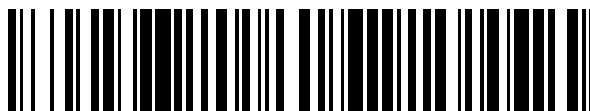


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 563 288**

51 Int. Cl.:

A61K 31/436 (2006.01)
A61P 7/10 (2006.01)
A61P 9/10 (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01)
A61P 27/02 (2006.01)
A61P 31/16 (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.03.2007 E 07753937 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.01.2016 EP 2001466**

54 Título: **Rapamicina en dosis bajas para el tratamiento de enfermedades relacionadas con la permeabilidad vascular**

30 Prioridad:

23.03.2006 US 785814 P

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

14.03.2016

73 Titular/es:

**SANTEN PHARMACEUTICAL CO., LTD (100.0%)
9-19, Shimoshinjo 3-chome Higashiyodogawa-ku
Osaka 533-8651, JP**

72 Inventor/es:

**KLEINMAN, DAVID, M.;
NIVAGGIOLI, THIERRY;
GERRITSEN, MARY y
WEBER, DAVID, A.**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 563 288 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

Rapamicina en dosis bajas para el tratamiento de enfermedades relacionadas con la permeabilidad vascular

Campo de la invención

5 Se describen en este documento formulaciones y métodos para el tratamiento, la prevención, la inhibición, el retraso del inicio o la provocación de la regresión de una enfermedad o afección relacionada con la permeabilidad vascular mediante la administración de una formulación que comprende rapamicina (sirolimus) a un sujeto que lo necesite, incluyendo un ser humano.

Antecedentes de la invención

10 El desarrollo y la maduración de los vasos sanguíneos es consecuencia de una compleja interrelación de reguladores pro- y anti-angiogénicos. La desregulación del equilibrio entre estos factores se piensa que da como resultado la formación de vasos sanguíneos patológicos, tales como vasos sanguíneos con mayor permeabilidad vascular (Bergers & Benjamin, Nat. Rev. Cancer 3:401-410 (2003)). La mayor permeabilidad vascular se ha implicado en numerosas patologías; ejemplos no limitantes incluyen enfermedades y trastornos vasculares de los ojos, la diabetes, el cáncer, la hipertensión pulmonar y diversos edemas.

15 Como un ejemplo no limitante, considérense los ojos. Los ojos contienen tejidos altamente vascularizados y tejidos completamente avasculares en cercana aposición. Esta especializada anatomía requiere de la regulación del equilibrio entre la quiescencia vascular y el crecimiento vascular (Schlingemann et al., Br. J. Ophthalmol. 81:501-51 (1991)). En las enfermedades oculares asociadas con la angiogénesis y la permeabilidad vascular, este delicado equilibrio se rompe. Algunas causas principales de la pérdida severa de la visión y de la ceguera son los trastornos
20 oculares en donde la vasculatura de los ojos se daña o no está suficientemente regulada. Las enfermedades oculares con un elemento de permeabilidad vascular incluyen, por ejemplo, la degeneración macular exudativa asociada a la edad, la retinopatía diabética, la neovascularización corneal, la neovascularización coroidea, el glaucoma neovascular, la ciclitis, la enfermedad de Hippel-Lindau, la retinopatía de prematuridad, el pterigión, la histoplasmosis, la neovascularización del iris, el edema macular, la neovascularización asociada al glaucoma y
25 similares. La pérdida de visión puede estar causada por una mayor permeabilidad de los vasos; o la mayor permeabilidad de los vasos puede correlacionarse con uno o más síntomas que impiden la función de los ojos o, de otro modo, con la inconveniencia o la causa de molestias para el paciente. Como ejemplos no limitantes, la acumulación de fluidos dentro de los ojos y de la cavidad vítrea puede inducir el desprendimiento de retina, la degeneración de células sensoriales de los ojos, una mayor presión intraocular e inflamación, todos los cuales afectan de forma adversa a la visión y a la salud general de los ojos.
30

Como otro ejemplo no limitante, hay dos tipos de retinopatía diabética. La primera es la retinopatía no proliferativa, que es un estadio más temprano de la enfermedad caracterizada por el incremento de la permeabilidad capilar, los microaneurismas, las hemorragias, los exudados y el edema. La mayor pérdida de visión durante este estadio es debido a la acumulación de fluidos en la mácula por una pérdida vascular. Esta acumulación de fluidos se denomina
35 edema macular y puede causar una peor visión temporal o permanente. Los periodos prolongados de pérdida vascular pueden conducir en último lugar al espesamiento de la membrana basal y a la formación de exudados duros y blandos. La segunda categoría de la retinopatía diabética se denomina retinopatía proliferativa y está caracterizada por la formación anormal de nuevos vasos que crecen en la superficie vítrea o que se extienden dentro de la cavidad vítrea. Estos nuevos vasos sanguíneos formados de la retina o del coroides a menudo son
40 permeables, lo que permite la pérdida de fluidos vasculares dentro del tejido circundante y la formación de tejido fibrótico y cicatrices. La pérdida de material de la vasculatura dentro de los tejidos de los ojos y las cicatrices puede conducir a la pérdida de la visión.

Para muchos trastornos oculares, incluyendo el edema retinal, corioideo y macular, no hay opciones terapéuticas eficaces actualmente disponibles. La fotocoagulación láser se emplea para administrar rayos láser. Por ejemplo, la
45 fotocoagulación macular focal se usa para tratar áreas de pérdida vascular fuera de la mácula (Murphy, Amer. Family Physician 51(4):785-796 (1995)). La retinopatía proliferativa avanzada se trata comúnmente con fotocoagulación de dispersión o panretinal. El tratamiento láser puede causar puntos ciegos correspondientes a las áreas tratadas. El tratamiento láser también puede causar hemorragias persistentes o recurrentes, inducir la neovascularización o la fibrosis, o incrementar el riesgo del desprendimiento de retina. Además, algunos pacientes
50 no responden bien a los tratamientos láser.

Serían ventajosos tratamientos para enfermedades o afecciones oculares y otros tipos de enfermedades o afecciones relacionadas con la permeabilidad con menores efectos secundarios peligrosos.

Otra enfermedad o trastorno caracterizado por una mayor permeabilidad vascular es la hipertensión pulmonar. La hipertensión pulmonar es un raro trastorno de los vasos sanguíneos del pulmón en el que la presión en las arterias pulmonares (los vasos sanguíneos que conducen desde el corazón a los pulmones) aumenta por encima de los
55 niveles normales y puede amenazar la vida. Una causa de la hipertensión pulmonar es la hipoxia alveolar, que es

consecuencia de una ventilación inadecuada localizada de los alveolos bien perfundidos o de una disminución generalizada en la ventilación alveolar. La hipertensión pulmonar es también una enfermedad relacionada con la permeabilidad vascular. La hipertensión pulmonar ha sido históricamente crónica e incurable con una pobre tasa de supervivencia. El tratamiento de la hipertensión pulmonar normalmente implica el uso continuo de oxígeno. No se ha probado la eficacia de los vasodilatadores pulmonares (por ejemplo, hidralazina, bloqueantes de calcio, óxido nítrico, prostaciclina) y el trasplante de pulmón es requerido a menudo para pacientes que no responden a la terapia.

Aunque se describieron más arriba trastornos oculares ilustrativos y la hipertensión pulmonar, estos son prácticamente ejemplos de unos pocos de los tipos de problemas que pueden estar causados por la mayor permeabilidad vascular. Además de las enfermedades y los trastornos oculares y de la hipertensión pulmonar, se ha encontrado que la mayor permeabilidad vascular desempeña una función en la patofisiología de una variedad de otras enfermedades y trastornos.

A pesar de la prevalencia de los trastornos relacionados con la permeabilidad vascular, queda pendiente encontrar mejores tratamientos terapéuticos.

15 Sumario de la invención

Se describen en este documento composiciones para tratar, inhibir, prevenir, retrasar el inicio o provocar la regresión de una enfermedad o afección relacionada con la permeabilidad vascular que comprende rapamicina.

Las composiciones son para su uso en métodos para tratar una enfermedad o afección seleccionada del grupo que consiste en edema retinal, gripe, encefalitis viral, neuroretinitis, edema inducido por endotoxinas, vasculitis, edema cerebral metabólico tóxico, hemangiomas, enfermedad de von Hippel Lindau, edema angioneurótico, picadura de serpiente, edema cerebral de gran altitud (ECGA), edema pulmonar de gran altitud (HAPE), edema pulmonar asociado a la inhalación del humo del tabaco, edema pulmonar asociado a la anoxia, edema cerebral hiponatrémico, edema asociado a trauma contundente, edema cerebral después de apoplejía o traumatismo craneal cerrado y edema corneal; en donde la rapamicina está en una forma para la administración al sujeto que lo necesite en una dosis no mayor que una cantidad equivalente a 2 mg/kg.

Se describen en este documento composiciones para su uso en métodos en donde la cantidad del agente terapéutico administrado da como resultado una concentración del agente terapéutico en un tejido asociado con la enfermedad o afección no mayor que una cantidad equivalente a 41 ng/g, no mayor que una cantidad equivalente a 11 ng/g rapamicina, o no mayor que una cantidad equivalente a 7 ng/g de rapamicina.

Se describen en este documento composiciones en donde la rapamicina está en una forma para la administración al sujeto que lo necesite en una dosis no mayor que una cantidad equivalente a 2 mg/kg, 0,5 mg/kg, 0,27 mg/kg, 0,07 mg/kg o 0,014 mg/kg.

Se describen en este documento composiciones en donde la rapamicina está en una formulación que contiene aproximadamente 2% p/p de rapamicina, aproximadamente 4% p/p de etanol y aproximadamente 94% p/p de PEG 400.

Breve descripción de los dibujos

La figura 1 representa la antipermeabilidad vascular que efectúa la rapamicina en respuesta a VEGF y varios tratamientos de control en un modelo de bolsa del carrillo del hámster.

La figura 2 representa la antipermeabilidad vascular que efectúa la rapamicina en respuesta a PAF y varios tratamientos de control en un modelo de la bolsa del carrillo del hámster.

La figura 3 representa los efectos de la vasodilatación arterial de rapamicina en un modelo de bolsa del carrillo del hámster.

La figura 4 representa los efectos de la vasodilatación arterial de rapamicina en un modelo de bolsa del carrillo del hámster.

45 Descripción detallada

Se describen en este documento formulaciones relacionadas con la administración de agentes terapéuticos a un sujeto, incluyendo un ser humano, e incluyendo a un agente terapéutico el cual es rapamicina. Las formulaciones descritas en este documento pueden usarse para tratar, prevenir, inhibir, retrasar el inicio o provocar la regresión de las enfermedades o afecciones relacionadas con la permeabilidad vascular descritas en este documento. En algunas variaciones, las formulaciones son para su uso en el tratamiento de las enfermedades o afecciones anteriormente mencionadas.

5 En este documento se describen (1) rapamicina que puede administrarse a un sujeto, incluyendo un ser humano, (2) enfermedades y afecciones que pueden tratarse, prevenirse, inhibirse, retrasar el inicio o provocar la regresión mediante la administración de rapamicina, (3) formulaciones que pueden usarse para administrar rapamicina, (4) dosis y niveles de tejido, (5) rutas de administración, (6) métodos de preparación, y (7) la administración prolongada de rapamicina.

Agentes terapéuticos

El compuesto usado es sirolimus (rapamicina).

Los términos rapamicina, rapa y sirolimus se usan de forma intercambiable en este documento.

En algunas variaciones, la formulación comprende una combinación de uno o más agentes terapéuticos.

10 Los agentes terapéuticos también pueden usarse en combinación con otros agentes terapéuticos y terapias, incluyendo agentes y terapias útiles para el tratamiento, la prevención, la inhibición, el retraso del inicio, o la provocación de la regresión de las enfermedades o afecciones descritas en este documento.

Enfermedades o afecciones que pueden tratarse, prevenirse, inhibirse, retrasar el inicio o provocar la regresión

15 Las formulaciones descritas en este documento son para uso en el tratamiento de edema retinal (por ejemplo, edema retinal asociado a la neovascularización coroidea), gripe; incluyendo gripe aviar, encefalitis viral, neurorretinitis, edema inducido por endotoxinas, vasculitis, edema cerebral metabólico tóxico, hemangioma, edema angioneurótico, picadura de serpiente, edema cerebral de gran altitud (ECGA), edema pulmonar de gran altitud (EPGA), edema cerebral hiponatrémico, edema asociado a trauma contundente, edema cerebral después de apoplejía o traumatismo craneal cerrado o edema corneal (por ejemplo, edema corneal crónico).

20 Formulaciones

Del modo más general, las formulaciones descritas en este documento pueden ser, de forma general, de cualquier tipo para ser capaz de administrar rapamicina para tratar una o más de las enfermedades o afecciones descritas en este documento.

25 En algunas variaciones, cualquiera de las formulaciones que se describen en este documento son para administrar en múltiples localizaciones dentro de un periodo de tiempo, incluyendo, en el transcurso de una hora. Sin vincularse a ninguna teoría, se piensa que dichas administraciones múltiples, incluyendo inyecciones múltiples, proporcionan una mayor dosis total que se administra al tejido que una dosis individual debido a la capacidad potencialmente limitada del tejido local de absorber un volumen o cantidad mayor. En algunas variaciones, cualquiera de las formulaciones descritas en este documento son para su administración en uno o más momentos.

30 En algunas variaciones, la formulación es una formulación sólida, una formulación líquida, un sistema de administración de fármacos o una formulación asociada, liberada o administrada próxima a un dispositivo.

En algunas variaciones, la formulación es una formulación de nanopartículas. En algunas variaciones, la formulación de nanopartículas se prepara mediante molido.

35 En algunas variaciones, la formulación es una formulación estable de rapamicina preparada o que se puede preparar mediante el método descrito en el documento de EE.UU. 60/772.018, titulado "Stable formulations and methods of their preparation and use".

Formulaciones sólidas

40 En algunas variaciones, las formulaciones que se describen en este documento son formulaciones sólidas. Las formulaciones sólidas pueden formularse para varias rutas de administración, incluyendo, pero sin limitación, la administración por cualquier ruta de administración descrita en este documento, incluyendo, pero sin limitación, por implantación o administración oral. Ejemplos de formas de administración sólidas incluyen formulaciones de liberación controlada o sostenida, formulaciones sólidas revestidas o no revestidas, obleas, películas, partículas, micropartículas, nanopartículas, perlas, formulaciones difundibles, formulaciones basadas en la degradación, formulaciones con un reservorio, formulaciones masticables, formulaciones rápidamente desintegrantes,

45 formulaciones bucales y formulaciones poliméricas.

En algunas variaciones, el agente terapéutico es para su administración como una formulación sólida, incluyendo una formulación sólida que consiste esencialmente en el fármaco puro (por ejemplo, aproximadamente 99% p/p).

50 Ejemplos de sistemas de administración de fármacos sólidos que pueden usarse en los métodos que se describen en este documento son encontrados en el documento de EE.UU. 60/664.119, titulado "Drug delivery systems for the treatment of diseases or conditions" y el documento de EE.UU. 11/386.290, titulado "Drug delivery systems for the treatment of diseases or conditions".

