejo de esclerosis tuberosa (CET) pueden incluir máculas hipomelánicas, angiofibromas faciales, fibromas ungueales también conocidos como tumores de Koenen, placas cefálicas fibrosas, parches de piel de zapa, fosas del esmalte dental, fibromas intraorales, etc.

El sirolimus se ha utilizado en el tratamiento sistémico de pacientes con complejo de esclerosis tuberosa (CET) en un intento de tratar tumores cerebrales, renales y pulmonares de los pacientes. Además, la administración sistémica de sirolimus también se ha utilizado en el tratamiento de tumores cutáneos. Si bien el tamaño de los tumores cutáneos disminuía durante la administración sistémica de sirolimus, los tumores aumentaban de tamaño cuando se interrumpía la terapia sistémica. Por lo tanto, para tratar sistémicamente los tumores cutáneos, era necesario administrar sirolimus sistémicamente durante un largo periodo de tiempo. Sin embargo, un tratamiento sistémico tan prolongado con sirolimus es propenso a efectos secundarios desfavorables que se producen durante o después del tratamiento.

Además, se ha intentado tratar las manifestaciones cutáneas del complejo de esclerosis tuberosa (CET) con formulaciones tópicas que comprenden sirolimus. Es bien sabido que, para una absorción percutánea eficaz de un compuesto, el peso molecular del mismo debe ser preferiblemente inferior a 500 Dalton. Como el peso molecular del sirolimus es de 914 Dalton, la composición de una formulación farmacéutica tópica que comprende sirolimus es crucial para proporcionar una absorción percutánea suficiente. En el documento US 2013/0317053 A1 se proporcionan ensayos de absorción *in vitro* de composiciones acuosas de gel y pomada que comprenden del 0,2 % en peso al 1,0 % en peso de sirolimus, que indican de hecho una absorción y acumulación suficientes de sirolimus en la dermis y la epidermis. Además, estas composiciones también muestran un efecto terapéutico en el tratamiento del angiofibroma y el vitíligo y reducen la concentración del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) en el tejido tumoral de la piel. Sin embargo, estas composiciones se consideran mejorables con respecto a su estabilidad.

En el documento US 2020/000778 A1 se proponen, asimismo, varias composiciones y procedimientos para la administración tópica de inhibidores de mTOR. Las composiciones proporcionadas en dicho documento comprenden uno o más inhibidores de mTOR, uno o más disolventes, uno o más agentes gelificantes y uno o más antioxidantes. La cantidad típica de rapamicina (el inhibidor de mTOR del documento US 2020/000778) en las composiciones para administración tópica está en el intervalo de 1 % en peso a 4,59 % en peso con respecto al peso total de la composición. Sin embargo, también estas composiciones parecen ser mejorables con respecto a los efectos secundarios relacionados con una cantidad elevada de sirolimus.

El documento US 2020/316034 se refiere a composiciones y procedimientos para la administración tópica de inhibidores de mTOR. Por ejemplo, dicho documento describe una composición anhidra que incluye uno o más inhibidores de mTOR, uno o más disolventes, uno o más agentes gelificantes y uno o más antioxidantes. Además, el documento se refiere a procedimientos para tratar trastornos de la piel utilizando tales composiciones. El documento WO 2020/175131 A1 se refiere al tratamiento de anomalías vasculares (deformación vascular y tumor vascular)

5 mediante la aplicación transdérmica o transmucosa de al menos uno seleccionado del grupo que consiste en sirolimus y un derivado de sirolimus, en donde el derivado de sirolimus puede ser everolimus, temsirolimus, ridaforolimus, zotarolimus, etc. El documento WO 2020/184128 se refiere a un preparado externo de aplicación local que contiene al menos uno seleccionado del grupo que consiste en sirolimus y derivados de sirolimus, y éter de dietilenglicol. El preparado externo se describe como una formulación que permite la penetración de sirolimus o derivados de sirolimus en la epidermis, así como su acumulación en la dermis.

10 Normalmente, las manifestaciones cutáneas de pacientes con complejo de esclerosis tuberosa se someten a un tratamiento con composiciones farmacéuticas tópicas de sirolimus que se extiende durante un periodo de tiempo más largo. Por tanto, es beneficioso que el sirolimus permanezca estable en la composición farmacéutica, cuanto más tiempo mejor. La constitución (excipientes y sus respectivas cantidades) de la composición farmacéutica está intrínsecamente ligada a la estabilidad del sirolimus en la composición. Por lo tanto, puede conseguirse una estabilidad ventajosa del sirolimus mediante una selección apropiada de la composición farmacéutica.

15 Para lograr un efecto terapéutico adecuado, es esencial una permeabilidad y distribución apropiadas de sirolimus en las capas de la piel, y se sabe que la permeabilidad y distribución de sirolimus en las capas de la piel también están intrínsecamente ligadas a las propiedades viscosas de la composición farmacéutica. En la técnica, las composiciones farmacéuticas de sirolimus en vaselina se han utilizado en el tratamiento de enfermedades de la piel y manifestaciones cutáneas de enfermedades (Foster y col.: "*Topical 0.1% rapamycin for angiofibromas in paediatric patients with tuberous patients with tuberous sclerosis: a pilot study of four patients*", Australas J Dermatol 2012; 53(1), págs. 52-56). Sin embargo, parece que es necesario mejorar la permeabilidad y las distribución del sirolimus en las capas de la piel en dichas composiciones de vaselina.

Objetos de la invención

25 Es un objeto de la presente invención superar los inconvenientes del estado de la técnica. Entre otros, es un objeto de la presente invención proporcionar una composición farmacéutica para administración tópica que comprenda sirolimus y que pueda utilizarse para el tratamiento de enfermedades de la piel o manifestaciones cutáneas de enfermedades tales como manifestaciones cutáneas del complejo de esclerosis tuberosa (CET).

30 Es un objeto de la presente invención proporcionar una composición farmacéutica que comprenda sirolimus y que pueda utilizarse en un tratamiento a largo plazo sin efectos secundarios sistémicos o con efectos secundarios sistémicos significativamente reducidos relacionados con el uso de sirolimus.

35 Es un objeto de la presente invención proporcionar una composición farmacéutica que comprenda sirolimus en la que dicha composición garantice la deposición de cantidades terapéuticas adecuadas de sirolimus en las capas de la piel afectadas, tales como la epidermis y la dermis y/o impida la entrada de cantidades demasiado elevadas de sirolimus en el flujo sanguíneo sistémico. En otras palabras, es un objeto de la presente invención proporcionar una composición farmacéutica que comprenda sirolimus para lograr una distribución ventajosa en estado estacionario de sirolimus en las capas de la piel afectadas y conseguir así un efecto terapéutico con una cantidad ventajosamente baja de sirolimus aplicado.

45 Además, es un objeto proporcionar una composición farmacéutica que comprenda sirolimus con una permeabilidad que permita que una cantidad adecuada del contenido de sirolimus penetre en las capas de la piel. En particular, una cantidad suficiente debe penetrar en la(s) capa(s) de la piel, pero debe impedirse que cantidades demasiado elevadas de sirolimus penetren a través de la(s) capa(s) de la piel.

50 Asimismo, es un objeto proporcionar una composición farmacéutica que comprenda sirolimus y que permita la reducción del número de aplicaciones sin influir negativamente en el efecto terapéutico para lograr un cumplimiento ventajoso por parte del paciente.

Es un objeto de la presente invención proporcionar una composición farmacéutica para administración tópica que comprenda sirolimus con estabilidad ventajosa.

55 Es un objeto de la presente invención proporcionar un procedimiento para producir una composición farmacéutica para administración tópica que comprenda sirolimus.

60 La presente invención resuelve inesperadamente al menos uno de los objetos anteriores mediante una nueva composición farmacéutica para administración tópica que comprende sirolimus, disolvente, espesante y éter de glicol según las presentes reivindicaciones.

65 Así, la presente invención tiene por objeto una nueva composición farmacéutica adecuada para administración tópica que comprende sirolimus a), disolvente b), espesante c) y éter de glicol d), en donde el contenido de espesante c) está comprendido entre 0,05 y 10,0 % en peso con respecto al peso total de la composición, en donde el contenido de éter de glicol d) está comprendido entre 0,05 y 10,0 % en peso con respecto al peso total de la composición, y en donde el espesante c) comprende copolímero de acrilamida/acriloldimetiltaurato de sodio.

En una realización de la invención, el contenido de sirolimus a) está comprendido entre 0,05 y 5,0 % en peso con respecto al peso total de la composición.

5 En otra realización de la invención, el disolvente b) comprende propilenglicol y glicerina.

En otra realización de la invención, el éter de glicol d) es éter etílico de dietilenglicol.

En otra realización de la invención, la composición farmacéutica comprende, además, un antioxidante e).

10 En otra realización de la invención, el contenido de antioxidante e) está comprendido entre 0,005 y 0,2 % en peso con respecto al peso total de la composición.

En otra realización de la invención, el antioxidante e) es galato de propilo.

15 En otra realización de la invención, la composición farmacéutica es estable entre 2 °C y 8 °C durante 1 año.

Un objeto adicional de la invención es la presente composición para su uso en el tratamiento de enfermedades de la piel o manifestaciones cutáneas de enfermedades, preferiblemente enfermedades de la piel o manifestaciones cutáneas de enfermedades tales como genodermatosis, manifestaciones cutáneas resultantes de afecciones vasculares, tumores cutáneos malignos y benignos, manifestaciones cutáneas de afecciones autoinmunes/inflamatorias, manifestaciones cutáneas de infección e infestación, manifestaciones cutáneas de causas diversas y/o manifestaciones cutáneas del complejo de esclerosis tuberosa (CET).

20 En una realización de la invención, las manifestaciones cutáneas del complejo de esclerosis tuberosa (CET) comprenden angiofibromas faciales, máculas hipomelánicas, fibromas ungueales, placas cefálicas fibrosas y/o parches de piel de zapa.

En otra realización de la invención, el esquema de dosificación es dos veces al día, una vez al día, cada dos días y/o una vez a la semana.

Otro objeto de la presente invención es un procedimiento de producción de una composición farmacéutica de la invención y sus realizaciones, en donde el procedimiento comprende las etapas de (i) proporcionar sirolimus a) y (ii) formar la presente composición.

35 **Descripción detallada**

La presente composición farmacéutica es adecuada para administración tópica. De acuerdo con la presente solicitud, administración tópica significa la aplicación a superficies corporales tales como la piel o las membranas mucosas para tratar dolencias a través de una amplia gama de clases que incluyen cremas, espumas, geles, lociones y pomadas. Muchas administraciones tópicas son epicutáneas, lo que significa que se aplican directamente sobre la piel. Las administraciones tópicas también pueden ser inhalatorias, como las administraciones para el asma, o aplicarse a la superficie de tejidos además de la piel, como gotas para los ojos aplicadas a la conjuntiva, gotas para los oídos depositadas en el oído o fármacos aplicados sobre la superficie dental. En la presente solicitud, administración tópica se refiere preferiblemente a la aplicación sobre la piel.