Formulaciones líquidas

En algunas variaciones, las formulaciones que se describen en este documento son formulaciones líquidas. Las formulaciones líquidas descritas en este documento contienen rapamicina y pueden ser de forma general cualquier formulación líquida, incluyendo soluciones, suspensiones y emulsiones.

- 5 Una formulación líquida descrita en este documento es una formulación gelificante in situ. Las formulaciones gelificantes in situ, como se describen en este documento, comprenden rapamicina y una pluralidad de polímeros que proporcionan una formulación que forma un gel o una sustancia tipo gel cuando se coloca en un medio acuoso, incluyendo un medio acuoso ocular.

- 10 En algunas variaciones de las formulaciones líquidas que se describen en este documento, el agente terapéutico es una solución o suspensión de rapamicina en un medio líquido. Los medios líquidos incluyen disolventes, incluyendo aquellos de la sección "Solubilización de agentes terapéuticos".

- 15 Las formulaciones líquidas que se describen en este documento pueden comprender un componente de agente solubilizante. En algunas variaciones, el componente del agente solubilizante es un tensioactivo. Nótese que hay algún solapamiento entre los componentes que pueden ser disolventes y agentes solubilizantes y que, por lo tanto, el mismo componente puede estar en algunos sistemas que se usan tanto como disolventes como agentes solubilizantes. Una formulación líquida que comprende rapamicina y un componente que puede ser considerado tanto como disolvente como agente solubilizante o como tensioactivo será considerado un disolvente si está desempeñando la función de disolvente; si el componente no está desempeñando la función de disolvente, el componente puede ser considerado un agente solubilizante o tensioactivo.

- 20 Las formulaciones líquidas pueden comprender opcionalmente además estabilizantes, excipientes, agentes gelificantes, adyuvantes, antioxidantes y/u otros componentes que se describen en este documento.

En algunas variaciones, todos los componentes en la formulación líquida, diferentes del agente terapéutico, son líquidos a temperatura ambiente.

- 25 En algunas variaciones, la formulación líquida comprende nanopartículas. En algunas variaciones, las nanopartículas se preparan mediante molido.

- 30 En algunas variaciones, la formulación líquida comprende un agente modificador de la liberación. En algunas variaciones, el agente modificador de la liberación es un componente polimérico formador de película. El componente polimérico formador de película puede comprender uno o más polímeros formadores de películas. Cualquier polímero formador de película puede usarse en el componente excipiente. En algunas variaciones, el componente polimérico formador de película comprende un polímero formador de película insoluble en agua. En algunas variaciones, el componente del agente modificador de la liberación comprende un polímero acrílico, incluyendo, pero sin limitación, polimetacrilato, incluyendo Eudragit RL.

- 35 Se describen en este documento composiciones y formulaciones líquidas para la administración de rapamicina. La administración de rapamicina que usan las composiciones y las formulaciones líquidas que se describen en este documento pueden usarse para tratar, prevenir, inhibir, retrasar el inicio o provocar la regresión de las enfermedades y afecciones descritas en la sección "Enfermedades y afecciones". Las composiciones y formulaciones líquidas que se describen en este documento comprenden rapamicina. Las composiciones y formulaciones líquidas que se describen en este documento pueden comprender uno o más de un agente terapéutico. Pueden usarse otras composiciones y formulaciones líquidas además de las explícitamente descritas en este documento.

- 40 Las formulaciones pueden usarse para mantener una cantidad de rapamicina que sea eficaz para tratar una o más de las enfermedades o afecciones descritas en este documento.

- 45 En algunas variaciones, la rapamicina en la formulación comprende entre 0,01 y 80% del peso total de la composición; entre 0,05 y 15%; entre 0,1 y 10%; entre 1 y 5%; o entre 5 y 15%; entre 8 y 10%; entre aproximadamente 0,01 y aproximadamente 1%; entre 0,05 y 5%; entre 0,1 y 0,2%; entre 0,2 y 0,3%; entre 0,3 y 0,4%; entre 0,4 y 0,5%; entre 0,5 y 0,6%; entre 0,6 y 0,7%; entre 0,7 y 1%; entre 1 y 5%; entre 5 y 10%; entre 5 y 30%; entre 15 y 55%, entre 20 y 30%; entre 25 y 30%, entre 35 y 55%; aproximadamente 10%; aproximadamente 20%, aproximadamente 30%, aproximadamente 35%, aproximadamente 40%; aproximadamente 45%; aproximadamente 50%; aproximadamente 55%, aproximadamente 60%, aproximadamente 65%; aproximadamente 70%, aproximadamente 75%; o aproximadamente 80% p/p.

- 50 El componente disolvente puede comprender, por ejemplo, entre aproximadamente 0,01 y aproximadamente 99,9 % del peso total de la composición; entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 99%; entre aproximadamente 25 y aproximadamente 55%; entre aproximadamente 30 y aproximadamente 50%; o entre aproximadamente 35 y aproximadamente 45%; entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 10%; entre aproximadamente 10 y aproximadamente 20%; entre aproximadamente 20 y aproximadamente 30%; entre aproximadamente 30 y aproximadamente 40%; entre aproximadamente 40 y aproximadamente 45%; entre aproximadamente 40 y

aproximadamente 45%; entre aproximadamente 45 y aproximadamente 50%; entre aproximadamente 50 y aproximadamente 60%; entre aproximadamente 50 y aproximadamente 70%; entre aproximadamente 70 y aproximadamente 80%; entre aproximadamente 80 y aproximadamente 90%; o entre aproximadamente 90 y aproximadamente 100%.

5 El componente del agente solubilizante puede comprender, por ejemplo, entre aproximadamente 0,01 y aproximadamente 30 % del peso total de la composición; entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 20%; entre aproximadamente 2,5 y aproximadamente 15%; entre aproximadamente 10 y aproximadamente 15%; o entre aproximadamente 5 y aproximadamente 10%; entre aproximadamente 8 y aproximadamente 12%; entre aproximadamente 10 y aproximadamente 20%; entre aproximadamente 20 y aproximadamente 30%.

10 En algunas variaciones, las formulaciones líquidas que se describen en este documento tienen una viscosidad de entre 40% y 120% centipoises. En algunas variaciones, las formulaciones líquidas que se describen en este documento tienen una viscosidad de entre 60% y 80% centipoises.

15 En algunas variaciones, las formulaciones líquidas que se describen en este documento comprenden rapamicina y un componente disolvente. El componente disolvente puede comprender un disolvente individual o una combinación de disolventes. El componente del agente terapéutico puede comprender un agente terapéutico individual o una combinación de agentes terapéuticos. En algunas variaciones, el disolvente es glicerina, dimetilsulfóxido, N-metilpirrolidona, dimetil-acetamida (DMA), dimetil-formamida, glicerol formal, etoxi-diglicol, trietilen-glicol-dimetil-éter, triacetina, diacetina, aceite de maíz, citrato de acetil-trietilo (ATC), lactato de etilo, capril-glicérido poliglicolado, y butirolactona, dimetil-isosorbida, alcohol bencílico, etanol, alcohol isopropílico, polietilenglicol de varios pesos moleculares, incluyendo PEG 300 y PEG 400, o propilenglicol, o una mezcla de uno o más de estos.

20 En algunas variaciones, las formulaciones líquidas que se describen en este documento son soluciones y comprenden rapamicina y un componente disolvente. En algunas variaciones, el componente disolvente comprende etanol. En algunas variaciones, el componente disolvente comprende etanol y un polietilenglicol, incluyendo un polietilenglicol líquido, incluyendo uno o más de PEG 300 o PEG 400.

25 En algunas variaciones, las formulaciones líquidas que se describen en este documento son suspensiones y comprenden un agente terapéutico y un componente diluyente. En algunas variaciones, el componente diluyente comprende uno o más componentes enumerados en este documento como disolventes o agentes solubilizantes, en donde la mezcla resultante es una suspensión.

En algunas variaciones, la formulación líquida es parcialmente una solución y, parcialmente, una suspensión.

30 En algunas variaciones, la formulación líquida es una formulación gelificante in situ y comprende rapamicina y un componente polimérico; en donde el componente polimérico puede comprender una pluralidad de polímeros. En algunas variaciones, la formulación líquida comprende un polímero de polimetacrilato. En algunas variaciones, la formulación líquida comprende un polímero de polivinilpirrolidona.

35 Algunas variaciones de las formulaciones líquidas incluyen rapamicina entre aproximadamente 0,01% y aproximadamente 20% en peso del total, un disolvente entre aproximadamente 5% y aproximadamente 15% en peso del total, un agente solubilizante incluyendo un tensioactivo entre aproximadamente 5% y aproximadamente 15% en peso del total, con agua como el componente remanente primario. En algunas variaciones, las formulaciones comprenden además agentes estabilizantes, excipientes, adyuvantes o antioxidantes, entre aproximadamente 0 y aproximadamente 40% en peso del total.

40 En algunas variaciones, una formulación líquida comprende hasta aproximadamente 5% de rapamicina, en peso del total; y hasta aproximadamente 99,9% de un componente disolvente, en peso del total. En algunas variaciones, la formulación líquida comprende hasta aproximadamente 5% de rapamicina, en peso del total; y hasta aproximadamente 99,9% de un componente diluyente.

45 En algunas variaciones, una formulación líquida puede comprender hasta aproximadamente 5% de rapamicina, en peso del total; hasta aproximadamente 10% del disolvente en peso del total; y hasta aproximadamente 85% de un componente solubilizante, en peso del total. En algunas variaciones, el componente solubilizante es una solución acuosa de un tensioactivo.

50 Una pluralidad de componente poliméricos puede comprender, por ejemplo, entre aproximadamente 0,01 y aproximadamente 30% del peso total de la composición; entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 20%; entre aproximadamente 2,5 y aproximadamente 15%; entre aproximadamente 10 y aproximadamente 15%; entre aproximadamente 3 y aproximadamente 5%; entre aproximadamente 5 y aproximadamente 10%; entre aproximadamente 8 y aproximadamente 12%; entre aproximadamente 10 y aproximadamente 20%; o entre aproximadamente 20 y aproximadamente 30%.

55 Algunas variaciones de las formulaciones líquidas incluyen rapamicina entre aproximadamente 0,01% y aproximadamente 20% en peso del total, un componente disolvente entre aproximadamente 60% y

aproximadamente 98% en peso del total, y una pluralidad de polímeros, cuyo porcentaje combinado está entre aproximadamente 0,1% y aproximadamente 15% en peso del total. En algunas variaciones, las formulaciones comprenden además agentes estabilizantes, excipientes, adyuvantes o antioxidantes, entre aproximadamente 0 y aproximadamente 40% en peso del total.

- 5 En algunas variaciones, una formulación líquida puede comprender aproximadamente 4% de rapamicina, en peso del total; aproximadamente 91% del disolvente en peso del total; y aproximadamente 5% del componente polimérico, en peso del total.

Las siguientes referencias muestran una o más formulaciones de rapamicina, y las cuales describen el uso de rapamicina en varias dosis y otros agentes terapéuticos para tratar varias enfermedades o afecciones: el documento de EE.UU. 60/651.790, titulado "Formulations for ocular treatment"; el documento de EE.UU. 60/664.040, titulado "Liquid formulations for the treatment of diseases or conditions"; el documento de EE.UU. 60/664.119, titulado "Drug delivery systems for treatment of diseases or conditions"; el documento de EE.UU. 60/664.306, titulado "In situ gelling formulations and liquid formulations for treatment of diseases or conditions"; el documento de EE.UU. 11/351.844, titulado "Formulations for ocular treatment"; el documento de EE.UU. 11/351.761, titulado "Liquid formulations for treatment of diseases or conditions"; el documento de EE.UU. 11/386.290, titulado "Drug delivery systems for treatment of diseases or conditions"; el documento de EE.UU. 60/772.018, titulado "Stable formulations, and methods of their preparation and use"; el documento de EE.UU. 2005/0187241, y el documento de EE.UU. 2005/0064010.

20 En algunas variaciones, la formulación líquida comprende un agente terapéutico o agentes con una concentración de entre aproximadamente 0,01% y aproximadamente 10% en peso del total, y un disolvente entre aproximadamente 10 % y aproximadamente 99 % en peso del total. En algunas variaciones, la formulación además comprende un agente solubilizante incluyendo un tensioactivo. En algunas variaciones, la formulación líquida además comprende un agente estabilizante, excipiente, adyuvante, o antioxidante, etc., entre aproximadamente 0 y aproximadamente 40% en peso del total. En algunas variaciones, el agente terapéutico tiene aproximadamente 5% en peso del total y el componente disolvente tiene aproximadamente 95% en peso del total.

30 En algunas variaciones, la rapamicina en la formulación líquida contiene entre aproximadamente 0,01 y aproximadamente 10% del peso total de la composición; entre aproximadamente 0,05 y aproximadamente 10%; entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 5%; entre aproximadamente 1 y aproximadamente 5%; o entre aproximadamente 5 y aproximadamente 15%; entre aproximadamente 8 y aproximadamente 10%; entre aproximadamente 0,01 y aproximadamente 1%; entre aproximadamente 0,05 y aproximadamente 5%; entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 0,2%; entre aproximadamente 0,2 y aproximadamente 0,3%; entre aproximadamente 0,3 y aproximadamente 0,4%; entre aproximadamente 0,4 y aproximadamente 0,5%; entre aproximadamente 0,5 y aproximadamente 0,6%; entre aproximadamente 0,6 y aproximadamente 0,7%; entre aproximadamente 0,7 y aproximadamente 1%; entre aproximadamente 1 y aproximadamente 3%; o entre aproximadamente 1,5 y aproximadamente 2,5%. En algunas variaciones, las formulaciones líquidas que se describen en este documento continen entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 5% p/p de rapamicina.

40 En algunas variaciones, el componente líquido no acuoso tiene, por ejemplo, entre aproximadamente 0,01 y aproximadamente 99,9 % del peso total de la composición; entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 99%; entre aproximadamente 75 y aproximadamente 99,99%; entre aproximadamente 85 y aproximadamente 99,99%; o entre aproximadamente 55 y aproximadamente 95% p/p. En algunas variaciones, el componente líquido no acuoso está entre aproximadamente 85 y aproximadamente 99,99% p/p.

45 En algunas variaciones, hay opcionalmente un componente acuoso. En algunas variaciones, el componente acuoso es menos de aproximadamente 30%, menos de aproximadamente 25%, menos de aproximadamente 20%, menos de aproximadamente 15%, menos de aproximadamente 10%, menos de aproximadamente 7,5%, menos de aproximadamente 5%, menos de aproximadamente 4%, menos de aproximadamente 3%, menos de aproximadamente 2%, menos de aproximadamente 1%, o menos de aproximadamente 0,5%. En algunas variaciones, el componente acuoso es menos de aproximadamente 5% p/p.