En algunas realizaciones, la composición farmacéutica para administración tópica es una crema, una espuma, un gel, una loción, una pomada, una pasta, un polvo, una loción de agitar, una cinta, una tintura, una solución tópica o una parche transdérmico. Preferiblemente, en algunas realizaciones, la composición farmacéutica es una crema, una espuma, un gel, una loción o una pomada. Más preferiblemente, en algunas realizaciones, la composición farmacéutica es una crema o un gel. En particular, la composición farmacéutica es un gel.

Se entiende por un gel una red coloidal no fluida o una red polimérica que se expande en todo su volumen por un fluido. Ejemplos de geles son hidrogeles, organogeles y xerogeles.

Una crema es una composición semisólida basada en una emulsión de aceite y agua. Ejemplos de cremas son las cremas de aceite en agua (O/W), que se componen de pequeñas gotas de aceite dispersas en una fase acuosa continua, y las cremas de agua en aceite (W/O), que se componen de pequeñas gotas de agua dispersas en una fase oleosa continua.

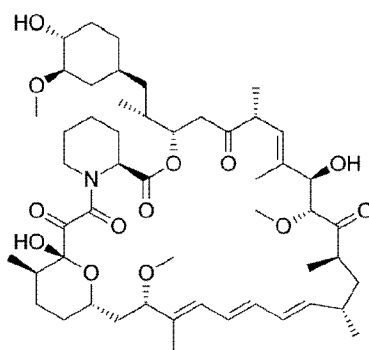
En la presente composición farmacéutica se utiliza sirolimus como compuesto a).

El sirolimus es una lactona macrocíclica natural producida por la bacteria *Streptomyces hygroscopicus*, con propiedades inmunosupresoras. En las células, el sirolimus se une a la proteína de unión a inmunofilina FK-12 (FKBP-12) para generar un complejo inmunosupresor que se une e inhibe la activación de la diana de la rapamicina en mamíferos (mTOR), una quinasa reguladora clave. El resultado es la inhibición de la activación y proliferación de

los linfocitos T que se produce en respuesta a la estimulación antigénica y de citoquinas (IL-2, IL-4 e IL-15) y la inhibición de la producción de anticuerpos. Además, el sirolimus es un fármaco antibiótico antimicótico.

La fórmula molecular del sirolimus es $C_{51}H_{79}NO_{13}$ y su nombre IUPAC es (1R,9S,12S,15R,16E,18R,19R,21R,23S,24E,26E,28E,30S,32S,35R)-1,18-dihidroxi-12-[(2R)-1-[(1S,3R,4R)-4-hidroxi-3-metoxiciclohexil]propan-2-il]-19,30-dimetoxi-15,17,21,23,29,35-hexametil-11,36-dioxa-4-azatriciclo[30.3.1.04,9]hexatriaconta-16,24,26,28-tetraeno-2,3,10,14,20-pentona.

La fórmula estructural del sirolimus está representada por la Fórmula 1.



Fórmula 1

Según la presente invención, el sirolimus también puede comprender enantiómeros, hidratos, solvatos y polimorfos del mismo.

En una realización, el sirolimus está presente en forma amorfa.

En una realización alternativa, el sirolimus está presente en forma cristalina.

Una forma amorfa es una forma sólida que tiene un orden de corto alcance, pero carece de un orden de largo alcance. Por otro lado, una forma cristalina es una forma sólida cuyos constituyentes están dispuestos según un orden de largo alcance en una red cristalina que se extiende en todas las direcciones.

En una realización, la composición farmacéutica comprende sirolimus como único agente activo.

En una realización alternativa, la composición farmacéutica comprende sirolimus y al menos otro agente activo.

En una realización, el contenido de sirolimus a) en la composición farmacéutica está comprendido entre 0,05 y 5,0 % en peso, preferiblemente entre 0,1 y 2,0 % en peso, más preferiblemente entre 0,2 y 1,0 % en peso, incluso más preferiblemente entre 0,25 y 0,75 % en peso, en particular es de aproximadamente 0,4 % en peso, con respecto al peso total de la composición.

En otra realización, el contenido de sirolimus a) en la composición farmacéutica es de aproximadamente 0,05 % en peso, aproximadamente 0,10 % en peso, aproximadamente 0,15 % en peso, aproximadamente 0,20 % en peso, aproximadamente 0,25 % en peso, aproximadamente 0,30 % en peso, aproximadamente 0,35 % en peso, aproximadamente 0,40 % en peso, aproximadamente 0,45 % en peso, aproximadamente 0,50 % en peso, aproximadamente 0,55 % en peso, aproximadamente 0,60 % en peso, aproximadamente 0,65 % en peso, aproximadamente 0,70 % en peso, aproximadamente 0,75 % en peso, aproximadamente 0,80 % en peso, aproximadamente 0,85 % en peso, aproximadamente 0,90 % en peso, aproximadamente 0,95 % en peso o 1,00 % en peso con respecto al peso total de la composición.

El componente b) de la composición farmacéutica es un disolvente. De acuerdo la presente solicitud, un disolvente es una sustancia líquida a 23 °C y 101.325 kPa que disuelve un soluto. De acuerdo la solicitud, el disolvente puede comprender más de un disolvente.

Ejemplos de disolventes b) adecuados incluyen, entre otros, agua, dimetilsulfóxido (DMSO), alcoholes tales como etanol, isopropanol, butanol, alcohol bencílico, etilenglicol, propilenglicol, butanodiolos e isómeros de los mismos, glicerina, amidas tales como N-metil-2-pirrolidona, dimetilacetamida y dimetilformamida (DMF), ésteres tales como triacetato de glicerina, adipato de diisopropilo y oleato de etilo, éteres cíclicos tales como tetrahidrofurano (THF), dioxano y dimetilisorbida, y mezclas de los mismos.

En una realización preferida, el disolvente b) puede ser agua, alcohol o mezclas de los mismos. Preferiblemente, el alcohol es un alcohol con 1 a 5 grupos hidroxilo, más preferiblemente un alcohol con 2 o 3 grupos hidroxilo. En

ES 2 972 313 T3

particular, el disolvente b) puede comprender agua, etanol, propilenglicol, glicerina o mezclas de los mismos, especialmente el disolvente b) comprende una mezcla de propilenglicol y glicerina.

En una realización preferida el disolvente b) no contiene éter de glicol d).

En una realización, el contenido de disolvente b) en la composición farmacéutica está comprendido entre 75,0 y 98,5 % en peso, preferiblemente entre 85,0 y 98,0 % en peso, más preferiblemente entre 92,0 y 97,5 % en peso, especialmente entre 94,5 y 96,5 % en peso, en particular es de aproximadamente 95,6 % en peso, con respecto al peso total de la composición.

En otra realización, el contenido de disolvente b) en la composición farmacéutica es de aproximadamente 75,0 % en peso, aproximadamente 85,0 % en peso, aproximadamente 90,0 % en peso, aproximadamente 91,5 % en peso, aproximadamente 92,5 % en peso, aproximadamente 93,5 % en peso, aproximadamente 94,5 % en peso, aproximadamente 95,6 % en peso, aproximadamente 96,5 % en peso, aproximadamente 97,5 % en peso o aproximadamente 98,5 % en peso con respecto al peso total de la composición.

En otra realización, el disolvente b) es una mezcla de propilenglicol y glicerina en una proporción de entre 20:1 y 1:2, más preferiblemente entre 10:1 y 2:1, especialmente entre 7:1 y 3:1, en particular, de aproximadamente 5:1.

En otra realización, el disolvente b) es una mezcla de propilenglicol y glicerina en una proporción de aproximadamente 10:1, aproximadamente 9:1, aproximadamente 8:1, aproximadamente 7:1, aproximadamente 6:1, aproximadamente 5:1, aproximadamente 4:1, aproximadamente 3:1, aproximadamente 2:1 o aproximadamente 1:1.

El compuesto c) en la presente composición farmacéutica es un espesante.

Un espesante c) es una sustancia que puede aumentar la viscosidad de un líquido sin modificar sustancialmente sus otras propiedades. De acuerdo con la solicitud, el espesante puede comprender más de un espesante.

Ejemplos de espesantes c) adecuados incluyen, entre otros, ácido alginico, bentonita, carbómero, carboximetilcelulosa Ca, carboximetilcelulosa Na, etilcelulosa, gelatina, hidroxietilcelulosa (HEC), hidroxietilmetilcelulosa (HEMC), hidroxipropilcelulosa (HPC), behenato de glicerilo, monooleato de glicerilo, silicato de magnesio, silicato de aluminio, metilcelulosa, poloxámero, carbómero, óxido de polietileno, alcohol polivinílico, povidona, alginato de propilenglicol, alginato de sodio, ácido poliacrílico, poli(acrilamida), copolímero de acrilamida/acriloidimetiltaurato de sodio, monolaurato de polioxietilen-(20)-sorbitán (polisorbato 20), monopalmítico de polioxietilen-(20)-sorbitán (polisorbato 40), monoestearato de polioxietilen-(20)-sorbitán (polisorbato 60) y monooleato de polioxietilen-(20)-sorbitán (polisorbato 80) y mezclas de los mismos.

Preferiblemente, en algunas realizaciones, el espesante c) incluye etilcelulosa, gelatina, hidroxietilcelulosa (HEC), hidroxietilmetilcelulosa (HEMC), hidroxipropilcelulosa (HPC), metilcelulosa, alginato de propilenglicol, alginato de sodio, ácido poliacrílico, poli(acrilamida), copolímero de acrilamida/acriloidimetiltaurato de sodio, monolaurato de polioxietilen-(20)-sorbitán (polisorbato 20), monopalmítico de polioxietilen-(20)-sorbitán (polisorbato 40), monoestearato de polioxietilen-(20)-sorbitán (polisorbato 60), monooleato de polioxietilen-(20)-sorbitán (polisorbato 80) y mezclas de los mismos.

En una realización preferida, el espesante c) comprende copolímero de acrilamida/ acriloidimetiltaurato de sodio.

En una realización preferida alternativa, el espesante c) comprende monooleato de polioxietilen-(20)-sorbitán (polisorbato 80).

En una realización particularmente preferida, el espesante c) contiene copolímero de acrilamida/ acriloidimetiltaurato de sodio y monooleato de polioxietilen-(20)-sorbitán (polisorbato 80). Preferiblemente, la relación entre el copolímero de acrilamida/acriloidimetiltaurato de sodio y el monooleato de polioxietilen-(20)-sorbitán (polisorbato 80) está comprendida entre 50:50 y 99:1, preferiblemente entre 75:25 y 98:2, más preferiblemente entre 85:15 y 97:3, incluso más preferiblemente entre 90:10 y 95:5.