50 Algunas variaciones de las formulaciones líquidas incluyen rapamicina entre aproximadamente 0,01 y aproximadamente 5% en peso del total y un componente líquido no acuoso entre aproximadamente 95% y aproximadamente 99,99% en peso del total. En algunas variaciones, las formulaciones además comprenden agentes estabilizantes, excipientes, adyuvantes o antioxidantes, entre aproximadamente 0 y aproximadamente 5% en peso del total.

55 En algunas variaciones, una formulación líquida contiene aproximadamente 2% p/p de rapamicina y aproximadamente 98% p/p de un componente líquido no acuoso. En algunas variaciones, el componente líquido no acuoso comprende etanol. En algunas variaciones, el componente líquido no acuoso comprende un polietilenglicol líquido, incluyendo, pero sin limitación, PEG 400.

En algunas variaciones, la formulación contiene 2% p/p de rapamicina, 4% p/p de etanol y 94% p/p de PEG 400.

En algunas variaciones, la formulación se diluye en un medio antes de la administración a un sujeto que lo necesite.

Las formulaciones líquidas pueden formularse para varias rutas de administración, incluyendo la administración por cualquier ruta de administración descrita en este documento, incluyendo la administración oral de la liberación por inyección.

5 Formulaciones gelificantes in situ

En algunas variaciones, las formulaciones que se describen en este documento son formulaciones gelificantes in situ.

10 Una "formulación gelificante in situ", como se usa en este documento, se refiere a una formulación líquida que forma una masa no dispersada tipo gel cuando la formulación líquida se coloca en un medio acuoso, incluyendo un medio acuoso que son agua, el humor vítreo del ojo de un sujeto y entre la esclera y la conjuntiva de un ojo de un sujeto. En algunas variaciones, una formulación gelificante in situ forma una masa no dispersada tipo gel cuando se coloca en agua del grifo.

15 En algunas variaciones, la formulación gelificante in situ es una suspensión antes de la colocación en un medio acuoso y forma un gel in situ en su colocación en un medio acuoso. En algunas variaciones, la formulación gelificante in situ es una solución antes de su colocación en un medio acuoso y forma un gel in situ en su colocación en un medio acuoso. En algunas variaciones, la formulación gelificante in situ es una emulsión antes de su colocación en un medio acuoso y forma un gel in situ en su colocación en un medio acuoso. En algunas variaciones, una masa no dispersada tipo gel forma después de su colocación de la formulación gelificante in situ en un medio acuoso, incluyendo cualquiera o todos de agua, un medio acuoso de un sujeto, el humor vítreo de un ojo, o entre la esclera y la conjuntiva de un ojo. En algunas variaciones, el gel in situ está formado por una matriz polimérica. En algunas variaciones, el agente terapéutico se dispersa en la matriz polimérica.

20 Se describen en este documento formulaciones gelificantes in situ que pueden usarse para tratar las enfermedades y afecciones de un sujeto incluyendo un ser humano. Cuando se usan para tratar la enfermedad o la afección del sujeto, la formulación gelificante in situ se administra al sujeto.

25 En algunas variaciones, la formulación gelificante in situ comprende uno o más polímeros. Se describen en este documento varios tipos de polímeros, incluyendo polímeros que son disolventes, polímeros que son agentes solubilizantes, polímeros que son agentes modificadores de la liberación, polímeros que son agentes estabilizantes, etc. En algunas variaciones, se usa cualquier combinación de polímeros en donde los polímeros cuando se combinan con el agente terapéutico forman cualquiera o todo de una masa no dispersada, un gel, un hidrogel o una matriz polimérica, cuando se coloca en un medio acuoso, incluyendo cualquiera o todos de agua, el humor vítreo, o entre la esclera y la conjuntiva.

30 En algunas variaciones, la formulación gelificante in situ suministra la liberación prolongada de agentes terapéuticos a un sujeto cuando se administra al sujeto.

35 En algunas variaciones, la formulación gelificante in situ comprende nanopartículas. En algunas variaciones, las nanopartículas se preparan mediante molido.

40 En algunas variaciones, la formulación comprende un agente terapéutico y una pluralidad de polímeros, en donde uno de los polímeros es un polimetacrilato. Los polimetacrilatos se conocen por diversos nombres y están disponibles en varias preparaciones, incluyendo metacrilatos poliméricos, copolímero de ácido metacrílico-acrilato de etilo (1:1), dispersión del 30 por ciento de copolímero de ácido metacrílico-acrilato de etilo (1:1), copolímero de ácido metacrílico-metacrilato de metilo (1:1), copolímero de ácido metacrílico-metacrilato de metilo (1:2), polímero de ácido metacrílico y acrilato de etilo (1:1), polímero de ácido metacrílico y acrilato de etilo 1:1 dispersión al 30 por ciento, polímero de ácido metacrílico y metacrilato de metilo 1:1, polímero de ácido metacrílico y metacrilato de metilo 1:2, copolímero de USPNF: metacrilato de amonio, copolímero de ácido metacrílico, dispersión de copolímero de ácido metacrílico.

45 En algunas variaciones, uno de los polímeros es polivinilpirrolidona. La polivinilpirrolidona se conoce por diversos nombres y está disponible en diversas preparaciones, incluyendo povidona, povidonum, kollidon®; plasdon®; poli[1-(2-oxo-1-pirrolidinil)etileno]; polividona; PVP; polímero de 1-vinil-2-pirrolidinona y homopolímero de 1-etil-2-pirrolidinona.

50 Una formulación líquida descrita en este documento comprende un agente terapéutico y un componente disolvente. El componente disolvente puede comprender un disolvente individual o una combinación de disolventes.

En algunas variaciones, el disolvente es glicerina, dimetilsulfóxido, N-metilpirrolidona, etanol, alcohol isopropílico, polietilenglicol de varios pesos moleculares, incluyendo PEG 300 y PEG 400, o propilenglicol, o una mezcla de uno o más de estos.

En algunas variaciones, el disolvente es polietilenglicol. El polietilenglicol se conoce por diversos nombres y está disponible en diversas preparaciones, incluyendo macrogeles, macrogel 400, macrogel 1500, macrogel 4000, macrogel 6000, macrogel 20000, macrogela, breox PEG; carbocera; carbocera sentry; Hodag PEG; Lipo; Lipoxol; Lutrol® E; PEG; Pluriol® E; polioxietilenglicol y α -Hidro- ω -hidroxi-poli(oxi-1,2-etandi-ilo).

5 Solubilización de agentes terapéuticos

Una composición o formulación líquida que puede usarse es una composición o formulación líquida en la que el agente terapéutico se disuelve en un componente disolvente. Generalmente, cualquier disolvente que tenga el efecto deseado puede usarse; en el cual el agente terapéutico se disuelva. En algunas variaciones, el disolvente es acuoso. En algunas variaciones, el disolvente no es acuoso. Un "disolvente acuoso" es un disolvente que contiene al menos aproximadamente 50% agua.

Generalmente, cualquier concentración del agente terapéutico solubilizado que tiene el efecto deseado puede ser usada. El componente disolvente puede ser un disolvente individual o puede ser una mezcla de disolventes. El componente disolvente puede ser un disolvente individual o puede ser una mezcla de disolventes. Los disolventes y tipos de soluciones son muy conocidos por los expertos en la técnica en dichas tecnologías de administración de fármacos. Véanse, por ejemplo, "Remington: The Science and Practice of Pharmacy", Edición Veinte, Lippincott Williams & Wilkins; edición 20ª (15 de diciembre, 2000); "Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems", edición octava, Lippincott Williams & Wilkins (Agosto de 2004); "Handbook of Pharmaceutical Excipients" 2003, American Pharmaceutical Association, Washington, DC, EE.UU. y Pharmaceutical Press, London, UK; y Strickley, "Solubilizing Excipients in Oral and Injectable Formulations", Pharmaceutical Research, Vol. 21, No. 2, Febrero de 2004.

Como se resalta anteriormente, algunos disolventes también pueden servir como agentes solubilizantes.

Los disolventes que pueden usarse incluyen DMSO, etanol, metanol, alcohol isopropílico, aceite de ricino, propilenglicol, glicerina, polisorbato 80, alcohol bencílico, dimetil-acetamida (DMA), dimetil-formamida (DMF), triacetina, diacetina, aceite de maíz, citrato de acetil-trietilo (ATC), lactato de etilo, glicerol formal, etoxi-diglicol (Transcutol, Gattefosse), trietilen-glicol-dimetil-éter (Triglyme), dimetil-isosorbida (DMI), γ -butirolactona, N-metil-2-pirrolidinona (NMP), polietilenglicol de varios pesos moleculares, incluyendo, pero sin limitación, PEG 300 y PEG 400, y capril-glicérido poliglicolado (Labrasol, Gattefosse), combinaciones de cualquiera de uno o más de los anteriores, o análogos o derivados de cualquiera de uno o más de los anteriores.

En algunas variaciones, el disolvente es un polietilenglicol. El polietilenglicol se conoce por diversos nombres y está disponible en diversas preparaciones, incluyendo macrogeles, macrogel 400, macrogel 1500, macrogel 4000, macrogel 6000, macrogel 20000, macrogela, breox PEG; carbocera; carbocera sentry; Hodag PEG; Lipo; Lipoxol; Lutrol E; PEG; Pluriol E; polioxietilenglicol y α -hidro- ω -hidroxi-poli(oxi-1,2-etanodi-ilo).

En algunas variaciones, el polietilenglicol es un PEG líquido, y es uno o más de PEG 300 o PEG 400.

Otros disolventes incluyen una cantidad de un ácido graso C_6 - C_{24} suficiente para solubilizar a un agente terapéutico.

También pueden usarse disolventes fosfolipídicos, tales como lecitina, fosfatidilcolina, o una mezcla de varios diglicéridos de ácidos esteárico, palmítico y oleico, unidos al éster de colina del ácido fosfórico; fosfatidilcolina de soja hidrogenada (FCSH), diestearoilfosfatidilglicerol (DEFG), L- α -dimiristoilfosfatidilcolina (DMPC), L- α -dimiristoilfosfatidilglicerol (DMFG).

Otros ejemplos de disolventes incluyen, por ejemplo, componentes tales como alcoholes, propilenglicol, polietilenglicol de varios pesos moleculares, ésteres de propilenglicol, propilenglicol esterificado con ácidos grasos tales como oleico, esteárico, palmítico, cáprico, linoleico; mono-, di-, o triglicéridos de cadena media, ácidos grasos de cadena larga, aceites naturales y una de sus mezclas. Los componentes oleosos para el sistema disolvente incluyen aceites comercialmente disponibles así como aceites naturales. Los aceites pueden además ser aceites vegetales o aceites minerales. Los aceites pueden caracterizarse como aceites sin actividad superficial, que no tienen típicamente un valor de equilibrio hidrófilo-lipófilo. Sustancias comercialmente disponibles que comprenden triglicéridos de cadena media incluyen Captex 100®, Captex 300®, Captex 355®, Miglyol 810®, Miglyol 812®, Miglyol 818®, Miglyol 829® y Dynacerin 660®. Las composiciones de éster de propilenglicol que están comercialmente disponibles abarcan Captex 200 y Miglyol 840® y similares. El producto comercial, Capmul MCM® comprende una de muchas mezclas de cadena media posibles que comprenden monoglicéridos y diglicéridos.

Otros disolventes incluyen aceites naturales tales como aceite de hierbabuena y aceite de semillas. Aceites naturales ilustrativos incluyen ácido oleico, aceite de ricino, aceite de semilla de cártamo, aceite de semilla de soja, aceite de oliva, aceite de semilla de girasol, aceite de sésamo y aceite de cacahuete. También pueden usarse ácidos grasos de soja. Ejemplos de disolventes no acuosos totalmente saturados incluyen ésteres de ácidos grasos de cadena media a larga (tales como ácidos grasos triglicéridos con una longitud de cadena de aproximadamente C_6 a aproximadamente C_{24}). También pueden usarse aceite de semilla de soja hidrogenado y otros aceites vegetales. Las mezclas de ácidos grasos pueden dividirse del aceite natural (por ejemplo, aceite de coco, aceite de semilla de

palma, aceite babasu o similares) y refinados. En algunas realizaciones, pueden usarse triglicéridos de cadena media (de aproximadamente C₈ a aproximadamente C₁₂), tales como triglicéridos caprílicos/cápricos derivados de aceite de coco o aceite de semilla de palma. También pueden usarse mono- y di-glicéridos de cadena media. Otros disolventes no acuosos totalmente saturados incluyen aceite de coco saturado (que típicamente incluyen una mezcla de ácidos láurico, mirístico, palmítico, cáprico y caproico), incluyendo los vendidos bajo la marca comercial Miglyol® de Huls y que llevan las denominaciones comerciales 810, 812, 829 y 840). También se mencionan los productos NeoBee® vendidos por Drew Chemicals. Los disolventes no acuosos incluyen miristato de isopropilo. Ejemplos de aceites sintéticos incluyen triglicéridos y diésteres de propilenglicol de ácido grasos saturados o insaturados que tienen de 6 a 24 átomos de carbono, tales como, por ejemplo, ácido hexanoico, octanoico (caprílico), nonanoico (pelargónico), decanoico (cáprico), undecanoico, laurico, tridecanoico, tetradecanoico (mirístico), pentadecanoico, hexadecanoico (palmítico), heptadecanoico, octadecanoico (esteárico), nonadecanoico, heptadecanoico, eicosanoico, heneicosanoico, docosanoico y ácidos lignocéricos. Ejemplos de ácidos carboxílicos insaturados incluyen ácidos oleicos, linoleicos y linolénicos. El disolvente no acuoso puede comprender los ésteres de mono-, di- y tri-glicerilo de ácidos grasos o glicéridos mezclados y/o mono- o di-ésteres de propilenglicol, en donde al menos una molécula de glicerol ha sido esterificada con ácidos grasos de longitud variable de átomos de carbono. Un ejemplo de un "no aceite" útil como disolvente es el polietilenglicol.

Los aceites vegetales ejemplares incluyen aceite de semilla de algodón, aceite de maíz, aceite de sésamo, aceite de semilla de soja, aceite de oliva, aceite de coco fraccionado, aceite de cacahuete, aceite de girasol, aceite de cártamo, aceite de almendra, aceite de aguacate, aceite de palma, aceite de semilla de palma, aceite de babasu, aceite de hayuco, aceite de semilla de lino, aceite de colza. También pueden usarse mono-, di- y tri-glicéridos de aceites vegetales, incluyendo de maíz.

También pueden usarse polivinil-pirrolidona (PVP), reticulada o no, como disolvente. Otros disolventes incluyen ácidos grasos C₆-C₂₄, ácido oleico, Imwitor 742, Capmul, F68, F68 (Lutrol), PLURONICS® incluyendo, pero sin limitación, PLURONICS® F108, F127 y F68, Poloxámeros, Jeffamines), Tetronics®, F127; ciclodextrinas tales como α-ciclodextrina, β-ciclodextrina, hidroxipropil-β-ciclodextrina, sulfobutileter-β-ciclodextrina (Captisol®); CMC, polisorbitan 20, Cavitron®, polietilenglicol de varios pesos moleculares incluyendo PEG 300 y PEG 400.

También pueden usarse como disolventes cera de abejas y d-α-tocoferol (Vitamina E).

Los disolventes para su uso en las formulaciones líquidas pueden determinarse mediante una variedad de métodos conocidos en la técnica, incluyendo (1) estimar teóricamente sus valores del parámetro de solubilidad y elegir los que coinciden con el agente terapéutico, usando ecuaciones estándar en el campo; y (2) determinar experimentalmente la solubilidad de saturación del agente terapéutico en los disolventes y elegir entre los que exhiban la solubilidad deseada.

Solubilización de rapamicina

Los disolventes que pueden usarse para preparar soluciones o suspensiones de rapamicina incluyen cualquier disolvente descrito en este documento, incluyendo cualquiera de uno o más de DMSO, glicerina, etanol, metanol, alcohol isopropílico; aceite de ricino, propilenglicol, polivinilpropileno, glicerina, polisorbato 80, alcohol bencílico, dimetil-acetamida (DMA), dimetil-formamida (DMF), glicerol formal, etoxi-diglicol (Transcutol, Gattefosse), trietilenglicol-dimetil-eter (Triglyme), dimetil-isosorbida (DMI), γ-butirolactona, N-metil-2-pirrolidinona (NMP), polietilenglicol de varios pesos moleculares, incluyendo PEG 300 y PEG 400, y capril-glicérido poliglicolado (Labrasol®, Gattefosse).

Otros disolventes incluyen ácidos grasos C₆-C₂₄, ácido oleico, Imwitor® 742, Capmul®, F68, F68 (Lutrol®), PLURONICS® incluyendo PLURONICS® F108, F127, y F68, Poloxámeros, Jeffamines), Tetronics, F127, beta-ciclodextrina, CMC, polisorbitan 20, Cavitron®, softigen® 767, captisol® y aceite de sésamo.

Otros métodos que pueden usarse para disolver rapamicina se describen in "Solubilization of Rapamicina", P. Simamora et al. Int'l J. Pharma 213 (2001) 25-29.

Por ejemplo, la rapamicina puede disolverse en DMSO al 5% o metanol en una solución salina equilibrada. La solución de rapamicina puede ser una solución de rapamicina insaturada, saturada o supersaturada. La solución de rapamicina puede estar en contacto con la rapamicina sólida. En un ejemplo, la rapamicina puede disolverse en una concentración de hasta aproximadamente 400 mg/ml. La rapamicina también puede, por ejemplo, disolverse en propilenglicol esterificado con ácidos grasos tales como oleico, esteárico, palmítico, cáprico y linoleico.

Muchos otros disolventes son posibles. Los expertos ordinarios en la técnica encontrarán de rutina identificar disolventes para rapamicina según las instrucciones de este documento.

Agentes solubilizantes

Generalmente, puede usarse cualquier agente solubilizante o combinación de agentes solubilizantes en las formulaciones líquidas que se describen en este documento.

En algunas variaciones, el agente solubilizante es un tensioactivo o combinación de tensioactivos. Muchos tensioactivos son posibles. También pueden usarse combinaciones de tensioactivos, incluyendo combinaciones de varios tipos de tensioactivos. Por ejemplo, pueden usarse tensioactivos que sean no iónicos, aniónicos (es decir, jabones, sulfonatos), catiónicos (es decir, CTAB), zwitteriónicos, poliméricos o anfóteros.

- 5 Los tensioactivos que pueden ser usados pueden determinarse mezclando un agente terapéutico de interés con un disolvente determinado y un tensioactivo determinado y observando las características de la formulación después de su exposición a un medio.

Ejemplos de tensioactivos incluyen ésteres de ácido graso o amidas o análogos de éter, o sus derivados hidrofílicos; monoésteres o diésteres, o sus derivados hidrofílicos; o sus mezclas; monoglicéridos o diglicéridos, o sus derivados hidrofílicos; o sus mezclas; mezclas con mono- o/ y di-glicéridos enriquecidos, o sus derivados hidrofílicos; 10 tensioactivos con un resto parcialmente derivatizado con un resto hidrofílico; monoésteres o diésteres o múltiples-ésteres de otros alcoholes, polioles, sacáridos u oligosacáridos o polisacáridos, oligómeros de oxialquilenos o polímeros o polímeros de bloque, o sus derivados hidrofílicos, o sus análogos de amida; derivados de ácido graso de aminas, poliaminas, poli-iminas, aminoalcoholes, aminoazúcares, hidroxialquilaminas, hidroxipoli-iminas, 15 péptidos, polipéptidos, o sus análogos de éter.

"Equilibrio Hidrofílico Lipofílico" ("EHL") es una expresión de la atracción relativa simultánea de un tensioactivo por el agua y el aceite (o para las dos fases del sistema de emulsión que se considera).

Los tensioactivos se caracterizan de acuerdo con el equilibrio entre las porciones hidrofílicas y lipofílicas de sus moléculas. El número del equilibrio hidrofílico-lipofílico (EHL) indica la polaridad de la molécula en un intervalo 20 arbitrario de 1 - 40, teniendo los emulsionantes más comúnmente usados un valor de entre 1 - 20. El EHL incrementa al aumentar la hidrofilia.

Los tensioactivos que pueden usarse incluyen aquellos con un EHL mayor que 10, 11, 12, 13 ó 14. Ejemplos de tensioactivos incluyen productos de polioxietileno de aceites vegetales hidrogenados, aceites de ricino polietoxilados o aceite de ricino hidrogenado polietoxilado, polioxietileno-sorbitán-ésteres de ácidos grasos, derivados de aceite de ricino de polioxietileno, por ejemplo, Nikkol® HCO-50, Nikkol® HCO-35, Nikkol® HCO-40, Nikkol® HCO-60 (de Nikko 25 Chemicals® Co. Ltd.); Cremophor® (de BASF), tales como Cremophor® RH40, Cremophor® RH60, Cremophor® EL, TWEEN®s (de ICI® Chemicals), por ejemplo, TWEEN® 20, TWEEN® 21, TWEEN® 40, TWEEN® 60, TWEEN® 80, TWEEN® 81, Cremophor® RH 410, Cremophor® RH 455.

El componente tensioactivo puede seleccionarse a partir de compuestos con al menos un éter formado a partir de 1 a 100 unidades de óxido de etileno y al menos una cadena de alcohol graso con de 12 a 22 átomos de carbono; 30 compuestos con al menos un éster formado a partir de 1 a 100 unidades de óxido de etileno y al menos una cadena de ácido graso con de 12 a 22 átomos de carbono; compuestos con al menos un éter, éster o amida formados a partir de 1 a 100 unidades de óxido de etileno y al menos una vitamina o derivado de vitamina; y sus combinaciones que consisten en no más de dos tensioactivos.

Otros ejemplos de tensioactivos incluyen Lumulse GRH-40, TGPS, Polisorbato-80 (TWEEN-80), Polisorbato-20 (TWEEN-20), polioxietileno (20) mono-oleato de sorbitán, ésteres glicólicos de glicerilo y, ésteres glicólicos de polietilenglicol, glicéridos poliglicolizados, o sus mezclas; ésteres de ácido graso de polietileno-sorbitán, ésteres de glicerol de polioxietileno, tales como Tagat TO, Tagat L, Tagat I, Tagat 12 y Tagat 0 (comercialmente disponibles en 35 Goldschmidt Chemical Co., Essen, Alemania); ésteres de etileno-glicol, tales como estearato y diestearato de glicol; ésteres de propilenglicol, tales como miristato de propilenglicol; ésteres de glicerilo de ácidos grasos, tales como estearatos y monoestearatos de glicerilo; ésteres de sorbitán, tales como spans y TWEEN®s; ésteres de poliglicerilo, tales como 4-oleato de poliglicerilo; etoxilados de alcohol graso, tales como emulsionantes del tipo Brij®; copolímeros de bloque etoxilados propoxilados, tales como poloxámeros; ésteres de polietilenglicol de ácidos grasos, tales como glicéridos linoleicos de PEG 300 o Labrafil® 2125 CS, glicéridos oleicos de PEG 300 o Labrafil® 40 M 1944 CS, glicéridos caprílicos/cápricos de PEG 400 o Labrasol®, y glicéridos caprílico/cáprico de PEG 300 o Softigen® 767; cremóforos, tales como Cremophor E, aceite de ricino de polioxilo 35 o Cremophor EL, Cremophor EL-P, Cremophor RH 4OP, aceite de ricino hidrogenado polioxilo 40, Cremophor RH40; aceite de ricino hidrogenado de polioxilo 60 o Cremophor RH 60, monocaprilato/caprato de glicerol, tales como Campmul® CM 10; ácido grasos polioxietilados (PEG-estearatos, PED-lauratos, Brij®), glicéridos polioxilados de ácido graso, ésteres de ácido graso de glicerol polioxilado; es decir, Solutol HS-15; PEG-ésteres (Mirj®), derivados de sorbitán (TWEEN®s), monooleato de sorbitán o Span 20, compuestos aromáticos (Tritons®), PEG-glicéridos (PECEOL®), copolímeros PEG-PPG (polipropilenglicol) (PLURONICS® incluyendo, pero sin limitación, PLURONICS® F108, F127 y F68, Poloxámeros, Jeffamines), Tetronics, Poliglicerinas, PEG-tocoferoles, 6-oleato de PEG-LICOL; derivados de propilenglicol, azúcar y derivados de polisacáridos de alquilo y acilo (octil-sacarosa, estearato de sacarosa, lauroildextrano, etc.) y/o una 55 de sus mezclas; tensioactivos basados en un éster de oleato o laureato de un polialcohol copolimerizado con óxido de etileno; Labrasol Gelucire 44/14; estearatos de polioxietileno; glicéridos poliglicolizados saturados; o poloxámeros; todos los cuales comercialmente disponibles. Los ésteres de ácido graso de polioxietileno-sorbitán pueden incluir polisorbatos, por ejemplo, polisorbato 20, polisorbato 40, polisorbato 60, y polisorbato 80. Los estearatos de polioxietileno pueden incluir estearato de polioxilo 6, estearato de polioxilo 8, estearato de polioxilo 12

y estearato de polioxilo 20. Los glicéridos poliglicolizados saturados son, por ejemplo, GELUCIRE® 44/14 o GELUCIRE® 50/13 (Gattefosse, Westwood, N.J., EE.UU.). Los poloxámeros usados en este documento incluyen poloxámero 124 y poloxámero 188.

5 Los tensioactivos incluyen succinato de d- α -tocoferil-poli-etilenglicol 1000 (TPGS), estearato de polioxil 8 (monoestearato de PEG 400), estearato de polioxilo 40 (monoestearato de PEG 1750) y aceite de hierbabuena.

En algunas variaciones, se usan tensioactivos con un EHL menor que 10. Dichos tensioactivos pueden usarse opcionalmente en combinación con otros tensioactivos como co-tensioactivos. Ejemplos de algunos tensioactivos, mezclas y otras composiciones equivalentes con un EHL menor o igual a 10 son propilenglicoles, ácidos grasos de glicerilo, ésteres de glicerilo de ácidos grasos, ésteres de polietilenglicol, ésteres de gliceril-glicol, glicéridos poliglicolizados y éteres de polioxietil-esterilo. Ésteres de propilenglicol o ésteres parciales de la composición de productos comerciales, tales como Lauroglycol FCC, que contiene laureato de propilenglicol. El excipiente comercialmente disponible Maisine 35-1 comprende ácidos grasos de cadena larga, por ejemplo, linoleato de glicerilo. Productos, tales como Acconon E, que comprenden éteres de polioxietileno-estearilo, también pueden usarse. Labrafil M 1944 CS es un ejemplo de un tensioactivo en el que la composición contiene una mezcla de ésteres de glicólicos de glicerilo y ésteres de polietilenglicol.

Agentes solubilizantes para rapamicina

Pueden usarse muchos agentes solubilizantes para rapamicina, incluyendo aquellos de la sección "Agentes solubilizantes" anterior.

20 En algunas variaciones, el agente solubilizante es un tensioactivo. Ejemplos de tensioactivos que pueden usarse para rapamicina incluyen tensioactivos con un EHL mayor que 10, 11, 12, 13 ó 14. Un ejemplo es el Cremophor EL. En algunas variaciones, el tensioactivo puede ser un tensioactivo polimérico incluyendo PLURONICS® F 108, F127 y F68, y Tetronics. Como se menciona en este documento, algunos disolventes también pueden servir como tensioactivos. Los expertos ordinarios en la técnica encontrarán de rutina identificar qué agentes solubilizantes y tensioactivos pueden usarse para rapamicina dadas las instrucciones de este documento.

25 Agentes modificantes de la viscosidad

Las formulaciones líquidas que se describen en este documento pueden administrarse o comprenden además un agente modificante de la viscosidad.

30 Un agente modificante de la viscosidad ilustrativo que puede usarse es el ácido hialurónico. El ácido hialurónico es un glicosaminoglucano. Se prepara de una secuencia repetitiva de ácido glucurónico y glucosamina. El ácido hialurónico está presente en muchos tejidos y órganos del cuerpo y contribuye a la viscosidad y consistencia de dichos tejidos y órganos. El ácido hialurónico está presente en los ojos, incluyendo el humor vítreo de los ojos y junto con el colágeno contribuye a su viscosidad. Las formulaciones líquidas que se describen en este documento pueden comprender además o ser administrados con ácido hialurónico.

35 Otros ejemplos de agentes modificantes de la viscosidad incluyen óxidos de polialquileño, glicerol, carboximetil-celulosa, alginato de sodio, quitosán, dextrano, sulfato de dextrano y colágeno. Estos agentes modificantes de la viscosidad pueden ser químicamente modificados.

40 Otros agentes modificantes de la viscosidad que pueden usarse incluyen carragenano, gel de celulosa, dióxido de silicio coloidal, gelatina, carbonato de propileno, ácido carbónico, ácido algínico, agar, polímeros o carbómeros de carboxivinilo y poli-acrilamidas, acacia, goma éster, goma guar, goma arábica, goma gati, goma karaya, tragacanto, terra, pectina, semilla de tamarindo, arabinogalactano de alerce, alginatos, grano de algarrobo, goma de xantano, almidón, veegum, tragacanto, alcohol polivinílico, goma gellan, mezcla de hidrocoloides y povidona. También pueden usarse otros agentes modificantes de la viscosidad conocidos en la técnica, incluyendo carboximetil-celulosa de sodio, alginina, caragenanos, galactomananos, hidropropil-metil-celulosa, hidroxipropil-celulosa, polietilenglicol, polivinilpirrolidona, carboximetil-quitina de sodio, carboximetil-dextrano de sodio, carboximetil-almidón de sodio, goma xantano y zein.

Otros componentes de las formulaciones

Las formulaciones descritas en este documento también pueden comprender varios otros componentes, tales como estabilizantes, por ejemplo. Los estabilizantes que pueden usarse en las formulaciones descritas en este documento incluyen agentes que (1) mejorarán la compatibilidad de los excipientes con los materiales encapsulantes, tal como la gelatina, (2) mejorarán la estabilidad de rapamicina (por ejemplo, prevendrán el crecimiento de cristales de rapamicina), y/o (3) mejorarán la estabilidad de la formulación. Nótese que hay solapamiento entre los componentes que son estabilizantes y los que son disolventes, agentes solubilizantes o tensioactivos y el mismo componente puede adoptar más de un rol.