El contenido de espesante c) en la composición farmacéutica está comprendido entre 0,05 y 10,0 % en peso, preferiblemente entre 1,0 y 5,0 % en peso, más preferiblemente entre 1,5 y 4,5 % en peso, especialmente entre 2,0 y 4,0 % en peso, en particular es de aproximadamente 3,0 % en peso con respecto al peso total de la composición.

En otra realización, el contenido de espesante c) en la composición farmacéutica es de aproximadamente 0,5 % en peso, aproximadamente 1,0 % en peso, aproximadamente 1,5 % en peso, aproximadamente 2,0 % en peso, aproximadamente 2,5 % en peso, aproximadamente 3,0 % en peso, 3,5 % en peso, 4,0 % en peso, 4,5 % en peso, 5,0 % en peso o 5,5 % en peso con respecto al peso total de la composición.

El compuesto d) en la presente composición farmacéutica es éter de glicol. De acuerdo con la solicitud, el éter de glicol puede contener más de un éter de glicol.

- 5 Ejemplos de éteres de glicol d) adecuados incluyen, entre otros, éter monometílico de etilenglicol, éter monoetílico de etilenglicol, éter monopropílico de etilenglicol, éter monoisopropílico de etilenglicol, éter monobutílico de etilenglicol, éter monofenílico de etilenglicol, éter monobencílico de etilenglicol, éter metílico de propilenglicol, éter monometílico de dietilenglicol, éter monoetílico de dietilenglicol, éter mono-n-butílico de dietilenglicol, éter metílico de dipropilenglicol, éter dimetílico de etilenglicol, éter dietílico de etilenglicol, éter dibutílico de etilenglicol, acetato de éter metílico de etilenglicol, acetato de éter monoetílico de etilenglicol, acetato de éter monobutílico de etilenglicol, acetato de éter metílico de propilenglicol y mezclas de los mismos.
- 10 Preferiblemente, el éter de glicol d) incluye éter monometílico de etilenglicol, éter monoetílico de etilenglicol, éter monopropílico de etilenglicol, éter monoisopropílico de etilenglicol, éter monobutílico de etilenglicol, éter monometílico de dietilenglicol, éter monoetílico de dietilenglicol, éter mono-n butílico de dietilenglicol y mezclas de los mismos.
- 15 En una realización particular, el éter de glicol d) es éter monoetílico de dietilenglicol.
- 20 El contenido de éter de glicol d) en la composición farmacéutica está comprendido entre 0,05 y 10,0 % en peso, preferiblemente entre 0,5 y 5,0 % en peso, más preferiblemente entre 1,5 y 4,5 % en peso, especialmente entre 2,0 y 4,0 % en peso, en particular es de aproximadamente 3,0 % en peso con respecto al peso total de la composición.
- 25 En otra realización, el contenido de éter de glicol d) en la composición farmacéutica es de aproximadamente 0,5 % en peso, aproximadamente 1,0 % en peso, aproximadamente 1,5 % en peso, aproximadamente 2,0 % en peso, aproximadamente 2,5 % en peso, aproximadamente 3,0 % en peso, aproximadamente 3,5 % en peso, aproximadamente 4,0 % en peso, aproximadamente 4,5 % en peso, aproximadamente 5,0 % en peso o aproximadamente 5,5 % en peso con respecto al peso total de la composición.
- 30 En una realización, la composición farmacéutica puede comprender, además, el antioxidante e).
- 35 Los antioxidantes son sustancias que inhiben la oxidación de los demás compuestos de la composición, impidiendo así su degradación y aumentando la estabilidad de la composición.
- 40 Ejemplos de antioxidantes e) adecuados incluyen, entre otros, ácido ascórbico, palmitato de ascorbilo, ácido hipofosforoso, vitamina E y sus derivados, α -tocoferol, ψ -tocoferol, δ -tocoferol, galato de octilo, galato de dodecilo, butilhidroxianisol (BHA), butilhidroxitolueno (BHT), succinato de D- α -tocoferol polietilenglicol 1000, metabisulfito de potasio, bisulfito de sodio, sulfoxilato de formaldehído de sodio, metabisulfito de sodio, sulfito de sodio, tiosulfato de sodio, dióxido de azufre, galato de propilo (PG) y mezclas de los mismos.
- 45 En una realización preferida, el antioxidante e) incluye derivados del ácido ascórbico, tales como ácido ascórbico y palmitato de ascorbilo y derivados del ácido gálico, por ejemplo, galato de octilo, galato de dodecilo, galato de propilo (PG) y mezclas de los mismos. Aún más preferiblemente, el antioxidante e) incluye derivados del ácido gálico.
- 50 Especialmente, el antioxidante e) incluye galato de octilo, galato de dodecilo, galato de propilo (PG) y mezclas de los mismos. En particular, el antioxidante e) es galato de propilo (PG).
- 55 En una realización, el contenido de antioxidante e) en la composición farmacéutica está comprendido entre 0,01 y 0,50 % en peso, preferiblemente entre 0,01 y 0,20 % en peso, más preferiblemente entre 0,02 y 0,10 % en peso, especialmente entre 0,03 y 0,07 % en peso, en particular es de aproximadamente 0,04 % en peso con respecto al peso total de la composición.
- 60 En otra realización, el contenido de antioxidante e) en la composición farmacéutica es de aproximadamente 0,01 % en peso, aproximadamente 0,02 % en peso, aproximadamente 0,03 % en peso, aproximadamente 0,04 % en peso, aproximadamente 0,05 % en peso, aproximadamente 0,06 % en peso, aproximadamente 0,07 % en peso, aproximadamente 0,08 % en peso, aproximadamente 0,09 % en peso o aproximadamente 0,10 % en peso con respecto al peso total de la composición.
- 65 En otra realización, la composición farmacéutica es estable durante 4 semanas a una temperatura de aproximadamente 25 °C y una humedad relativa de aproximadamente 60 % HR. De manera alternativa, preferiblemente, la composición farmacéutica es estable durante 12 semanas a una temperatura de aproximadamente 25 °C y una humedad relativa de aproximadamente 60 % HR. De manera alternativa, preferiblemente, la composición farmacéutica es estable durante 6 meses a una temperatura de aproximadamente 25 °C y una humedad relativa de aproximadamente 60 % HR. De manera alternativa, preferiblemente, la composición farmacéutica es estable durante 9 meses a una temperatura de aproximadamente 25 °C y una humedad relativa de aproximadamente 60 % HR. De manera alternativa, preferiblemente, la composición farmacéutica es estable durante 1 año a una temperatura de aproximadamente 25 °C y una humedad relativa de aproximadamente 60 % HR.

De manera alternativa, preferiblemente, la composición farmacéutica es estable durante 6 meses cuando se almacena a una temperatura de 2 °C a 8 °C. De manera alternativa, preferiblemente, la composición farmacéutica es estable durante 1 año cuando se almacena a una temperatura de 2 °C a 8 °C. De manera alternativa, preferiblemente, la composición farmacéutica es estable durante 18 meses cuando se almacena a una temperatura de 2 °C a 8 °C. De manera alternativa, preferiblemente, la composición farmacéutica es estable durante 3 años cuando se almacena a una temperatura de 2 °C a 8 °C. El almacenamiento a una temperatura de 2 °C a 8 °C puede realizarse, por ejemplo, en un frigorífico.

La composición farmacéutica es estable si el contenido de sirolimus no degradado es superior al 90,0 % p/p, preferiblemente superior al 92,0 % p/p, más preferiblemente superior al 93,5 % p/p, incluso más preferiblemente superior al 95,0 % p/p, incluso más preferiblemente superior al 97 % p/p, incluso más preferiblemente superior al 99,0 % p/p de la cantidad total de sirolimus. Dicho de otro modo, la composición farmacéutica es estable si el contenido de productos de degradación de sirolimus es inferior o igual al 10 % p/p, preferiblemente inferior o igual al 8 % p/p, más preferiblemente inferior o igual al 6,5 % p/p, incluso más preferiblemente inferior o igual al 5 % p/p, incluso más preferiblemente inferior o igual al 3 % p/p, incluso más preferiblemente inferior o igual a 1 % p/p de la cantidad total de sirolimus. El contenido de sirolimus se mide con el procedimiento analítico 1 tal como se describe en la sección experimental.

Además, la permeabilidad y distribución del sirolimus en las capas de la piel están intrínsecamente ligadas a las propiedades viscosas de la composición farmacéutica. Por tanto, la viscosidad es una cualidad crítica de la composición farmacéutica para la indicación de las propiedades de permeabilidad del sirolimus en la composición.

En una realización, la composición farmacéutica tiene una viscosidad comprendida entre 1 mPas y 250.000 mPas, preferiblemente entre 10.000 mPas y 150.000 mPas, más preferiblemente entre 20.000 mPas y 120.000 mPas, incluso más preferiblemente entre 30.000 mPas y 90.000 mPas, incluso más preferiblemente entre 40.000 mPas y 80.000 mPas, especialmente entre 60.000 mPas y 75.000 mPas, en particular 70.000 mPas.

La viscosidad y el par de la composición farmacéutica pueden medirse tal como se describe en la sección experimental.

En una realización preferida, la composición comprende:

- a) entre 0,05 y 5,0 % en peso, preferiblemente entre 0,1 y 2,0 % en peso, especialmente entre 0,25 y 0,75 % en peso, en particular aproximadamente 0,4 % en peso, de sirolimus con respecto al peso total de la composición,
- b) entre 75,0 y 98,5 % en peso, más preferiblemente entre 92,0 y 97,5 % en peso, especialmente entre 94,5 y 96,5 % en peso, en particular aproximadamente 95,6 % en peso, de disolvente b) con respecto al peso total de la composición,
- c) entre 0,05 y 10,0 % en peso, preferiblemente entre 1,0 y 5,0 % en peso, especialmente entre 2,0 y 4,0 % en peso, en particular aproximadamente 3,0 % en peso, de espesante c) con respecto al peso total de la composición; y
- d) entre 0,05 y 10,0 % en peso, preferiblemente entre 1,5 y 4,5 % en peso, especialmente entre 2,0 y 4,0 % en peso, en particular aproximadamente 3,0 % en peso, de éter de glicol d) con respecto al peso total de la composición.

En una realización preferida, la composición comprende:

- a) entre 0,05 y 5,0 % en peso, preferiblemente entre 0,1 y 2,0 % en peso, especialmente entre 0,25 y 0,75 % en peso, en particular aproximadamente 0,4 % en peso, de sirolimus con respecto al peso total de la composición,
- b) entre 75,0 y 98,0 % en peso, más preferiblemente entre 92,0 y 97,5 % en peso, especialmente entre 94,5 y 96,5 % en peso, en particular aproximadamente 95,6 % en peso, de disolvente b) con respecto al peso total de la composición,
- c) entre 0,05 y 10,0 % en peso, preferiblemente entre 1,0 y 5,0 % en peso, especialmente entre 2,0 y 4,0 % en peso, en particular aproximadamente 3,0 % en peso, de espesante c) con respecto al peso total de la composición,
- d) entre 0,05 y 10,0 % en peso, preferiblemente entre 1,5 y 4,5 % en peso, especialmente entre 2,0 y 4,0 % en peso, en particular aproximadamente 3,0 % en peso, de éter de glicol d) con respecto al peso total de la composición, y
- e) entre 0,01 y 0,50 % en peso, preferiblemente entre 0,02 y 0,10 % en peso, especialmente entre 0,03 y 0,07 %

en peso, en particular aproximadamente 0,04 % en peso, de antioxidante e) con respecto al peso total de la composición.

En una realización más preferida, la composición comprende:

a) entre 0,05 y 5,0 % en peso, preferiblemente entre 0,1 y 2,0 % en peso, especialmente entre 0,25 y 0,75 % en peso, en particular aproximadamente 0,4 % en peso, de sirolimus con respecto al peso total de la composición,

b) entre 75,0 y 98,5 % en peso, más preferiblemente entre 92,0 y 97,5 % en peso, especialmente entre 94,5 y 96,5 % en peso, en particular aproximadamente 95,6 % en peso, de disolvente b) con respecto al peso total de la composición,

c) entre 0,05 y 10,0 % en peso, preferiblemente entre 1,0 y 5,0 % en peso, especialmente entre 2,0 y 4,0 % en peso, en particular aproximadamente 3,0 % en peso, de espesante c) con respecto al peso total de la composición, y

d) entre 0,05 y 10,0 % en peso, preferiblemente entre 1,5 y 4,5 % en peso, especialmente entre 2,0 y 4,0 % en peso, en particular aproximadamente 3,0 % en peso, de éter de glicol d) con respecto al peso total de la composición,

en donde el disolvente b) es una mezcla de propilenglicol y glicerina, preferiblemente en una proporción comprendida entre 7:1 y 3:1, en particular de aproximadamente 5:1, en donde el espesante c) es una mezcla de copolímero de acrilamida/acriloidimetiltaurato de sodio y monooleato de polioxietilen-(20)-sorbitán (polisorbato 80) preferiblemente en una proporción comprendida entre 85:15 y 97:3, en particular en una proporción comprendida entre 90:10 y 95:5, y en donde el éter de glicol d) es éter monoetílico de dietilenglicol.

En una realización aún más preferida la composición comprende:

a) entre 0,05 y 5,0 % en peso, preferiblemente entre 0,1 y 2,0 % en peso, especialmente entre 0,25 y 0,75 % en peso, en particular aproximadamente 0,4 % en peso, de sirolimus con respecto al peso total de la composición,

b) entre 75,0 y 98,0 % en peso, más preferiblemente entre 92,0 y 97,5 % en peso, especialmente entre 94,5 y 96,5 % en peso, en particular aproximadamente 95,6 % en peso, de disolvente b) con respecto al peso total de la composición,

c) entre 0,05 y 10, 0% en peso, preferiblemente entre 1,0 y 5,0 % en peso, especialmente entre 2,0 y 4,0 % en peso, en particular aproximadamente 3,0 % en peso, de espesante c) con respecto al peso total de la composición

d) entre 0,05 y 10,0 % en peso, preferiblemente entre 1,5 y 4,5 % en peso, especialmente entre 2,0 y 4,0 % en peso, en particular aproximadamente 3,0 % en peso, de éter de glicol d) con respecto al peso total de la composición, y

e) entre 0,01 y 0,50 % en peso, preferiblemente entre 0,02 y 0,10 % en peso, especialmente entre 0,02 y 0,07 % en peso, en particular aproximadamente 0,04 % en peso, de antioxidante e) con respecto al peso total de la composición,

en donde el disolvente b) es una mezcla de propilenglicol y glicerina en una proporción comprendida entre 7:1 y 3:1, en particular de aproximadamente 5:1, en donde el espesante c) es una mezcla de copolímero de acrilamida/acriloidimetiltaurato de sodio y monooleato de polioxietilen-(20)-sorbitán (polisorbato 80) preferiblemente en una proporción comprendida entre 85:15 y 97:3, en particular en una proporción comprendida entre 90:10 y 95:5, en donde el éter de glicol d) es éter monoetílico de dietilenglicol, y en donde el antioxidante e) es galato de propilo.

Otro objeto de la invención es la presente composición para su uso en el tratamiento de enfermedades de la piel y/o manifestaciones cutáneas de enfermedades.

En una realización, las enfermedades de la piel o manifestaciones cutáneas de enfermedades incluyen genodermatosis, manifestaciones cutáneas resultantes de afecciones vasculares, tumores cutáneos malignos y benignos, manifestaciones cutáneas de afecciones autoinmunes/inflamatorias, manifestaciones cutáneas de infección e infestación, otras diversas afecciones de la piel y/o manifestaciones cutáneas del complejo de esclerosis tuberosa (CET).

La genodermatosis es una enfermedad de la piel hereditaria con tres modos hereditarios que incluyen herencia de un solo gen, herencia de múltiples genes y herencia cromosómica. La genodermatosis incluye neurofibromatosis tipo I, síndrome de Muir-Torre, síndrome de Proteus, síndrome de Brooke-Speigler, síndromes de poliposis hamartomatosa tales como síndrome de Peutz-Jeghers, síndrome de poliposis juvenil y síndromes de tumores

- hamartomatosos PTEN que comprenden, por ejemplo, la enfermedad de Cowden, el síndrome similar a Proteus y el síndrome Bannayan-Riley-Ruvalcaba, la paquioniquia congénita, los fibromas discoides múltiples familiares, el síndrome de Birt-Hogg-Dubé, incluidos los fibrofoliomas, tricoepiteliomas familiares múltiples, hiperqueratosis lenticular persistente, hiperqueratosis acral focal, queratosis liquenoide, Conradi-Eltinermann, ictiosis epidermolítica, eritroqueratodermia variabilis, ictiosis hystrix, síndrome KID, síndrome de Netherton, síndrome de Olmsted, enfermedad de Refsum, síndrome de Sjogren-Larsson, enfermedad de Hailey-Hailey, síndromes de sobrecrecimiento, xeroderma pigmentoso, queratodermia palmoplantar epidermolítica y/o epidermolisis ampollosa simple.
- Las manifestaciones cutáneas resultantes de afecciones vasculares pueden incluir manchas en vino de Oporto tales como el síndrome de Sturge-Weber, síndrome del nevus gomoso azul (*blue rubber bleb nevus*), hemangioma infantil tal como el síndrome PHACE, hemangioendelioma kaposiforme tal como el fenómeno de Kasabach-Merritt, malformación linfática cutánea, linfangioma quístico, linfangioma cavernoso, malformaciones linfáticas microquísticas difusas, malformación venosa, hemangioma, hemangioendeliomas refractarios en el síndrome de Maffucci, telangiectasias esenciales, angiomas en cereza y/o anomalías vasculares tales como anomalías vasculares complicadas.
- Los tumores cutáneos malignos y benignos comprenden síndrome del nevo basocelular, sarcoma de Kaposi, linfomas cutáneos de células T, enfermedad de Castleman cutánea, dermatofibrosarcoma protruberante, Paget extramamario, carcinoma de células basales, carcinoma de células escamosas, melanoma, carcinoma de células de Merkel, Paget extramamario, queratosis actínica, queratosis pilar, nevos epidérmicos, hiperqueratosis folicular, lentigos, nevo araña, queratosis seborreica, nevo sebáceo y/o nevo epidérmico.
- Las manifestaciones cutáneas de afecciones autoinmunes/inflamatorias incluyen psoriasis crónica en placas, liquen plano, liquen escleroso, liquen plano erosivo oral y plantar, esclerosis sistémica, enfermedad cutánea aguda de injerto contra huésped, enfermedad cutánea crónica de injerto contra huésped, enfermedad oral de injerto contra huésped, enfermedad esclerodermatosa de injerto contra huésped, dermatitis de contacto, dermatitis medicamentosa, dermatitis alérgica, eccema dishidrótico, eritema multiforme, urticaria, paniculitis, penfigoide, pénfigo, vitiligo, sarcoidosis cutánea, lupus, granulomas piógenos, queilitis granulomatosa y papilomatosis confluyente y/o reticulada.
- Las manifestaciones cutáneas de infección e infestación incluyen acné, carbunculosis, celulitis, furunculosis, ectima, erisipela, impétigo, vaginosis bacteriana, pie de atleta, dermatofitosis, candidiasis, onicomicosis, tinea alba, tinea pedis, tinea unguium, tinea manuum, tinea cruris, tinea corporis, tinea capitis, tinea faciei, tinea barbae, tinea imbricata, tinea nigra, tinea versicolor, tinea incognito, balanitis, candidiasis vaginal, paroniquia, verrugas, verrugas genitales, herpes, nódulos de los ordeñadores, molusco contagioso, tricomoniasis, filariasis, larva migrans cutánea, picaduras de insectos, miasis, sarna, miasis furuncular, miasis migratoria y/o pediculosis.
- Las manifestaciones cutáneas de causas diversas incluyen pitiriasis, queloides, hiperqueratosis plantar, hiperqueratosis digitada diminuta múltiple, dermatitis por estasis, hiperhidrosis, callosidades, dermatitis numular, dermatitis perioral, neurodermatitis, dermatitis seborreica, granuloma, acantosis nigricans, bromhidrosis, úlcera de decúbito, hiperhidrosis, miliaria, prurito vulvar, rosácea y/o hipertrofia gingival.
- El complejo de esclerosis tuberosa (CET) es una enfermedad genética autosómica dominante que causa tumores no cancerosos tal como se describió anteriormente.
- Preferiblemente, la presente composición farmacéutica se usa para el tratamiento de manifestaciones cutáneas del complejo de esclerosis tuberosa (CET).
- Además, preferiblemente, las manifestaciones cutáneas del complejo de esclerosis tuberosa (CET) pueden incluir máculas hipomelánicas, angiofibromas faciales, fibromas ungueales también conocidos como tumores de Koenen, placas cefálicas fibrosas, parches de piel de zapa, fibromas intraorales y combinaciones de los mismos.
- Las máculas hipomelánicas están presentes en aproximadamente el 90 % de las personas con CET. Estas pequeñas manchas blancas o más claras de la piel pueden aparecer en cualquier parte del cuerpo y están causadas por una falta de melanina.
- Los angiofibromas faciales están presentes en aproximadamente el 75 % de las personas con CET. Se trata de una erupción de manchas rojizas o protuberancias en la nariz y las mejillas en una distribución en mariposa que consisten en vasos sanguíneos y tejido fibroso.
- Además, los fibromas ungueales, también conocidos como tumores de Koenen, son pequeños tumores carnosos que crecen alrededor y debajo de las uñas de los pies o de las manos. Son raros en personas con CET en la infancia, pero comunes en la mediana edad. Generalmente son más frecuentes en los dedos de los pies que en los de las manos y suelen desarrollarse entre los 15 y los 29 años de edad.