Los estabilizantes pueden seleccionarse a partir de ácido grasos, alcoholes grasos, alcoholes, ésteres de ácido graso de cadena larga, éteres de cadena larga, derivados hidrofílicos de ácidos grasos, polivinilpirrolidonas, poliviniléteres, alcoholes polivinílicos, hidrocarburos, polímeros hidrófobos, polímeros absorbentes de la humedad y sus combinaciones. También pueden usarse análogos de amida de los estabilizantes anteriores. El estabilizante elegido puede variar la hidrofobicidad de la formulación (por ejemplo, el ácido oleico, las ceras), o mejorar la mezcla de varios componentes en la formulación (por ejemplo, etanol), controlar el nivel de humedad en la fórmula (por ejemplo, PVP), controlar la movilidad de la fase (sustancias con puntos de fusión mayores que la temperatura ambiente, tales como ácido grasos de cadena larga, alcoholes, ésteres, éteres, amidas, etc. o sus mezclas; ceras), y/o mejorar la compatibilidad de la fórmula con materiales encapsulantes (por ejemplo, ácido oleico o cera). Algunos de estos estabilizantes pueden usarse como disolventes/co-disolventes (por ejemplo, etanol). Los estabilizantes pueden estar presentes en suficiente cantidad para inhibir la cristalización del agente terapéutico (tal como la rapamicina).

Ejemplos de estabilizantes incluyen ácidos grasos saturados, monoenoicos, polienoicos, ramificados, que contienen anillos, acetilénicos, dicarboxílicos y que contienen grupos funcionales, tales como ácido oleico, ácido caprílico, ácido cáprico, ácido caproico, ácido laurico, ácido mirístico, ácido palmítico, ácido esteárico, ácido behénico, ácido linoleico, ácido linolenico, ácido eicosapentaenoico (AEP), ADH; alcoholes grasos tales como alcohol de estearilo, alcohol de cetilo, alcohol de ceterilo; otros alcoholes tales como etanol, alcohol isopropílico, butanol; ésteres de ácido graso de cadena larga, éteres o amidas tales como estearato de glicerilo, estearato de cetilo, éteres de oleilo, éteres de estearilo, éteres de cetilo, amidas de oleilo, amidas de estearilo; derivados hidrofílicos de ácidos grasos tales como ácidos grasos de poliglicerilo, ésteres de ácido graso de polietilenglicol; polivinilpirrolidonas, polivinilalcoholes (PVA), ceras, ácido docosahexaenoico y ácido des-hidroabietico.

Las formulaciones descritas también pueden contener un agente gelificante que altere la textura de la formulación final a través de la formación de un gel.

La rapamicina puede someterse a operaciones farmacéuticas convencionales, tales como esterilización y las composiciones que contienen el agente terapéutico también pueden contener adyuvantes convencionales, tales como conservantes, estabilizantes, agentes humectantes, emulsionantes y tampones. Los agentes terapéuticos también pueden formularse con excipientes farmacéuticamente aceptables para su uso clínico para producir una composición farmacéutica. Las formulaciones pueden presentarse como solución, suspensión, partículas de material sólido, una masa discreta de material sólido, nanopartículas, incorporadas dentro de una matriz polimérica, formulaciones líquidas o en cualquier otra forma apropiada para la ruta de administración seleccionada. Los agentes terapéuticos pueden usarse para preparar un medicamento para tratar, prevenir, inhibir, retrasar el inicio o provocar la regresión de cualquiera de las afecciones descritas en este documento. En algunas variaciones, los agentes terapéuticos pueden usarse para preparar un medicamento para tratar cualquiera de las afecciones descritas en este documento.

Una composición que contiene rapamicina puede contener uno o más adyuvantes apropiados para la ruta de administración indicada. Los adyuvantes con los que el agente terapéutico puede mezclarse incluyen, pero no están limitados, a lactosa, sacarosa, polvo de almidón, ésteres de celulosa de ácidos alcanoicos, ácido esteárico, talco, estearato de magnesio, óxido de magnesio, sales de ácidos fosfóricos y sulfúricos de sodio y calcio, acacia, gelatina, alginato de sodio, polivinilpirrolidina y/o alcohol polivinílico. Cuando se requiere una formulación solubilizada, el agente terapéutico puede estar en un disolvente, incluyendo polietilenglicol de varios pesos moleculares, propilenglicol, soluciones de carboximetil-celulosa coloidal, metanol, etanol, DMSO, aceite de maíz, aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón, aceite de sésamo, goma de tragacanto y/o varios tampones. Otros adyuvantes y modos de administración son muy conocidos en la técnica farmacéutica y pueden usarse en la práctica de los métodos, composiciones y formulaciones líquidas que se describen en este documento. El vehículo o diluyente puede incluir un material retardante, tales como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo solo o con una cera, u otros materiales muy conocidos en la técnica. Las formulaciones para su uso como se describen en este documento también pueden incluir formulaciones de gel, polímeros erosionables y no erosionables, microesferas y liposomas.

Otros adyuvantes y excipientes que pueden usarse incluyen, pero no están limitados, a ésteres de ácido graso C₈-C₁₀, tales como softigen 767®, polisorbato 80, PLURONICS®, Tetronics®, Miglyol® y Transcutol®.

Pueden añadirse opcionalmente a la composición farmacéutica y a la formulación líquida aditivos y diluyentes normalmente utilizados en las técnicas farmacéuticas. Estos incluyen agentes espesantes, granulantes, dispersantes, aromatizantes, endulzantes, colorantes y estabilizantes, incluyendo estabilizadores del pH, otros excipientes, anti-oxidantes (por ejemplo, tocoferol, BHA, BHT, TBHQ, acetato de tocoferol, palmitato de ascorbilo, propil-galato de ácido ascórbico y similares), conservantes (por ejemplo, parabens). Los conservantes ejemplares incluyen alcohol bencílico, alcohol etílico, cloruro de benzalconio, fenol, clorobutanol. Algunos antioxidantes útiles proporcionan agentes que inhiben al oxígeno o al peróxido para la formulación e incluyen hidroxitolueno butilado, butilhidroxianisol, galato de propilo, palmitato de ácido ascórbico, α-tocoferol y similares. Agentes espesantes, tales como lecitina, hidroxipropilcelulosa, estearato de aluminio, pueden mejorar la textura de la formulación.

En algunas variaciones, la rapamicina se formula como RAPAMUNE® en forma sólida o líquida. En algunas variaciones, la RAPAMUNE® se formula como una forma de administración oral.

5 Además, puede añadirse un polímero viscoso a la suspensión, ayudando a la localización y facilitando la colocación y la manipulación. En algunos usos de la formulación líquida, puede formarse quirúrgicamente una bolsa en la esclera que recibe una inyección de las formulaciones líquidas. La estructura de hidrogel de la esclera puede actuar como una membrana que controla la velocidad. Las partículas de la sustancia del agente terapéutico para formar una suspensión pueden producirse por métodos conocidos incluyendo mediante molido con bolas, por ejemplo, usando perlas de cerámica. Por ejemplo, puede usarse un molino de bolas Cole Parmer, tal como Labmill 8000, con perlas de cerámica Ytz de 0,8 mm disponibles en Tosoh o Norstone Inc.

10 Las formulaciones pueden presentarse adecuadamente en una forma de administración unitaria y pueden prepararse mediante técnicas farmacéuticas convencionales. Dichas técnicas incluyen la etapa de asociar el agente terapéutico y el(los) vehículo(s) o excipiente(s) farmacéutico(s). Las formulaciones pueden prepararse asociando uniformemente e íntimamente el ingrediente activo con vehículos líquidos o vehículos sólidos finamente divididos o ambos, y entonces, si fuera necesario, dar la forma al producto.

15 En algunas variaciones, las formulaciones que se describen en este documento se proporcionaron en una o más formas de administración unitaria, en donde la forma de administración unitaria contiene una cantidad de una formulación líquida descrita en este documento que es eficaz para tratar o prevenir la enfermedad o afección para la que se administra. En algunas variaciones, las formulaciones que se describen en este documento se proporcionaron en una o más formas de administración unitaria, en donde la forma de administración unitaria
20 contiene una cantidad de una formulación de rapamicina líquida descrita en este documento que es eficaz para tratar o prevenir la enfermedad o afección para la que se administra.

En algunas realizaciones, la forma de administración unitaria se prepara a la concentración a la que será administrada. En algunas variaciones, la forma de administración unitaria se diluye antes de la administración a un sujeto. En algunas variaciones, la formulación líquida descrita en este documento se diluye en un medio acuoso
25 antes de la administración a un sujeto. En algunas variaciones, el medio acuoso es un medio isotónico. En algunas variaciones, la formulación líquida descrita en este documento se diluye en un medio no acuoso antes de la administración al sujeto.

En otro aspecto, se proporcionan en este documento kits que comprenden una o más formas de administración unitaria como se describen en este documento. En algunas realizaciones, el kit comprende uno o más envases e
30 instrucciones para su uso para tratar una o más enfermedades o afecciones. En algunas realizaciones, el kit comprende un diluyente que no está en contacto físico con la formulación o la formulación farmacéutica. En algunas realizaciones, el kit comprende cualquiera de una o más formas de administración unitaria descritas en este documento en uno o más recipientes sellados. En algunas realizaciones, el kit comprende cualquiera de una o más formas de administración unitaria estériles.

35 En algunas variaciones, la forma de administración unitaria está en un recipiente, incluyendo un recipiente estéril sellado. En algunas variaciones, el recipiente es un vial, una ampolla o un aplicador de pequeño volumen, incluyendo una jeringuilla. En algunas variaciones, el aplicador de pequeño volumen se pre-rellena con rapamicina para el tratamiento de una enfermedad o afección oftálmica. Se describe en este documento un aplicador de pequeño volumen pre-relleno con una formulación que comprende rapamicina. En algunas variaciones, el aplicador
40 de pequeño volumen se pre-rellena con una solución que comprende rapamicina y un polietilenglicol, y opcionalmente comprende además uno o más componentes adicionales incluyendo, pero sin limitación, etanol. En algunas variaciones, el aplicador de pequeño volumen pre-relleno se pre-rellena con una solución que comprende aproximadamente 2% de rapamicina, aproximadamente 94% de PEG-400, aproximadamente 4% de etanol.

45 Se describen en este documento kits que comprenden uno o más recipientes. En algunas variaciones, el kit que comprende uno o más aplicadores de pequeño volumen se pre-rellena con la formulación descrita en este documento que comprende formulaciones que comprenden rapamicina, formulaciones que comprenden rapamicina y un polietilenglicol, y opcionalmente además comprenden uno o más componentes adicionales incluyendo etanol, y formulaciones en forma líquida que comprenden aproximadamente 2% de rapamicina, aproximadamente 94% de PEG-400, aproximadamente 4% de etanol. En algunas variaciones, el kit comprende uno o más recipientes,
50 incluyendo pero sin limitación aplicadores de pequeño volumen pre-rellenos, con instrucciones para su uso. En una variación más, el kit comprende uno o más aplicadores de pequeño volumen pre-rellenos con rapamicina, con instrucciones para su uso en el tratamiento de una enfermedad o afección descrita en este documento. En algunas variaciones, los recipientes que se describen en este documento están en un envase secundario.

Métodos de tratamiento

55 A menos que el contexto indique claramente otra cosa, cualquiera de los agentes terapéuticos descritos en este documento puede usarse en un método descrito en este documento para tratar cualquiera de las enfermedades y afecciones descritas en este documento.

En algunas variaciones, cualquiera de una o más de las formulaciones que se describen en este documento son usadas para administrar uno o más agentes terapéuticos descritos en este documento por medio de un método descrito en este documento. Generalmente, el agente terapéutico puede formularse en cualquier formulación capaz de la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz del agente terapéutico a un sujeto o al sujeto para el periodo de tratamiento requerido. En algunas variaciones, el periodo de tratamiento requerido se cumple mediante una administración individual de una formulación de liberación sostenida que se prevee que libere una cantidad eficaz del agente terapéutico para el periodo de duración predicho de la enfermedad o afección. En algunas variaciones, el periodo de tratamiento requerido se cumple mediante un programa de administraciones múltiples.

En algunas variaciones, el periodo de tratamiento requerido se cumple mediante administraciones múltiples de una formulación, incluyendo una formulación de liberación sostenida.

Como se usa en este documento, "tratar" una enfermedad o afección mediante la administración de un agente terapéutico significa que el progreso de al menos una característica física detectable o síntoma de la enfermedad o la afección se ralentiza, para o revierte después de la administración del agente terapéutico, según se compara con el progreso de la enfermedad o afección sin la administración del agente terapéutico.

Un sujeto, incluyendo un ser humano, con una predisposición o que necesita la prevención puede identificarse por el médico profesional mediante métodos y criterios establecidos en el campo, dadas las instrucciones de este documento. El médico profesional también puede diagnosticar fácilmente a individuos que necesiten una inhibición o tratamiento basado en criterios establecidos en el campo para identificar la angiogénesis y/o la neovascularización, dadas las instrucciones en este documento.

Como se usa en este documento, un "sujeto" es generalmente cualquier animal que puede beneficiarse de la administración de las formulaciones descritas en este documento. En algunas variaciones, los agentes terapéuticos se administran a un sujeto mamífero. En algunas variaciones, las formulaciones se administran a un ser humano. En algunas variaciones, las formulaciones se administran a un sujeto animal veterinario. En algunas variaciones, las formulaciones se administran a un modelo de sujeto animal experimental. En algunas variaciones, las formulaciones se administran a un animal veterinario que es una mascota. En algunas variaciones, las formulaciones se administran a un animal veterinario que tiene importancia agronómica.

Una "cantidad eficaz" que también se menciona en este documento como "cantidad terapéuticamente eficaz" de un agente terapéutico para su administración como se describe en este documento es la cantidad del agente terapéutico que proporciona el efecto terapéutico buscado cuando se administra al sujeto, incluyendo un ser humano. Lograr diferentes efectos terapéuticos puede requerir diferentes cantidades eficaces del agente terapéutico. Por ejemplo, la cantidad terapéuticamente eficaz de un agente terapéutico usado para prevenir una enfermedad o afección puede ser diferente de la cantidad terapéuticamente eficaz usada para tratar la enfermedad o afección. Además, la cantidad terapéuticamente eficaz puede depender de la edad, el peso y otras afecciones de la salud del sujeto, como es ampliamente conocido por los expertos en la técnica en la enfermedad o afección que se trate. Por tanto, la cantidad terapéuticamente eficaz puede no ser la misma en cada sujeto a la que el agente terapéutico se administre.

Una cantidad eficaz de un agente terapéutico para tratar una enfermedad o afección específica también se denomina en este documento la cantidad de agente terapéutico eficaz para tratar la enfermedad o afección.