A continuación, las placas fibrosas cefálicas están presentes en aproximadamente el 25 % de las personas con CET. Se trata de áreas elevadas y descoloridas que normalmente se encuentran en la frente, pero a veces en la cara o en otras partes del cuero cabelludo.

5 Además, las manchas de piel de zapa están presentes en aproximadamente la mitad de las personas con CET, apareciendo en la infancia. Son áreas de piel gruesa y coriácea que presentan hoyuelos como la piel de naranja y están pigmentadas. Suelen aparecer en la parte baja de la espalda o la nuca, o dispersas por el tronco o los muslos. La frecuencia de estas lesiones aumenta con la edad.

10 Los fibromas intraorales son tumores de pequeña superficie que se encuentran en las encías, en el interior de las mejillas o en la lengua. Los fibromas de las encías (gingivales) se encuentran en aproximadamente el 20-50 % de las personas con CET, más comúnmente en adultos.

Más preferiblemente, la presente composición farmacéutica se utiliza para el tratamiento de angiofibromas faciales.

15 En una realización, las enfermedades de la piel y las manifestaciones cutáneas de enfermedades enumeradas anteriormente en el presente documento se tratan con la presente composición farmacéutica aplicando la composición farmacéutica dos veces al día, una vez al día, cada dos días y/o una vez a la semana.

20 El procedimiento de la presente invención de producción de la composición farmacéutica de la presente invención comprende las etapas de

(i) proporcionar sirolimus a), y

25 (ii) formar la presente composición.

En una realización preferida, la etapa (i) comprende la identificación y/o la determinación de la pureza del sirolimus a). Además, la etapa (i) comprende, preferiblemente, pesar la cantidad correspondiente de sirolimus a).

30 En la etapa ii) se forma la presente composición. En lo que respecta a los componentes comprendidos en la composición y el contenido de estos componentes, se aplica lo mismo que se ha descrito anteriormente.

En una realización, la etapa ii) comprende:

35 una subetapa iia) de formar una solución de sirolimus a) en disolvente b) y éter de glicol d) y

una subetapa iib) de añadir espesante c) a la solución de la subetapa iia).

40 En una realización, la subetapa iia) comprende disolver el sirolimus a) en éter de glicol d), mezclar la mezcla resultante con disolvente b) y homogeneizar la mezcla final.

45 La homogeneización puede comprender un tratamiento mecánico de la mezcla, tal como agitación y/o tratamiento ultrasónico, preferiblemente agitación. Preferiblemente, la mezcla resultante se homogeneiza hasta disolución, preferiblemente hasta disolución completa, del sirolimus a). La disolución completa del sirolimus a) da como resultado una solución que puede confirmarse mediante inspección visual. Preferiblemente, la agitación puede realizarse manual o automáticamente con una velocidad de agitación comprendida entre 1 y 10.000 rpm, preferiblemente entre 30 y 1.000 rpm, y un tiempo de agitación comprendido entre 0,5 y 360 min, preferiblemente entre 10 y 60 min, en particular 25 min. Preferiblemente, el tratamiento ultrasónico puede realizarse con dispositivos ultrasónicos disponibles industrialmente, tales como UP400St y UIP4000hdT, preferiblemente con una frecuencia de sonido comprendida entre 18 kHz y 30 kHz, más preferiblemente entre 18 kHz y 20 kHz y con una potencia comprendida entre 50 W y 16 kW, preferiblemente entre 1,5 kW y 10,0 kW.

50 En una realización preferida, la homogeneización puede llevarse a cabo a una temperatura comprendida entre 8 °C y 35 °C, preferiblemente entre 15 °C y 30 °C, más preferiblemente e entre 23 °C y 27 °C, en particular de aproximadamente 25 °C.

55 En una realización alternativa, la subetapa iia) comprende disolver el sirolimus a) en disolvente b), mezclar adicionalmente la mezcla resultante con éter de glicol d) y homogeneizar la mezcla final. La homogeneización se define tal como se ha descrito anteriormente en el presente documento.

60 En otra realización, la subetapa iia) comprende preparar una mezcla homogénea de disolvente b) y éter de glicol d), disolver el sirolimus a) en la mezcla resultante y homogeneizar la mezcla final. La homogeneización se define como tal como se ha descrito anteriormente en el presente documento.

65 Además, la subetapa iib) comprende añadir espesante c) a la mezcla de sirolimus a), disolvente b) y éter de glicol d) y homogeneizar la mezcla resultante tal como se ha descrito anteriormente, preferiblemente mediante agitación.

Preferiblemente, se continúa la agitación hasta que se forma un gel homogéneo transparente.

En otra realización, la etapa ii) comprende añadir antioxidante e) a la solución según la subetapa iia) tal como se ha descrito anteriormente. Preferiblemente, el antioxidante e) puede añadirse en cualquier etapa durante la formación de la solución según la subetapa iia).

Sección experimental

1. Procedimientos analíticos

1.1 HPLC (procedimiento analítico 1)

Se prepararon una solución de muestra con una concentración de aproximadamente 100 µg/ml y una solución estándar con una concentración de 100 µg/ml, opcionalmente filtradas a través de un filtro de jeringa de nailon de 0,45 µm y posteriormente sometidas a un procedimiento de cromatografía líquida de alta presión (HPLC) utilizando los parámetros de la Tabla 1:

Tabla 1: Parámetros

| | |
|--|---|
| Instrumento | HPLC-Waters Alliance 2695 |
| Modo cromatográfico | Gradiente |
| Diluyente | 100 % acetonitrilo |
| Fase móvil | Programa de elución en gradiente (véase la Tabla 2) |
| Columna | X-Bridge C18, 150 mm x 4,6 mm, 3,5 mm |
| Longitud de onda | 277 nm |
| Caudal | Gradiente |
| Volumen de inyección | 10 µl |
| Velocidad de extracción de la jeringa | Rápido |
| Velocidad de muestreo | 20 puntos/seg |
| Temperatura del horno de columna | 60 °C |
| Temperatura del refrigerador de muestras | 15 °C |
| Tiempo de funcionamiento | 20 minutos |
| Líquido de lavado de la aguja | Acetonitrilo: agua (95:5) |
| Líquido de lavado de la junta | Acetonitrilo: agua (20:80) |

La elución se produjo según el programa de elución en gradiente como se muestra en la Tabla 2.

Tabla 2: Programa de elución en gradiente

| Tiempo (min) | Caudal (ml/min) | Proporción de la fase móvil - A: 100 % de agua Milli-Q (%) en la fase móvil | Proporción de la fase móvil - B: 100 % de acetonitrilo (%) en la fase móvil |
|--------------|-----------------|---|---|
| 0,0 | 1,0 | 45 | 55 |
| 5,0 | 2,0 | 45 | 55 |
| 15,0 | 2,0 | 40 | 60 |
| 17,0 | 1,0 | 10 | 90 |
| 18,1 | 1,0 | 45 | 55 |
| 20,0 | 1,0 | 45 | 55 |

Además, antes de evaluar los cromatogramas debían cumplirse los criterios correspondientes de los siguientes parámetros:

Tabla 3: Parámetros de evaluación

| Etapa | Parámetros | Criterios |
|-------|--|-----------|
| 1. | Placas teóricas para los picos de sirolimus en cromatograma estándar | NLT 2000 |
| 2. | Cola de picos de sirolimus en cromatograma estándar | NMT 2,0 |
| 3. | % RSD para áreas de pico de sirolimus de inyecciones replicadas del estándar | NMT 2,0 % |
| 4. | % RSD para áreas de pico de sirolimus de inyección replicada del estándar e inyecciones de estándares de calibración | NMT 2,0 % |

Cálculo/ensayo

5 Teniendo en cuenta el cromatograma de HPLC, el ensayo de sirolimus en la solución de muestra se calculó mediante la siguiente ecuación:

Ecuación 1: ecuación para el cálculo del ensayo de sirolimus en una muestra según el Procedimiento analítico 1

$$\% \text{ de ensayo} = \frac{AS_{\text{spl}}}{AS_{\text{std}}} \times \frac{W_{\text{std}}}{25} \times \frac{5}{20} \times \frac{50}{W_{\text{spl}}} \times \frac{AW}{LC} \times P$$

10 donde AS_{spl} es la suma de áreas del isómero B y del isómero C del sirolimus en el cromatograma de la solución de muestra, AS_{std} es el promedio de la suma de áreas del isómero B y del isómero C en cromatogramas de la solución estándar, W_{std} es el peso del estándar de sirolimus en mg, W_{spl} es el peso de la muestra en mg, P es la pureza del estándar de sirolimus en %, AW es el peso promedio de la muestra y LC es la cantidad declarada de sirolimus en la muestra, de modo que la relación LC/AW representa una concentración etiquetada/esperada de sirolimus en la muestra.

15 La Figura 1 y la Figura 2 muestran ejemplos de cromatogramas de la solución estándar y la solución de muestra obtenida con el procedimiento analítico descrito anteriormente. Ambos cromatogramas comprenden dos picos principales correspondientes al isómero B y al isómero C de sirolimus. El isómero B de sirolimus contiene un hemicetal intramolecular, que forma un anillo de seis miembros, mientras que el isómero C de sirolimus también contiene hemicetal intramolecular, pero incluye un grupo ceto vecino, y forma así un anillo de siete miembros (oxepano). Además, existe un isómero A que se cree que es el intermedio transitorio, que carece de hemicetal. De este modo, el tiempo de retención del isómero B fue de aproximadamente 10,0-10,1 min y el tiempo de retención del isómero C fue de aproximadamente 11,0-11,1 min. La suma de las áreas bajo la curva de estos dos picos se utilizó para determinar el ensayo de sirolimus en la muestra. Para ello, se comparó una suma promedio de áreas del isómero B y del isómero C en cromatogramas de la solución estándar con la suma de áreas del isómero B y del isómero C en el cromatograma de la solución de muestra.

30 **1.2 HPLC (procedimiento analítico 2)**

La Tabla 4 representa los parámetros del procedimiento analítico 2, que es un procedimiento de HPLC de fase inversa para la determinación por ensayo de sirolimus en una muestra. Otras etapas y parámetros del procedimiento, tales como la preparación de la muestra y las soluciones estándar, la evaluación del cromatograma y la determinación del ensayo de sirolimus en la solución de muestra, corresponden al procedimiento analítico 1.

Tabla 4: Parámetros del procedimiento HPLC para la detección de sirolimus en IVRT y IVPT

| Parámetro del procedimiento HPLC | |
|----------------------------------|--------------------------|
| Tipo de procedimiento HPLC | Fase inversa |
| Detección | Detector UV-VIS Shimadzu |
| Columna | Shimadzu C18 |
| Longitud de onda | 277 nm |

(continuación)

| | |
|-----------------------|--|
| Modo de procedimiento | Isocrático |
| Fase móvil | Fase móvil A: 20 % agua Fase móvil B: 80 % acetonitrilo |
| Caudal | 1,5 ml/min |
| Volumen de inyección | 10 µl |
| Tiempo de retención | Alrededor de 4,3 minutos |

2. Procedimiento de viscosidad

5 Se midieron muestras en el intervalo de 500-600 mg según el procedimiento de placa cónica con un viscosímetro Brookfield RV o Brookfield DV-II+ pro conectado a un software Rheocalc 32. Las mediciones se realizaron con husillos CP-51 (ángulo de cono 1,565°) o CP-52Z (ángulo de cono 3,0°). Utilizando el husillo CP-52Z, las mediciones de viscosidad se realizaron a una velocidad de rotación de 1,0 rpm. Por otro lado, utilizando el husillo CP-51, las mediciones de viscosidad se realizaron a una velocidad de rotación de 0,50 rpm.

10 Las mediciones se realizaron de acuerdo con el programa BEVIS del viscosímetro Brookfield RV con los detalles del programa proporcionados en la Tabla 5, en donde WTI significa "intervalo de tiempo de espera", SSN "velocidad de viscosímetro establecida" y DCI "intervalo de recopilación de datos".

15 **Tabla 5: Detalles del programa BEVIS para mediciones de viscosidad posteriores**

| Conjunto de instrucciones del viscosímetro Brookfield Engineering (comandos BEVIS) | Valor (min) |
|--|-------------|
| WTI | 00:01:00 |
| SSN | 00:01:00 |
| DCI | 01:00 |
| WTI | 00:15:00 |

3. Estudios de liberación y permeabilidad

3.1 Prueba de liberación *in vitro* (IVRT)

20 El estudio IVRT se realizó de acuerdo con los parámetros presentados en la Tabla 6.

Tabla 6: Parámetros IVRT

| API | Sirolimus |
|---|-------------------------------------|
| Membrana de liberación | Membrana de poliéter sulfona (PES) |
| Tamaño de poro de la membrana | 0,45 µm |
| Dosis de la composición farmacéutica | 250 mg |
| Área de difusión activa de las celdas | 0,60 cm ² |
| Número de celdas de Franz | 18 |
| Volumen de las celdas de Franz | 4,8 ml |
| Líquido receptor | EtOH/agua (85: 15) |
| Recogida de muestras | 300 µl |
| Condiciones de almacenamiento de las muestras | Frigorífico (2-8 °C) |
| Puntos temporales | 0,5 h, 1 h, 2 h, 3 h, 4 h, 5 h, 6 h |

25 Antes de introducirlo en la cámara receptora de una celda de difusión de Franz, el fluido receptor se desgasificó a través de un tubo de muestreo utilizando una pipeta de transferencia. Además, se colocó una barra de agitación magnética en la cámara receptora de la celda de difusión de Franz. Durante el experimento, se revisó periódicamente el líquido receptor para detectar la presencia de burbujas de aire en la parte inferior de la membrana, para lo cual la celda de difusión de Franz se inclinó de manera que las burbujas de aire pudieran desplazarse hacia

el exterior a través del puerto de muestreo. Además, la celda de difusión de Franz se colocó en una camisa que rodeaba la cámara receptora de la celda de difusión de Franz con una temperatura constante de 32 °C. En cada punto temporal se retiraron 300 µl de fluido de liberación de la cámara receptora y se reemplazaron por 300 µl de fluido receptor nuevo. Las muestras extraídas fueron analizadas para determinar el contenido de sirolimus mediante HPLC con el procedimiento analítico 2 (véase el punto 1.2).

3.2 Prueba de permeabilidad *in vitro* (IVPT)

La IVPT se realizó de acuerdo con los parámetros presentados en la Tabla 7.

Tabla 7: Parámetros IVPT

| API | Sirolimus |
|--|--|
| Tipo de membrana | Piel de cadáver humano |
| Duración del estudio | 24 h |
| Dosis de la composición farmacéutica | 10 mg |
| Volumen de las celdas de difusión de Franz | 4,8 ml |
| Área de difusión activa | 0,64 cm ² |
| Líquido receptor | Solución salina tamponada con fosfato (PBS) + 0,01 % gentamicina + 2 % BrijO20 |
| Puntos temporales de muestreo | 0 h, 4 h, 8 h, 12 h, 24 h |
| Volumen de cada muestra recogida | 300 µl |
| Almacenamiento de muestras recogidas | Frigorífico (2-8 °C) |
| Lavado de la piel | IPA: agua (80:20) |
| Separación de epidermis y dermis | Sí |
| Disolvente de extracción | 3 ml de mezcla de metanol y agua 80:20 |
| Condiciones de extracción | 24 h a temperatura ambiente con giros regulares |
| Volumen de la muestra de extracción | 500 µl |

La IVPT se realizó utilizando una celda de difusión de Franz estándar con piel de cadáver humano como membrana de liberación. Antes del experimento, la piel de cadáver humano se sacó del congelador (donde se había almacenado aproximadamente a -20 °C) y se dejó descongelar a temperatura ambiente durante 15 minutos. Posteriormente, la piel se sumergió en solución salina tamponada con fosfato (PBS) durante 15 minutos adicionales para una hidratación completa de la piel. A continuación, se cortó la piel en trozos de aproximadamente 2,0 cm². Se limpió suavemente un trozo de piel con toallitas sin pelusa y posteriormente se intercaló entre la cámara donante y la cámara receptora de la celda de difusión de Franz.

El fluido receptor se desgasificó antes de introducirlo en la cámara receptora a través de un tubo de muestreo. El fluido receptor se revisó periódicamente para detectar la presencia de burbujas de aire en la parte inferior de la membrana cutánea, inclinando la celda de difusión de Franz si se notaban burbujas de aire, de modo que estas pudieran desplazarse a través del puerto de muestreo hacia el exterior. Además, el fluido receptor se agitó con una barra de agitación magnética dispuesta en la cámara receptora. Además, la celda de difusión de Franz se colocó dentro de una camisa que rodeaba la cámara receptora de la celda de difusión de Franz a una temperatura constante de 32 °C. Se realizó una prueba de impedancia cutánea para comprobar la integridad de la piel antes de iniciar el experimento.

En cada punto temporal se retiraron 300 µl de fluido de liberación de la cámara receptora y se reemplazaron por 300 µl de fluido receptor nuevo. Las muestras extraídas fueron analizadas para determinar el contenido de sirolimus con el procedimiento analítico 2 (véase el punto 1.2).

Además, después del último muestreo del fluido receptor, el trozo de piel se retiró de la celda de difusión de Franz y se lavó con una mezcla de alcohol isopropílico (ISA) y agua en una proporción de 80:20. Los trozos de piel limpios se sometieron a tratamiento con cinta adhesiva tres veces, separando así la epidermis de la dermis. A continuación, el sirolimus retenido en la epidermis (en las cintas) y en la dermis (restos de los trozos de piel) se extrajo de la epidermis y la dermis con el disolvente de extracción. Para ello, las cintas y los restos de los trozos de piel se sumergieron por separado en 3 ml del disolvente de extracción durante 24 h a temperatura ambiente. Posteriormente, se analizó el contenido de sirolimus en el disolvente de extracción mediante HPLC con el

procedimiento analítico 2 (véase el punto 1.2).

Ejemplo 1 - Preparación de gel

- 5 Se disolvieron 0,04 g de galato de propilo en 3,00 g de éter monoetílico de dietilenglicol con agitación. A continuación, se disolvieron 0,40 g de sirolimus en la mezcla de galato de propilo y éter monoetílico de dietilenglicol con agitación. Paralelamente, se mezclaron con agitación 15,00 g de glicerina y 78,56 g de propilenglicol. En la siguiente etapa, se añadió la mezcla de sirolimus, galato de propilo y éter monoetílico de dietilenglicol a la mezcla de glicerina y propilenglicol con agitación. Además, se añadieron 3,00 g de copolímero de acrilamida/acriloldimetiltaurato de sodio/monooleato de polioxietilen-(20)-sorbitán con agitación a la mezcla de sirolimus, galato de propilo, éter monoetílico de dietilenglicol, glicerina y propilenglicol. Después, la mezcla se agitó hasta que se formó un gel homogéneo transparente que contenía las sustancias de la Tabla 8.

Tabla 8: Contenido de la composición farmacéutica del Ejemplo 1

| n.º de serie | Ingredientes | Cantidad/lote (g) Tamaño del lote (100 g) | % en peso de composición |
|----------------|--|--|--------------------------|
| a) | Sirolimus | 0,40 | 0,40 |
| b) | Glicerina | 15,00 | 15,00 |
| | Propilenglicol | 78,56 | 78,56 |
| c) | Copolímero de acrilamida/acriloldimetiltaurato de sodio/monooleato de polioxietilen-(20)-sorbitán (Sepineo P 600®) en una proporción de aproximadamente 95:5 | 3,00 | 3,00 |
| d) | Éter monoetílico de dietilenglicol (Transcutol P®) | 3,00 | 3,00 |
| e) | Galato de propilo | 0,04 | 0,04 |
| Peso total (g) | | 100,00 | 100,00 |

15

Ejemplo 2 - Preparación de gel

- 20 Se disolvieron 0,04 g de galato de propilo en 3,00 g de éter monoetílico de dietilenglicol con agitación. A continuación, se disolvieron 0,40 g de sirolimus en la mezcla de galato de propilo y éter monoetílico de dietilenglicol con agitación. Paralelamente, se mezclaron con agitación 5,00 g de etanol y 88,56 g de agua purificada. En la siguiente etapa, se añadió la mezcla de sirolimus, galato de propilo y éter monoetílico de dietilenglicol a la mezcla de etanol y agua purificada con agitación. Además, se añadieron 3,00 g de copolímero de acrilamida/acriloldimetiltaurato de sodio/monooleato de polioxietilen-(20)-sorbitán con agitación a la mezcla de sirolimus, galato de propilo, éter monoetílico de dietilenglicol, etanol y agua purificada. Después, la mezcla se agitó hasta que se formó un gel homogéneo transparente que contenía las sustancias de la Tabla 9.

25

Tabla 9: Composición de la composición farmacéutica del Ejemplo 2

| n.º de serie | Ingredientes | Cantidad/lote (g) Tamaño del lote (100 g) | % en peso de la composición |
|----------------|--|--|-----------------------------|
| a) | Sirolimus | 0,40 | 0,40 |
| b) | Etanol | 5,00 | 5,00 |
| | Agua purificada | 88,56 | 88,56 |
| c) | Copolímero de acrilamida/acriloldimetiltaurato de sodio /monooleato de polioxietilen-(20)-sorbitán (Sepineo P 600) en una proporción de aproximadamente 95:5 | 3,00 | 3,00 |
| d) | Éter monoetílico de dietilenglicol (Transcutol P®) | 3,00 | 3,00 |
| e) | Galato de propilo | 0,04 | 0,04 |
| Peso total (g) | | 100,00 | 100,00 |

30

Ejemplo 3: experimento de viscosidad

Se ensayaron las propiedades de viscosidad de las composiciones farmacéuticas del Ejemplo 1 y del Ejemplo 2.