Los expertos en la técnica sabrán como determinar los niveles apropiados del agente terapéutico descrito en este documento para tratar una enfermedad o afección descrita en este documento, basado en las instrucciones proporcionadas en esta memoria descriptiva y en los dibujos. Por ejemplo, para determinar si un nivel de un agente terapéutico es una "cantidad terapéuticamente eficaz" para tratar, prevenir, inhibir, retrasar el inicio o provocar la regresión de las enfermedades y afecciones descritas en la sección "Enfermedades y afecciones", puede administrarse una formulación in vitro o en modelos animales para las enfermedades o afecciones de interés y pueden observarse sus efectos. Un ejemplo de referencias científicas relacionadas con la acumulación en tejidos y la farmacocinética de rapamicina es Napoli & Taylor, "From Beach to Bedside: History of the Development of Sirolimus", 23:559-586 (2001). Además, pueden llevarse a cabo ensayos clínicos en el intervalo de dosis para humanos para determinar la cantidad terapéuticamente eficaz de un agente terapéutico.

Una "cantidad anti-permeabilidad eficaz" que también se menciona en este documento como "cantidad anti-permeabilidad terapéuticamente eficaz" de un agente terapéutico como se describe en este documento es aquella cantidad del agente terapéutico que proporciona un efecto anti-permeabilidad cuando se administra a un sujeto, incluyendo un ser humano. El logro de los efectos anti-permeabilidad puede requerir diferentes cantidades eficaces del agente terapéutico dependiendo de la enfermedad que se trate, prevenga, inhiba, retrase el inicio o provoque la regresión. El logro de los efectos anti-permeabilidad puede requerir diferentes cantidades eficaces del agente terapéutico dependiendo del tejido que se trate. Además, la cantidad anti-permeabilidad eficaz puede depender de la edad, el peso y otras condiciones de la salud del sujeto, como es ampliamente conocido por los expertos en la técnica en la enfermedad o afección que se trate. Por tanto, la cantidad anti-permeabilidad eficaz puede no ser la misma en cada sujeto al que el agente terapéutico se administre. Los expertos en la técnica son expertos en la

determinación de la cantidad eficaz para un sujeto dado dados estos parámetros y las instrucciones de este documento.

Dosis y niveles del tejido

5 A menos que el contexto indique claramente otra cosa, puede usarse cualquiera de las formulaciones descritas en este documento para administrar la dosis o suministrar los niveles en tejido de cualquiera de los agentes terapéuticos descritos en este documento a un sujeto que lo necesite. A menos que el contexto indique claramente otra cosa, el sujeto puede ser un sujeto veterinario, mamífero o ser humano. En algunas variaciones, el sujeto es un ser humano.

10 En algunas variaciones, se administra una cantidad o concentración de un agente terapéutico que es equivalente a una cantidad o concentración de rapamicina. Los expertos en la técnica, basados en las instrucciones de este documento, pueden determinar en qué cantidad o concentración de rapamicina, por ejemplo, administrar el agente terapéutico a varias cantidades o concentraciones a un sistema modelo de la enfermedad, tales como un sistema modelo in vitro o in vivo, y comparar los resultados en el sistema modelo respecto a los resultados de varias cantidades o concentraciones de rapamicina. Los expertos en la técnica, basados en las instrucciones de este documento, también pueden determinar la cantidad o concentración de rapamicina revisando la bibliografía científica para experimentos realizados comparando rapamicina con otros agentes terapéuticos. Ejemplos de referencias científicas con estudios comparativos de rapamicina y otros agentes terapéuticos en enfermedades oculares son Ohia et al., "Effects of steroids and immunosuppressive drugs on endotoxin-uveitis in rabbits", J. Ocul. Pharmacol. 8(4):295-307 (1992); Kulkarni, "Steroidal and nonsteroidal drugs in endotoxin-induced uveitis", J. Ocul. Pharmacol. 10(1):329-34 (1994); Hafizi et al., "Differential effects of rapamicina, cyclosporine A and FK506 on human coronary artery smooth muscle cell proliferation and signaling", Vascul Pharmacol. 41(4-5): 167-76 (2004); y el documento de EE.UU. 2005/0187241.

25 En algunas variaciones, las enfermedades o afecciones que se describen en este documento son tratadas administrando una cantidad de rapamicina que proporciona una concentración a nivel del tejido en el tejido asociado con la enfermedad o afección que sea equivalente a una concentración de rapamicina de entre aproximadamente 0,001 pg/mg y aproximadamente 20 µg/mg. En algunas variaciones, las enfermedades o afecciones que se describen en este documento se tratan proporcionando una cantidad de rapamicina que proporciona una concentración a nivel del tejido en el tejido asociado con la enfermedad o afección que sea equivalente a una concentración de rapamicina de entre 0,001 ng/ml y 10 mg/ml.

30 En algunas variaciones, las enfermedades o afecciones que se describen en este documento se tratan proporcionando una cantidad de rapamicina que proporciona una concentración a nivel del tejido en el tejido asociado con la enfermedad o afección que es equivalente a una concentración de rapamicina de entre 0,001 pg/mg y 20 µg/mg, entre 0,001 pg/mg y 1 ng/mg, entre 0,001 pg/mg y 10 ng/mg, entre 0,01 pg/mg y 100 ng/mg, entre 0,01 pg/mg y 10 ng/mg, entre 0,1 pg/mg y 100 ng/mg, entre 1 ng/mg y 1 µg/mg, entre 1 ng/mg y 500 ng/mg, entre 10 ng/mg y 400 µg/mg, entre 1 ng/mg y 300 ng/mg, entre 200 ng/mg y 700 ng/mg, entre 500 ng/mg y 1 µg/mg, entre 800 ng/mg y 1,2 µg/mg, o entre 1 µg/mg y 5 µg/mg. En algunas variaciones, el agente terapéutico es rapamicina.

40 En algunas variaciones, las enfermedades o afecciones que se describen en este documento se tratan proporcionando una cantidad de rapamicina que proporciona una concentración a nivel del tejido en el tejido asociado con la enfermedad o afección que es equivalente a una concentración de rapamicina de entre aproximadamente 0,001 ng/ml y aproximadamente 10 mg/ml, entre 0,01 ng/ml y 1 µg/ml, entre 1 ng/ml y 1 µg/ml, entre 0,01 ng/ml y 100 µg/ml, entre 0,01 ng/ml y 10 ng/ml, entre 0,1 ng/ml y 100 µg/ml, entre 100 ng/ml y 1 µg/ml, entre 1 µg/ml y 500 µg/ml, entre 10 mg/ml y 400 mg/ml, entre 1 µg/ml y 300 µg/ml, entre 200 ng/mg y 700 µg/ml, entre 500 ng/mg y 5 mg/ml, entre 500 µg/ml y 1 mg/ml, o entre 1 mg/ml y 5 mg/ml. En algunas variaciones, el agente terapéutico es rapamicina.

45 Los expertos en la técnica percibirán que la dosis y la ruta de administración dependen de la enfermedad o trastorno que se trate.

50 En algunas variaciones, una cantidad eficaz de rapamicina se libera a un sujeto. En algunas variaciones, una cantidad antipermeabilidad eficaz de rapamicina se libera a un sujeto, en algunas variaciones, una cantidad de rapamicina se administra en una formulación que da como resultado una concentración de entre 0,001 pg/mg y 20 µg/mg de rapamicina en un tejido asociado con la enfermedad o trastorno que se trate, prevenga, inhiba, provoque la regresión, o retrase el inicio. En algunas variaciones, se administra una cantidad de rapamicina en una formulación que da como resultado una concentración de entre 0,001 ng/ml y aproximadamente 10 mg/ml en un tejido asociado con la enfermedad o trastorno que se trate, prevenga, inhiba, provoque la regresión, o retrase el inicio.

55 Los expertos en la técnica, basados en las instrucciones de este documento y revisando la bibliografía científica, pueden determinar la dosificación equivalente en humanos de rapamicina basado en la cantidad o concentración de rapamicina dada a un animal (es decir, un hámster). Dicho método de calcular la dosis equivalente en humanos es

proporcionada en la "FDA Guidance for Industry and Reviewers, Estimating the Safe Start Doses of Cinical Trial for Therapeutics in Adult Healthy Volunteers", disponible en <http://www.fda.gov/cber/gdlns/dose.htm>. Por ejemplo, para convertir la dosis de los hámsters en mg/kg a dosis equivalentes en humanos en mg/kg, la dosis del hámster en mg/kg puede dividirse por 7,4 para igualarla a la dosis equivalente en humanos en mg/kg. Los expertos en la técnica, en vista de las instrucciones descritas en este documento y su conocimiento sobre las administraciones relativas de ciertos sujetos animales y, por ejemplo, seres humanos, serán capaces de determinar las cantidades apropiadas del agente terapéutico.

En algunas variaciones, las enfermedades o afecciones que se describen en este documento se tratan administrando una dosis de un agente terapéutico a un sujeto que sea equivalente a una dosis de rapamicina no mayor que aproximadamente 2 mg/kg, o no mayor que aproximadamente 0,5 mg/kg, o no mayor que aproximadamente 0,1 mg/kg. En algunas variaciones, las enfermedades o afecciones que se describen en este documento se tratan administrando una dosis de un agente terapéutico a un sujeto que sea equivalente a una dosis de rapamicina de cualquiera de aproximadamente entre 0,1 mg/kg y 0,5 mg/kg o entre 0,1 mg/kg y 2,0 mg/kg. En algunas variaciones, las enfermedades o afecciones que se describen en este documento se tratan administrando una dosis de un agente terapéutico a un sujeto que es equivalente a una dosis de rapamicina de cualquiera de aproximadamente 0,1 mg/kg, 0,5 mg/kg o 2,0 mg/kg.

En algunas variaciones, las enfermedades o afecciones que se describen en este documento se tratan administrando una dosis de un agente terapéutico a un sujeto que es equivalente a una dosis de rapamicina no mayor que aproximadamente 0,27 mg/kg, o no mayor que aproximadamente 0,067 mg/kg, o no mayor que aproximadamente 0,0135 mg/kg. En algunas variaciones, las enfermedades o afecciones que se describen en este documento se tratan administrando una dosis de un agente terapéutico a un sujeto que es equivalente a una dosis de rapamicina de tanto entre 0,0135 mg/kg y 0,067 mg/kg como entre 0,0135 mg/kg y 0,27 mg/kg. En algunas variaciones, las enfermedades o afecciones que se describen en este documento se tratan administrando una dosis de un agente terapéutico a un sujeto que es equivalente a una dosis de rapamicina de cualquiera de aproximadamente 0,0135 mg/kg, 0,067 mg/kg o 0,27 mg/kg.

En algunas variaciones, las enfermedades o afecciones que se describen en este documento se tratan administrando a un sujeto que lo necesite una cantidad eficaz o cantidad antipermeabilidad eficaz de una formulación que cuando se inyecta intraperitonealmente dentro de un hámster suministra una cantidad de rapamicina suficiente para lograr una concentración promedio de agente terapéutico en el tejido del carrillo del hámster equivalente a una concentración de rapamicina cualquiera no mayor que aproximadamente 7 ng/g, no mayor que aproximadamente 11 ng/g, o no mayor que aproximadamente 40 ng/g. En algunas variaciones, las enfermedades o afecciones que se describen en este documento se tratan administrando a un sujeto que lo necesite una cantidad eficaz o cantidad antipermeabilidad eficaz de una formulación que, cuando se inyecta intraperitonealmente dentro de un hámster, suministra una cantidad del agente terapéutico suficiente para lograr una concentración promedio de agente terapéutico al tejido del carrillo del hámster equivalente a una concentración de rapamicina de cualquiera de aproximadamente entre 7 ng/g y 11 ng/g o entre 11 ng/g y 40 ng/g. En algunas variaciones, las enfermedades o afecciones que se describen en este documento se tratan administrando a un sujeto que lo necesite una cantidad eficaz o cantidad antipermeabilidad eficaz de una formulación que, cuando se inyecta intraperitonealmente dentro de un hámster, suministra una cantidad del agente terapéutico suficiente para lograr una concentración promedio de agente terapéutico al tejido del carrillo del hámster equivalente a una rapamicina de cualquiera de aproximadamente 7 ng/g, 11 ng/g o 40 ng/g. En algunas variaciones, las enfermedades o afecciones que se describen en este documento se tratan administrando a un sujeto que lo necesite una cantidad eficaz o cantidad antipermeabilidad eficaz de una formulación que, cuando se inyecta intraperitonealmente dentro de un hámster, suministra una cantidad de rapamicina suficiente para lograr una concentración promedio de rapamicina al tejido del carrillo del hámster equivalente a una rapamicina de cualquiera de entre 0,01 pg/g y 7 ng/g, entre 0,1 pg/g y 7 ng/g, entre 0,1 pg/g y 1 ng/g, entre 0,01 ng/g y 1 ng/g, entre 0,1 pg/g y 5 ng/g, entre 5 ng/g y 15 ng/g, entre 1 ng/g y 11 ng/g, entre 1 ng/g y 20 ng/g, entre 10 ng/g y 40 ng/g, entre 20 ng/g y 45 ng/g.

En algunas variaciones, las enfermedades o afecciones que se describen en este documento se tratan administrando a un sujeto que lo necesite una cantidad eficaz o cantidad antipermeabilidad eficaz de una formulación que suministra una cantidad de rapamicina suficiente para lograr una concentración equivalente a una cantidad de rapamicina en un tejido asociado con la enfermedad o afección de cualquiera de entre 0,01 pg/g y 7 ng/g, entre 0,1 pg/g y 7 ng/g, entre 0,1 pg/g y 1 ng/g, entre 0,01 ng/g y 1 ng/g, entre 0,1 pg/g y 5 ng/g, entre 5 ng/g y 15 ng/g, entre 1 ng/g y 11 ng/g, entre 1 ng/g y 20 ng/g, entre 10 ng/g y 40 ng/g, entre 20 ng/g y 45 ng/g.

En algunas variaciones, las enfermedades o afecciones que se describen en este documento se tratan administrando a un sujeto que lo necesite una cantidad eficaz o cantidad antipermeabilidad eficaz de una formulación que suministra una cantidad de rapamicina suficiente para lograr una concentración equivalente a una cantidad de rapamicina en un tejido asociado con la enfermedad o afección de cualquiera no mayor que aproximadamente 7 ng/g, no mayor que aproximadamente 11 ng/g, o no mayor que aproximadamente 40 ng/g. En algunas variaciones, las enfermedades o afecciones que se describen en este documento se tratan administrando a un sujeto que lo necesite una cantidad eficaz o cantidad antipermeabilidad eficaz de una formulación que suministra una cantidad de un agente terapéutico suficiente para lograr una concentración equivalente a una cantidad de

rapamicina en un tejido asociado con la enfermedad o afección de cualquiera de aproximadamente entre 7 ng/g y 11 ng/g o entre 11 ng/g y 40 ng/g. En algunas variaciones, las enfermedades o afecciones que se describen en este documento se tratan administrando a un sujeto que lo necesite una cantidad eficaz o cantidad antipermeabilidad eficaz de una formulación que suministra una cantidad de rapamicina suficiente para lograr una concentración equivalente a una cantidad de rapamicina en un tejido asociado con la enfermedad o afección de cualquiera de aproximadamente 7 ng/g, 11,01 ng/g o 40 ng/g.