Cada viscosidad se midió con el procedimiento descrito anteriormente utilizando un husillo CP-52Z a una velocidad de rotación de 1 rpm.

5 Las Tablas 10 y 11 muestran los datos de viscosidad para cada medición posterior de la viscosidad de tres triplicados de la composición farmacéutica del Ejemplo 1 y de un replicado de la composición farmacéutica del Ejemplo 2, respectivamente.

Tabla 10: Mediciones de viscosidad y par de la composición farmacéutica del Ejemplo 1 con el husillo CP-52Z a una velocidad de rotación de 1 rpm

| n.º de serie | Primera medición | | Segunda medición | | Tercera medición | |
|--------------|-------------------|---------|-------------------|---------|-------------------|---------|
| | Viscosidad (mPas) | Par (%) | Viscosidad (mPas) | Par (%) | Viscosidad (mPas) | Par (%) |
| 1 | 70247,76 | 70,8 | 64096,12 | 64,6 | 69553,22 | 70,1 |
| 2 | 71934,50 | 72,5 | 67072,72 | 67,6 | 69950,10 | 70,5 |
| 3 | 72132,94 | 72,7 | 67965,70 | 68,5 | 70049,32 | 70,6 |
| 4 | 72132,94 | 72,7 | 68362,58 | 68,9 | 70346,98 | 70,9 |
| 5 | 72331,38 | 72,9 | 68660,24 | 69,2 | 70148,54 | 70,7 |
| 6 | 72232,16 | 72,8 | 68858,68 | 69,4 | 70148,54 | 70,7 |
| 7 | 72132,94 | 72,7 | 68858,68 | 69,4 | 70247,76 | 70,8 |
| 8 | 72232,16 | 72,8 | 68858,68 | 69,4 | 70247,76 | 70,8 |
| 9 | 72132,94 | 72,7 | 68957,90 | 69,5 | 70148,54 | 70,7 |
| 10 | 72033,72 | 72,6 | 69057,12 | 69,6 | 70148,54 | 70,7 |
| 11 | 71934,50 | 72,5 | 69057,12 | 69,6 | 70148,54 | 70,7 |
| 12 | 71736,06 | 72,3 | 69057,12 | 69,6 | 70148,54 | 70,7 |
| 13 | 71438,40 | 72,0 | 69057,12 | 69,6 | 70148,54 | 70,7 |
| 14 | 71140,74 | 71,7 | 69057,12 | 69,6 | 70148,54 | 70,7 |

10

Tabla 11: Mediciones de viscosidad y par de la composición farmacéutica del Ejemplo 2 con el husillo CP-52Z a una velocidad de rotación de 1 rpm

| n.º de serie | Viscosidad (mPas) | Par (%) |
|--------------|-------------------|---------|
| 1 | 58043,70 | 58,5 |
| 2 | 58242,14 | 58,7 |
| 3 | 58142,92 | 58,6 |
| 4 | 58043,70 | 58,5 |
| 5 | 57944,48 | 58,4 |
| 6 | 57746,04 | 58,2 |
| 7 | 57547,60 | 58,0 |
| 8 | 57249,94 | 57,7 |
| 9 | 57051,50 | 57,5 |
| 10 | 56853,06 | 57,3 |
| 11 | 56654,62 | 57,1 |
| 12 | 56654,62 | 57,1 |
| 13 | 56158,52 | 56,6 |
| 14 | 56257,74 | 56,7 |

Como puede verse en las Tablas 10 y 11 anteriores, la viscosidad del Ejemplo 1 estaba en el intervalo de 64.096

mPas a 72.331 mPas y la viscosidad de la composición del Ejemplo 2 estaba en el intervalo de 56.158 mPas a 58.242 mPas.

Ejemplo 4: Experimento de estabilidad

Se analizó adicionalmente la composición farmacéutica del Ejemplo 1 para determinar su apariencia, estabilidad (ensayo de sirolimus) y viscosidad después del almacenamiento. Para ello, la composición farmacéutica se introdujo en tubos de aluminio plegables, de 11 mm x 55 mm de tamaño (fabricante Lindhart), de manera que la composición comprendiera el 80 % de la capacidad máxima de llenado de los tubos de aluminio. Los tubos se cerraron además con tapones de plástico y se almacenaron a 2-8 °C o 25 °C y 60 % de HR durante 1 mes. Después de almacenarse durante 1 mes en las condiciones de almacenamiento correspondientes, la composición se sacó de los tubos de aluminio plegables, se comprobó su aspecto y se sometió a ensayo para determinar el contenido de sirolimus mediante HPLC con el procedimiento analítico 1 (véase el punto 1.1) y su viscosidad según el procedimiento tal tal como se ha descrito anteriormente. La Tabla 12 muestra los resultados correspondientes.

Tabla 12: Resultados después del almacenamiento

| Puntos temporales y condiciones | Aspecto | Ensayo (%) | Viscosidad (mPas) |
|---------------------------------|--|-----------------------|------------------------------|
| Especificación | Gel transparente, uniforme y sin grumos | 90,0 %-110,0 % | Informe de resultados |
| Inicial | Conforme | 96,4 | 87313 |
| 1 mes a 2-8 °C | Conforme | 96,0 | 90885 |
| 1 mes a 25 °C/60 % HR | Conforme | 94,1 | 85726 |

La composición farmacéutica del Ejemplo 1 resultó ser física y químicamente estable durante 1 mes a 2-8 °C y a 25 °C/60 % de HR, ya que no había diferencias significativas en el ensayo y la viscosidad en el punto temporal de 1 mes en comparación con los datos iniciales.

Ejemplo 4.1 - Estabilidad a largo plazo

Se analizó adicionalmente la composición farmacéutica del Ejemplo 1 para determinar su estabilidad a largo plazo (ensayo de sirolimus) después del almacenamiento. Para ello, la composición farmacéutica se introdujo en aluminio plegable como en el Ejemplo 4 y los tubos se almacenaron a 2-8 °C durante 14 meses. Después de almacenarse, la composición se sacó de los tubos de aluminio plegables y se sometió a ensayo para determinar el contenido de sirolimus mediante HPLC con el procedimiento analítico 1 (véase el punto 1.1). El ensayo de la muestra ascendió al 98,0 %.

Ejemplo 5 - Experimento de liberación *in vitro*

Las propiedades de liberación del presente Ejemplo 1 se compararon con las propiedades correspondientes de la pomada de vaselina con sirolimus al 0,4 % p/p (una composición farmacéutica conocida en el estado de la técnica) realizando la IVRT tal como se describe en el punto 3.1, llevándose a cabo con 6 replicados cada una y calculándose el valor medio correspondiente.

La formulación de pomada de sirolimus del estado de la técnica con 0,4 % p/p de sirolimus y 99,6 % p/p de vaselina blanca se produjo calentando la mezcla de estas sustancias a 60 °C en el horno hasta que el sirolimus se disolvió completamente en la vaselina y posteriormente agitando la mezcla hasta que se alcanzó una consistencia similar a una pomada.

La Figura 3 muestra la cantidad acumulada de sirolimus liberado en el fluido receptor del presente Ejemplo 1 y de la pomada de vaselina con sirolimus al 0,4 % p/p.

Por un lado, la cantidad de sirolimus liberada de la pomada de vaselina con sirolimus al 0,4 % p/p fue de aproximadamente 5 µg/cm² y se mantuvo constante durante la medición. Por lo tanto, el sirolimus contenido en la pomada de vaselina no se liberó de la pomada de vaselina y/o no pudo atravesar la membrana PES.

Por otro lado, la cantidad de sirolimus liberada de la composición de gel del Ejemplo 1 después de 0,5 h fue de aproximadamente 75 µg/cm² y aumentó a aproximadamente 400 µg/cm² después de 6 horas. Por lo tanto, la composición de gel del presente Ejemplo 1 demostró una permeación de sirolimus aproximadamente 80 veces mejor a través de la membrana de liberación que la composición convencional de vaselina con sirolimus al 0,4 % p/p.

Ejemplo 6: Experimento de permeabilidad *in vitro*

Las propiedades de permeabilidad del presente Ejemplo 1 se compararon con las propiedades correspondientes de

la pomada de vaselina con sirolimus al 0,4 % p/p tal como se ha descrito en el Ejemplo 5 realizando la IVPT tal como se describe en el punto 3.2, llevándose a cabo con 6 replicados cada una y calculándose el valor medio correspondiente.

5 La Tabla 13 y la Figura 4 muestran cantidades totales (valores medios y errores estándar para 6 replicados) de sirolimus retenido en la epidermis y la dermis de la piel que se había expuesto a la composición de gel del Ejemplo 1 y a la pomada de vaselina con sirolimus al 0,4 % p/p. La cantidad retenida de sirolimus en la piel procedente de la composición del Ejemplo 1 corresponde a 5,42 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ en la epidermis y a 5,56 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ en la dermis. En
 10 comparación, la cantidad retenida de sirolimus de la pomada de vaselina correspondió a 1,81 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ en la epidermis y a 2,58 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ en la dermis. Por lo tanto, la cantidad de sirolimus retenida en la epidermis fue aproximadamente 3 veces mayor en el presente Ejemplo 1 que en la pomada de vaselina con sirolimus al 0,4 % p/p, y aproximadamente 2 veces mayor en la dermis. Además, para la composición del presente Ejemplo 1, la cantidad de sirolimus en la epidermis y la dermis era aproximadamente igual. Para la pomada de vaselina con sirolimus al 0,4 % p/p, la cantidad de sirolimus en la dermis fue mayor que en la epidermis. Ninguna de las dos formulaciones fue capaz de transportar
 15 sirolimus a través de la piel hasta el fluido receptor.