En algunas variaciones, las enfermedades o afecciones que se describen en este documento se tratan administrando a un sujeto que lo necesite una cantidad eficaz o cantidad antipermeabilidad eficaz de una formulación que suministra una cantidad de rapamicina suficiente para lograr una concentración de rapamicina en un tejido asociado con la enfermedad o afección de cualquiera de entre 0,01 pg/g y 7 ng/g, entre 0,1 pg/g y 7 ng/g, entre 0,1 pg/g y 1 ng/g, entre 0,01 ng/g y 1 ng/g, entre 0,1 pg/g y 5 ng/g, entre 5 ng/g y 15 ng/g, entre 1 ng/g y 11 ng/g, entre 1 ng/g y 20 ng/g, entre 10 ng/g y 40 ng/g, entre 20 ng/g y 45 ng/g.

En algunas variaciones, las enfermedades o afecciones que se describen en este documento se tratan administrando a un sujeto que lo necesite una cantidad eficaz o cantidad antipermeabilidad eficaz de una formulación que suministra una cantidad de rapamicina suficiente para lograr una concentración de rapamicina en un tejido asociado con la enfermedad o afección de cualquiera no mayor que aproximadamente 7 ng/g, no mayor que aproximadamente 11 ng/g, o no mayor que aproximadamente 40 ng/g. En algunas variaciones, las enfermedades o afecciones que se describen en este documento se tratan administrando a un sujeto que lo necesite una cantidad eficaz o cantidad antipermeabilidad eficaz de una formulación que suministra una cantidad de rapamicina suficiente para lograr una concentración de rapamicina en un tejido asociado con la enfermedad o afección de cualquiera de aproximadamente entre 7 ng/g y 11 ng/g o entre 11 ng/g y 40 ng/g. En algunas variaciones, las enfermedades o afecciones que se describen en este documento se tratan administrando a un sujeto que lo necesite una cantidad eficaz o cantidad antipermeabilidad eficaz de una formulación que suministra una cantidad de rapamicina suficiente para lograr una concentración de rapamicina en un tejido asociado con la enfermedad o afección de cualquiera de aproximadamente 7 ng/g, 11 ng/g o 40 ng/g.

Rutas de administración

Las formulaciones descritas en este documento administran uno o más agentes terapéuticos a un sujeto, incluyendo un ser humano.

En algunas variaciones, las formulaciones descritas en este documento administran uno o más agentes terapéuticos a un medio acuoso de un ser humano.

En algunas variaciones, las formulaciones descritas en este documento administran uno o más agentes terapéuticos a un medio acuoso en un área o próximo a un área donde una enfermedad o afección se va a tratar. En algunas variaciones, las formulaciones descritas en este documento liberan sistemáticamente uno o más agentes terapéuticos al ser humano para tratar una enfermedad o afección descrita en este documento.

En algunas variaciones, las formulaciones descritas en este documento administran uno o más agentes terapéuticos a un ojo de un sujeto, incluyendo la mácula y los tejidos coroides de la retina, en una cantidad y para una duración eficaz para tratar, prevenir, inhibir, retrasar el inicio o provocar la regresión de las enfermedades y afecciones descritas en la sección "Enfermedades y afecciones".

El "coroides de la retina" y los "tejidos coroides de la retina" como se usan en este documento, son sinónimos y se refieren a los tejidos combinados de la retina y el coroides de los ojos.

La colocación o inyección "subconjuntival", como se usa en este documento, se refiere a la colocación o inyección entre la esclera y el conjuntivo. El subconjuntivo se denomina algunas veces en este documento como administración "sub-conj".

Las rutas de administración que pueden usarse en los métodos descritos en este documento para administrar una formulación incluyen la colocación de la formulación, por ejemplo, mediante inyección, en un sujeto, incluyendo un medio acuoso en el sujeto. En algunas variaciones, se administra una formulación sistémicamente, incluyendo las siguientes rutas de administración: rectal, vaginal, por infusión, intramuscular, intraperitoneal, intraarterial, intratecal, intrabronquial, intracisternal, cutánea, subcutánea, intradérmica, transdérmica, intravenosa, intracervical, intraabdominal, intracraneal, intraocular, periocular, intrapulmonar, intratorácica, intratraqueal, nasal, bucal, sublingual, oral, parenteral, tópica, por implantación, como parte de un procedimiento de embolización, transcutánea, directamente dentro de un nervio, directamente dentro del nervio óptico, inyección directa dentro de la cabeza del nervio óptico, transretinal, transescleral dentro de un área de efusión o exudación o inhalado después de una nebulización o aerosolización.

En algunas variaciones, las formulaciones que comprenden el agente terapéutico se administran directamente a los ojos usando uno o más de una variedad de procedimientos, incluyendo, pero sin limitación, procedimientos en los que (1) el agente terapéutico se administra por inyección usando una jeringuilla y una aguja hipodérmica, (2) se usa

5 un dispositivo especialmente diseñado para inyectar el agente terapéutico, (3) antes de la inyección del agente terapéutico, se forma una bolsa quirúrgicamente dentro de la esclera que sirve como receptáculo para el agente terapéutico o la composición del agente terapéutico. Por ejemplo, en un procedimiento de administración, un cirujano forma una bolsa dentro de la esclera de los ojos después de la inyección de una solución o formulación que comprende el agente terapéutico dentro de la bolsa.

10 Otros procedimientos de administración incluyen procedimientos en los que (1) una formulación del agente terapéutico se inyecta a través de una cánula curvada especialmente diseñada para colocar el agente terapéutico directamente contra una porción de los ojos, (2) una forma comprimida del agente terapéutico se coloca directamente contra una porción del ojo, (3) el agente terapéutico se inserta dentro de la esclera mediante un inyector o insertor especialmente diseñado, (4) la formulación que comprende el agente terapéutico se incorpora dentro de un polímero, (5) un cirujano hace una pequeña incisión conjuntival a través de la cual pasa una sutura y cualquier estructura de administración del agente terapéutico de modo que se asegure la estructura adyacente a la esclera, (6) se usa una aguja para la inyección directamente dentro del humor vítreo de un ojo o dentro de cualquier otro sitio descrito.

15 En algunas variaciones, la rapamicina se incorpora dentro o reviste una sutura.

Las formulaciones descritas en este documento pueden usarse directamente, por ejemplo, por inyección, como un elixir, para administración tópica incluyendo, pero sin limitación, vía gotas para los ojos, o en gelatina dura o blanda o cápsulas de almidón. Las cápsulas pueden agruparse para prevenir la filtración.

20 Cuando la ruta de administración es oral, ejemplos de la formulación incluyen formulaciones sólidas, líquidas, de liberación controlada, perlas revestidas, difundibles, que contienen reservorios, comprimidos, comprimidos masticables, rápidamente desintegrantes, bucales, efervescentes y poliméricas.

25 En algunas variaciones, la ruta de administración es mediante infusión. En algunas variaciones, ejemplos de métodos que pueden usarse para administrar las formulaciones descritas en este documento incluyen dispositivos de infusión, juegos de administración IV, bombas IV y/o controladores, catéteres IV, soluciones IV premezcladas, productos hipodérmicos, jeringuillas prerellenas, jeringuillas hipodérmicas, agujas hipodérmicas, sistemas de modificación o administración de gen/proteína, hemodiálisis, diálisis peritoneal y productos de alimentación entéricos.

30 En algunas variaciones, la ruta de administración es mediante inhalación. En algunas variaciones, ejemplos de métodos que pueden usarse para administrar las formulaciones descritas en este documento incluyen inhaladores de dosis medidas, inhaladores de polvos secos, dispensadores de pulverización nasal, ventiladores y nebulizadores.

35 En algunas variaciones, la ruta de administración es mediante sistemas transdérmicos o implantables. Ejemplos de métodos que pueden usarse para administrar las formulaciones descritas en este documento incluyen sistemas de administración transdérmicos de fármacos, sistemas de administración implantables de fármacos, generadores de pulso, insertos de fármacos, dispositivos que contienen fármacos, dispositivos que se revisten con fármacos, dispositivos que se eluyen con fármacos y férulas que se eluyen con fármacos.

Un método que puede usarse para administrar las formulaciones descritas en este documento es la administración mediante inyección en un sujeto, incluyendo, pero sin limitación, a un ser humano.

40 En alguna variación, las formulaciones que se describen en este documento son colocadas próximas a los ojos de un sujeto, incluyendo, pero sin limitación, la colocación o inyección intraocular y periocular. Ejemplos de posiciones que están o son próximas al ojo de un sujeto incluyen la administración intracraneal, cámara anterior, periocular, subconjuntival, subtenon, retrobulbar, peribulbar y yuxtaescleral posterior. Una ruta de administración "periocular" significa la colocación cerca o alrededor de los ojos. Para una descripción de rutas perioculares ejemplares para la administración de un fármaco retinal, véase "Periocular routes for retinal drug administration", Raghava et al. (2004), Expert Opin. Drug Deliv. 1(1):99-114, que se incorpora en este documento como referencia en su totalidad.

45 En algunas variaciones, las formulaciones que se describen en este documento se administran intraocularmente. La administración intraocular incluye la colocación o la inyección dentro de los ojos, incluyendo en el humor vítreo.

50 Los sitios oculares a los que las formulaciones pueden administrarse incluyen, pero no están limitados, al humor vítreo, humor acuoso, esclera, conjuntivo, entre la esclera y el conjuntivo, los tejidos coroides de la retina, la mácula, u otra área dentro o en la proximidad de los ojos de un sujeto. Los métodos que pueden usarse para la colocación de las formulaciones incluyen, pero no están limitados, a la inyección.

Método para preparar las formulaciones

Un método que puede usarse para preparar las formulaciones descritas en este documento, incluyendo formulaciones líquidas que comprenden rapamicina, es mezclando un disolvente y un agente terapéutico juntos a temperatura ambiente o a una temperatura ligeramente mayor hasta que sea obtenida una disolución o suspensión,

con el uso opcional de un sonicador y luego enfriar la formulación. Otros componentes, incluyendo, pero sin limitación, los descritos anteriormente, pueden después mezclarse con la formulación. Otros métodos de preparación que pueden usarse son los descritos en este documento incluidos en los ejemplos, y los expertos en la técnica serán capaces de seleccionar otros métodos de preparación basados en las instrucciones de este documento y consultando las referencias relevantes tales como "Remington: The Science and Practice of Pharmacy", Edición veinte, Lippincott Williams & Wilkins; edición 20ª (15 de Diciembre, 2000).

En algunas variaciones, las formulaciones descritas en este documento comprenden rapamicina. En algunas variaciones, la formulación que contiene rapamicina descrita en este documento es estable durante un periodo de tiempo. En algunas variaciones, la formulación que contiene rapamicina descrita en este documento es estable durante un periodo de tiempo, y se prepara mediante un método descrito en la solicitud de patente provisional de EE.UU. número 60/772.018 en tramitación con la presente. En algunas variaciones, la formulación que contiene rapamicina descrita en este documento es estable durante un periodo de tiempo y se puede preparar mediante un método descrito en la solicitud de patente provisional de EE.UU. número 60/772.018 en tramitación con la presente.

Administración prolongada de agentes terapéuticos

Para el tratamiento de ciertas enfermedades o afecciones, puede ser deseable mantener la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz del agente terapéutico durante un periodo de tiempo prolongado. Dependiendo de la enfermedad o afección que se trate, este periodo de tiempo prolongado puede ser al menos aproximadamente 1 semana, al menos aproximadamente 2 semanas, al menos aproximadamente 3 semanas, al menos aproximadamente 1 mes, al menos aproximadamente 3 meses, al menos aproximadamente 6 meses, al menos aproximadamente 9 meses, o al menos aproximadamente 1 año. Generalmente, sin embargo, puede ser posible cualquier periodo prolongado de la administración. Una cantidad terapéuticamente eficaz del agente puede administrarse durante un periodo prolongado mediante una formulación que mantenga durante el periodo prolongado una concentración del agente en un sujeto o en un tejido de un sujeto suficiente para administrar una cantidad terapéuticamente eficaz del agente durante dicho tiempo prolongado.

En algunas variaciones, se administra una formulación descrita en este documento a un nivel aproximadamente constante del agente terapéutico durante uno o más de los periodos prolongados de tiempo descritos en este documento. "Aproximadamente constante", como se usa en este documento, significa que el nivel promedio no varía en más de un orden de magnitud durante el periodo de tiempo prolongado, es decir, la diferencia entre el máximo y el mínimo es menor que una diferencia de 10 veces para medidas de la concentración promedio en momentos del periodo relevante de tiempo.

La administración de una cantidad terapéuticamente eficaz del agente terapéutico durante un periodo prolongado puede lograrse vía una colocación individual de una formulación o puede lograrse por dos o más colocaciones de una formulación. El régimen de administración óptimo dependerá de la cantidad terapéutica de la rapamicina que se necesita liberar y el periodo en el que se necesita liberar. Los expertos en dicha administración de liberación del agente terapéutico prolongada entenderán como identificar los regímenes de administración que pueden usarse basados en las instrucciones proporcionadas en este documento.

Para el tratamiento de ciertas enfermedades, puede ser deseable para la administración del agente terapéutico no comenzar inmediatamente con la colocación de la formulación en el sujeto, sino comenzar la administración después de algún retraso. Por ejemplo, dicha liberación retrasada puede ser útil cuando el agente terapéutico inhiba o retrase la cura de heridas y la liberación retrasada sea deseable para permitir la cura de cualquier herida que ocurra en la colocación de la formulación. Dependiendo de las enfermedades y afecciones que se traten, este periodo de retraso antes del comienzo de la administración del agente terapéutico puede ser de aproximadamente 1 hora, aproximadamente 6 horas, aproximadamente 12 horas, aproximadamente 18 horas, aproximadamente 1 día, aproximadamente 2 días, aproximadamente 3 días, aproximadamente 4 días, aproximadamente 5 días, aproximadamente 6 días, aproximadamente 7 días, aproximadamente 8 días, aproximadamente 9 días, aproximadamente 10 días, aproximadamente 11 días, aproximadamente 12 días, aproximadamente 13 días, aproximadamente 14 días, aproximadamente 21 días, aproximadamente 28 días, aproximadamente 35 días, o aproximadamente 42 días. Otros periodos de retraso pueden ser posibles. Las formulaciones de liberación retrasada que pueden usarse se conocen por los expertos en la tecnología.

En algunas variaciones, cualquiera de una o más de las formulaciones que se describen en este documento son administradas sistémicamente cada 3 o más meses, cada 6 o más meses, cada 9 o más meses, o cada 12 o más meses, o más, para tratar una o más de las enfermedades o afecciones descritas en este documento. En algunas variaciones, cualquiera de una o más de las formulaciones que se describen en este documento son administradas parenteralmente cada 3 o más meses, cada 6 o más meses, cada 9 o más meses, o cada 12 o más meses, o más, para tratar una o más de las enfermedades o afecciones descritas en este documento.