Tabla 13: Cantidad de sirolimus retenida en la epidermis y la dermis de la piel tras la exposición de la piel a la composición de gel de sirolimus al 0,4 % p/p del Ejemplo 1 y a la pomada de vaselina con sirolimus al 0,4 % p/p durante 24 h

| | Valor medio | | Error estándar | |
|---|---|--|---|--|
| | Pomada de vaselina con sirolimus al 0,4 % p/p | Composición de gel de sirolimus al 0,4 % p/p del Ejemplo 1 | Pomada de vaselina con sirolimus al 0,4 % p/p | Composición de gel de sirolimus al 0,4 % p/p del Ejemplo 1 |
| Cantidad de sirolimus en la epidermis (mg/cm^2) | 1,81 | 5,42 | 0,143 | 0,603 |
| Cantidad de sirolimus en la dermis (mg/cm^2) | 2,58 | 5,56 | 0,289 | 1,090 |

20 Por lo tanto, la composición de la presente invención mostró una acumulación ventajosamente mayor de sirolimus en la epidermis y la dermis. En otras palabras, con la misma dosis de sirolimus en la composición farmacéutica es posible retener una cantidad total mayor de sirolimus en la epidermis y la dermis. Esto puede llevar a reducir la frecuencia de dosificación sin ningún impacto negativo en el efecto terapéutico. Además, esto puede reducir la
 25 duración del tratamiento y/o el consumo general de fármaco durante dicho tratamiento. Además, con la reducción de la frecuencia de dosificación, mejorará el cumplimiento del tratamiento por parte de los pacientes.

Además, la composición de la presente invención mostró una permeación ventajosamente baja de sirolimus en el fluido receptor, reduciendo así el riesgo de permeación de sirolimus en la circulación sistémica. Por lo tanto, también
 30 se reduce el riesgo de provocar efectos secundarios sistémicos. Por consiguiente, los pacientes pueden ser tratados durante más tiempo con la composición de sirolimus de la presente invención, ya que puede prolongarse el tiempo hasta que se produzcan efectos secundarios sistémicos.

REIVINDICACIONES

1. Composición farmacéutica adecuada para administración tópica que comprende:
- 5 a) sirolimus,
b) disolvente,
c) espesante y
d) éter de glicol
en donde el contenido de espesante c) está comprendido entre 0,05 y 10,0 % en peso con respecto al peso total
10 de la composición,
en donde el contenido de éter de glicol d) está comprendido entre 0,05 y 10,0 % en peso con respecto al peso
total de la composición, y
en donde el espesante c) comprende copolímero de acrilamida/acriloldimetiltaurato de sodio.
- 15 2. Composición farmacéutica según la reivindicación 1, en donde el contenido de sirolimus a) está comprendido
entre 0,05 y 5,0 % en peso con respecto al peso total de la composición.
3. Composición farmacéutica según las reivindicaciones 1 o 2, en donde el disolvente b) comprende propilenglicol y
20 glicerina.
4. Composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el éter de glicol d)
es éter etílico de dietilenglicol.
5. Composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores que comprende, además, un
25 antioxidante e).
6. Composición farmacéutica según la reivindicación 5, en donde el contenido de antioxidante e) está comprendido
entre 0,005 y 0,2 % en peso con respecto al peso total de la composición.
- 30 7. Composición farmacéutica según las reivindicaciones 5 o 6, en donde el antioxidante e) es galato de propilo.
8. Composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la composición es
estable entre 2 y 8 °C durante 1 año.
- 35 9. Composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores para su uso en el tratamiento
de enfermedades de la piel o manifestaciones cutáneas de enfermedades, preferiblemente enfermedades de la piel
o manifestaciones cutáneas de enfermedades tales como genodermatosis, manifestaciones cutáneas resultantes de
afecciones vasculares, tumores cutáneos malignos y benignos, manifestaciones cutáneas de afecciones
40 autoinmunes/inflamatorias, manifestaciones cutáneas de infección e infestación, manifestaciones cutáneas de
causas diversas y/o manifestaciones cutáneas del complejo de esclerosis tuberosa (CET).
10. Composición farmacéutica para su uso según la reivindicación 9, en donde el complejo de esclerosis tuberosa
(CET) comprende angiofibroma facial, máculas hipomelánicas, fibromas ungueales, placas cefálicas fibrosas y/o
45 parches de piel de zapa.
11. Composición farmacéutica para su uso según las reivindicaciones 9 y/o 10, en donde el esquema de dosificación
es dos veces al día, una vez al día, cada dos días y/o una vez a la semana.
- 50 12. Procedimiento de producción de una composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones
anteriores, en donde el procedimiento comprende las etapas de:
- i) proporcionar sirolimus a) y
ii) formar la presente composición.
- 55

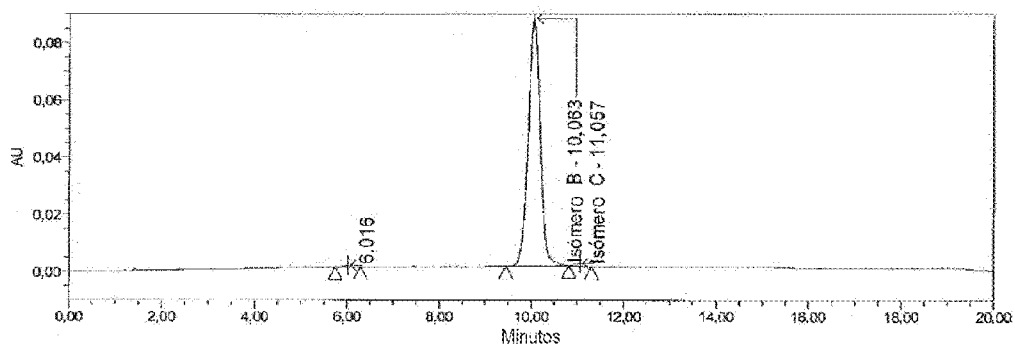


Figura 1: ejemplo de cromatograma de la solución estándar según el procedimiento analítico 1.

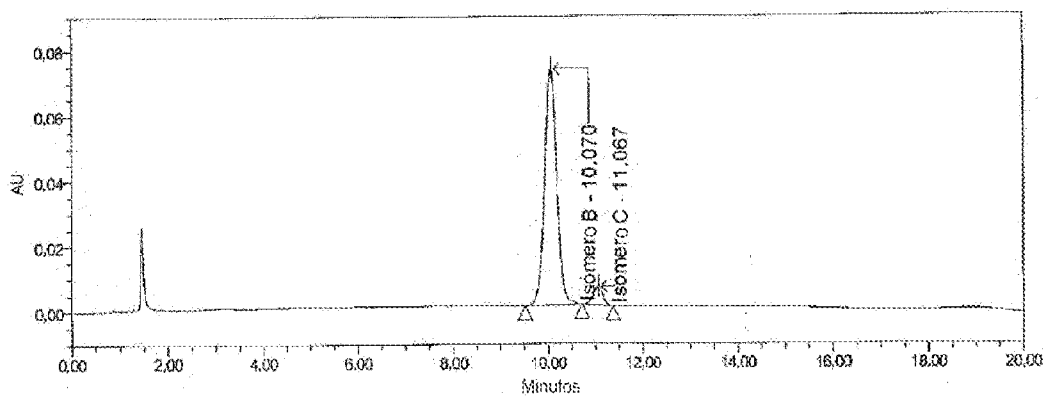


Figura 2: ejemplo de cromatograma de la solución de muestra según el procedimiento analítico 2.

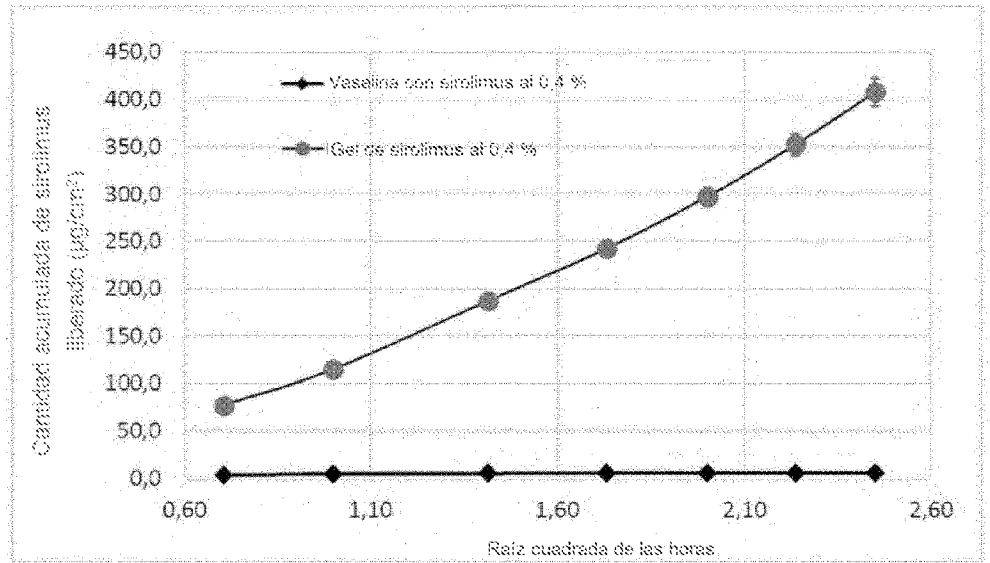


Figura 3: liberación acumulada de sirolimus a partir de la composición de gel de sirolimus al 0,4 % p/p según el Ejemplo 1 y a partir de la pomada de vaselina con sirolimus al 0,4 % p/p a lo largo del tiempo.

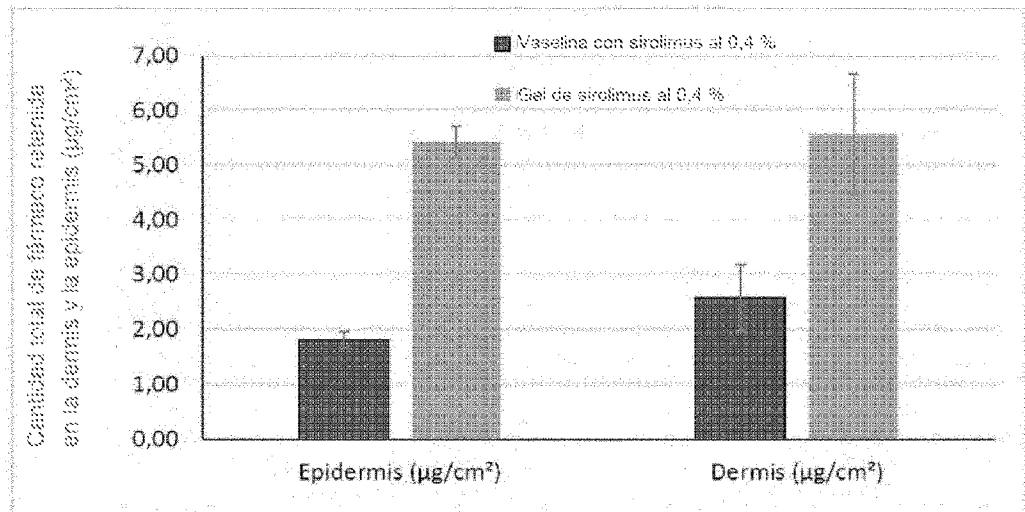


Figura 4: cantidad total de sirolimus retenida en la epidermis y la dermis tras 24 h de exposición a la composición de gel de sirolimus al 0,4 % p/p del Ejemplo 1 y a la pomada de vaselina con sirolimus al 0,4 % p/p en la piel de un cadáver humano.