En algunas variaciones, cualquiera de una o más de las formulaciones que se describen en este documento son administradas localmente cada 3 o más meses, cada 6 o más meses, cada 9 o más meses, o cada 12 o más meses, o más, para tratar una o más de las enfermedades o afecciones descritas en este documento. En algunas

variaciones, cualquiera de una o más de las formulaciones que se describen en este documento son administradas mediante la implantación cada 3 o más meses, cada 6 o más meses, cada 9 o más meses, o cada 12 o más meses, o mayor, para tratar una o más de las enfermedades o afecciones descritas en este documento.

5 En algunas variaciones, cualquiera de una o más de las formulaciones que se describen en este documento son administradas intravitrealmente cada 3 o más meses, cada 6 o más meses, cada 9 o más meses, o cada 12 o más meses, o más, para tratar una o más de las enfermedades o afecciones descritas en este documento. En algunas variaciones, cualquiera de una o más de las formulaciones que se describen en este documento son administradas subconjuntivamente cada 3 o más meses, cada 6 o más meses, cada 9 o más meses, o cada 12 o más meses, o más, para tratar una o más de las enfermedades o afecciones descritas en este documento.

10 Las dosificaciones de rapamicina para el tratamiento de varias enfermedades y afecciones descritas en este documento pueden refinarse mediante el uso de ensayos clínicos.

Ejemplos

Ejemplo 1 —Efecto antipermeabilidad de rapamicina en el modelo de bolsa del carrillo del hámster usando VEGF

15 Fue usado un modelo de bolsa del carrillo del hámster para estudiar el efecto antipermeabilidad de la rapamicina. En este modelo, una molécula de rastreo se inyectó intravenosamente dentro de un hámster y fueron administradas al hámster varias combinaciones de VEGF (un potenciador de la permeabilidad en la microcirculación de la bolsa del carrillo del hámster), rapamicina (el compuesto de ensayo) y varios controles para determinar su efecto en la permeabilidad inducida por VEGF. El nivel del rastreador fue medido mediante visualización con análisis de imagen digital computerizada. Una mayor intensidad óptica integrada indicaba un mayor grado de permeabilidad.

20 Este protocolo fue modelado directamente en la sección "Materiales y métodos" de Aramoto et al., "Vascular endothelial growth factor stimulates differential signaling pathways in the in vivo microcirculation", *Am J Physiol: Heart & Circ Physiol.* 287:H1590-H1598, (2004) ("Aramoto 2004."), con las siguientes características.

25 Se usaron un total de 42 hámsteres Syrian oro macho, que pesaban 80-120 g. Los hámsteres se anestesiaron con pentobarbital de sodio (50 mg/kg, ip). Se realizó la traqueotomía para facilitar la respiración; la canulación de la vena yugular izquierda fue usada para la administración de flourocromo y de la anestesia adicional. La carótida izquierda fue canulada para la recolección de sangre y la monitorización de la presión sanguínea. La bolsa del carrillo del hámster derecha fue preparada para una visualización directa y una intervención usando los métodos de Mayhan y Joyner, "The Effect of Altering The External Calcium Concentration and a Calcium Channel Blocker", *Verapamil, "On Microvascular Leaky Sites and Dextran Clearance In The Hamster Cheek Pouch"*, *Microvasc. Res.* 28(2): 159-79 (1984); véase también Aramoto 2004. Una cámara Lucite de dos piezas de plástico desechables con 1 ml de capacidad de reservorio fue colocada en la bolsa de la mejilla para observar y recoger el baño de la microvasculatura.

30 El reservorio de la cámara se rellenó con tampón bicarbonato (en milimolar: NaCl 131,9, KCl 4,7, CaCl₂ 2,0, MgSO₄ 1,2 NaHCO₃ 18,0; pH 7,35; tampón burbujeado con una mezcla gaseosa de N₂ al 95% y CO₂ al 5% para mantener la tensión de oxígeno a aproximadamente 10 mm Hg y pH a 7,4) y se analizó durante la filtración.

La filtración vascular en los hámsteres fue observada con un microscopio Nikon Optiphot o Olympus BH durante una hora con un caudal de 1 ml/min antes de la aplicación tópica de VEGF.

40 A los cuarenta y cinco minutos dentro del periodo de estabilización el rastreador fue administrado. Se usó fluoresceína isotiocianato-dextrano 150 (FITC-Dx 150; MW = 150 kDa; Sigma Chemicals Co., St. Louis, MO) como rastreador para analizar la permeabilidad microvascular a las macromoléculas. Se administró intravenosamente como un bolo de 100 mg/kg y se continuó con infusión continua (0,15 mg/kg/min) para mantener una concentración en plasma estacionaria durante toda la duración del estudio. El transporte microvascular fue evaluado midiendo la intensidad óptica integrada (IOI) por análisis de imagen digital computerizado. Dos o tres campos fueron seleccionados aleatoriamente en la bolsa de la mejilla y fueron registrados en un sistema computerizado Image-1 (Universal Visualization Corporation) antes y después de la aplicación del VEGF. Cada campo incluyó 4-6 vénulas postcapilares en el intervalo de 15 a 30 µm de diámetro; el campo estaba relativamente libre de capilares. El IOI máximo fue medido a 10, 20, 30, 33, 35, 40, 50, 60, 70, 80 y 90 minutos después de la aplicación tópica de VEGF. Cuanto más alto era el IOI, mayor era la permeabilidad.

50 Se usó RAPAMUNE® (la suspensión oral de rapamicina) para la administración intraperitoneal como sigue. La suspensión oral RAPAMUNE® fue formulada como una solución de 1 mg/mL y se prepara mediante Wyeth y se obtuvo de una farmacia. Las botellas de la Solución Oral de RAPAMUNE® fueron almacenadas para protegerlas de la luz y se enfriaron de 2°C a 8°C (de 36°F a 46°F). Una vez la botella fue abierta, el contenido fue usado en el mismo mes. Después de cualquier dilución necesaria, la preparación se usó inmediatamente.

55 Hubo cuatro grupos de tratamiento de RAPAMUNE® correspondientes a cuatro dosis de RAPAMUNE® administradas: 10 mg/kg (6 animales), 2 mg/kg (5 animales), 0,5 mg/kg (5 animales), y 0,1 mg/kg (5 animales). Los

hámsteres fueron pesados y se les administró de acuerdo con esto. Por ejemplo, un hámster de 100 g en el grupo de dosis de 2 mg/kg fue dosificado intraperitonealmente con 0,2 cc de la suspensión de RAPAMUNE®. A cada grupo de tratamiento le fue administrado intraperitonealmente las cantidades apropiadas de RAPAMUNE® los días-1, y de nuevo 1 hora antes del comienzo de la aplicación tópica de VEGF.

5 Fueron intraperitonealmente administrados 0,5 mL del vehículo de RAPAMUNE® a cada 3 animales. El vehículo de RAPAMUNE® es Phosal 50 PG al 99% obtenido de American Lecitin Co. (Oxford CT) (fosfatidilcolina, propilenglicol, mono- y di-glicéridos, etanol, ácido grasos de soja y palmitato de ascorbilo) y Tween® 80 al 1% obtenido de Sigma-Aldrich (St Louis, MO).

10 Como grupo de control positivo, a cuatro hámsteres les fue administrado intraperitonealmente un programa de 1 mg/kg de caveolin-1 ("Cav-1) el 1 día antes del estudio de la permeabilidad de la bolsa de la mejilla. Cav-1 es un potente inhibidor de óxido nítrico sintasa endotelial (ONSe). Bucci et al. han mostrado que la inyección IP del péptido de dominio programado de Cav-1 atenuó la pérdida vascular y el edema intersticial global. Nature Medicine 6: 1362-1367 (2000). Bucci et al. también mostraron que el péptido de dominio programado de Cav-1 suprimió la formación de edema inducida por carragenano y que sus propiedades anti-inflamatorias tuvieron un efecto similar al de la aplicación de dexametasona. Más recientemente también se ha mostrado que caveolin-1 impide la permeabilidad microvascular y la angiogénesis a través de la ruta Akt-eNOS. PNAS 102: 204-209 (2005).

15 El VEGF era un VEGF 165 recombinante humano, obtenido de R&D Systems (Minneapolis, MN). El VEGF fue aplicado tópicamente vía un puerto lateral para lograr una concentración 10^{-8} M en la cámara de la bolsa del carrillo del hámster, como se describe también en Aramoto, 2004. Una dosis de VEGF fue aplicada por cada animal en cada grupo de tratamiento, excepto el grupo de vehículo de RAPAMUNE® que no recibió VEGF. La infusión fue restablecida y el efluente fue recogido durante 90 minutos. Las imágenes fueron adquiridas a 10, 20, 30, 33, 35, 40, 50, 60, 70, 80 y 90 minutos después de la administración de VEGF. Las imágenes fueron adquiridas directamente en un ordenador mediante o bien con el programa Universal Visualización's Image-1 o bien con el programa Universal Visualización's MetaMorph.

20 Los datos de permeabilidad se muestran en la Fig. 1 y en la Tabla 1. "R" se refiere al tratamiento de rapamicina en la leyenda de la figura. A los 90 minutos, el tratamiento con 0,1 mg/kg fue correlacionado con una reducción mayor que el 85% en la permeabilidad promedio respecto al vehículo y el tratamiento con VEGF. A los 90 minutos, el tratamiento con 0,5 mg/kg fue correlacionado con una reducción mayor que el 90% en la permeabilidad promedio respecto al vehículo y al tratamiento con VEGF. A los 90 minutos, el tratamiento con 2 mg/kg de RAPAMUNE® y VEGF fue correlacionado con una reducción mayor que el 30% en la permeabilidad promedio respecto al vehículo y el tratamiento con VEGF. A los 90 minutos, el tratamiento con 10 mg/kg de RAPAMUNE® y VEGF fue correlacionado con una mayor permeabilidad que el tratamiento con solo VEGF.

25 Por tanto, los datos muestran una mayor permeabilidad de VEGF de la microvasculatura en la bolsa del carrillo del hámster. La rapamicina antagoniza la permeabilidad a dosis muy bajas. A la dosis de 2 mg/kg, la rapamicina continuó antagonizando la permeabilidad inducida por VEGF, pero a un menor grado que las dosis de 0,1 y 0,5 mg/kg. A 10 mg/kg de rapamicina, el efecto antipermeabilidad de la rapamicina fue inhibido.

35 Análisis estadístico

Debido a que la línea de fondo permaneció constante durante todo el experimento a valores en el intervalo de 3 a 5 unidades IOI, la línea de fondo se sustrajo y los datos de transporte se presentaron como valores de IOI netos. Todos los datos se presentan como el promedio \pm la desviación estándar. El análisis estadístico fue realizado usando un análisis único de varianza. Cuando los valores significantes fueron obtenidos, la prueba Student-Newman-Keuls fue aplicada para determinar qué medidas diferían significativamente entre sí. Las diferencias fueron consideradas significantes para valores de $P < 0,05$.

45 El inicio del efecto antipermeabilidad de rapamicina fue retrasado comparado con el de Cav-1 y el periodo de retraso fue dependiente de la cantidad de RAPAMUNE® administrada.

En momentos más tardíos del ensayo, la rapamicina fue un agente antipermeabilidad más potente que Cav-1. Sin limitarnos a ninguna teoría, se piensa que los momentos más tardíos son particularmente relevantes en el programa clínico.

Tabla 1 – Datos del estudio de permeabilidad

	A	B	C	D	E	F	G
Tiempo (min)	Vehículo + VEGF (N = 5)	2 mg/kg R + VEGF (N = 5)	10 mg/kg R + VEGF (N = 6)	Caveolin 1 mg/kg + VEGF (N = 4)	500 µg/kg R + VEGF (N = 5) +	Vehículo solo (N = 3)	100 µg/kg R + VEGF (N = 5)

ES 2 563 288 T3

	Prome- dio	SEM	Prome- dio	SEM	Prome- dio	SEM	Prome- dio	SEM	Prome- dio	SEM	Prome- dio	SEM	Prome- dio	SEM
10	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
20	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
30	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
33	5,2	3,3	2	1	11	4,5	0,9	0,5	0,5	0,4	0,5	0,5	2,8	2,2
35	6,7	3,7	1,8	1,1	11,8	3,7	2,5	1,1	1,8	1,8	0,9	0,9	4,1	2,7
40	9,4	5,6	5,2	3	21,6	5,5	3,4	1,8	6	3,5	2,3	2,3	8,4	3,4
45	14,8	7,2	14,5	6,3	37,1	10	3,6	1,8	14,9	9,1	3	3	15,1	5,6
50	24,7	6,8	24	8,8	43,1	11,8	5,3	2,9	15,6	9,2	3,2	3,2	17,2	7,4
60	37,5	5,7	34,6	7,7	62,1	15,3	6,8	3,5	9,9	6,3	3,5	3	19,3	8,4
70	54,6	5,2	34,6	5,1	77,2	8,4	10,9	4,4	6,1	5,4	3,4	3,4	17,9	7,8
80	63	4,2	40,2	7,7	84,4	7,8	16,4	9	3,6	2,7	3,4	3,4	9,7	5
90	71,3	7,7	43,5	12,4	78,6	9,1	13,3	7	4	1,1	3,3	3,3	8,7	4,3

5 En el sacrificio de los animales, las muestras de ambos de los carrillos del hámster fueron obtenidas y congeladas a -80 grados Celsius. Las muestras fueron marcadas como la cantidad de dosis intraperitoneal recibida y si estaban a la derecha (estudiadas con cámara) o a la izquierda. La muestra de tejido completo fue homogeneizada y analizada para medir los niveles de rapamicina por LC/MS. Los resultados se proporcionan en la Tabla 2.

Tabla 2 – Concentración ensayada de rapamicina en bolsa de carrillo de hámster

Dosis	Muestra ID	Conc. de homogenizado (ng/mL)	Conc. de homogenizado (ng/g)	Promedio (ng/g o pg/mg)	SEM (ng/g o pg/mg)
0,1mg/kg	37 L	0,510	5,10	7,37	3,09
	37 R	1,18	11,8		
	38 L	0,248	2,48		
	38 R	0,714	7,14		
	39 L	0,741	7,41		
	39 R	1,15	11,5		
	40 L	0,418	4,18		
	40 R	0,919	9,19		
	41 L	0,561	5,61		
	41 R	0,926	9,26		
0,5mg/kg	1 L	1,07	10,7	11,01	10,72
	1 R	1,31	13,1		
	2 L	1,45	14,5		
	2 R	3,46	34,6		
	3 L	0,0784	0,784		
	3 R	0,0805	0,805		

ES 2 563 288 T3

Dosis	Muestra ID	Conc. de homogenizado (ng/mL)	Conc. de homogenizado (ng/g)	Promedio (ng/g o pg/mg)	SEM (ng/g o pg/mg)
	4 L	0,0743	0,743		
	4 R	0,272	2,72		
	5 L	1,24	12,4		
	5 R	1,97	19,7		
2mg/kg	18 R	4,34	43,4	40,83	23,85
	19 L	2,00	20,0		
	19 R	5,69	56,9		
	21 L	4,65	46,5		
	21 R	6,91	69,1		
	23 L	3,09	30,9		
	23 R	7,65	76,5		
	24 L	1,25	12,5		
	24 R	1,17	11,7		
10mg/kg	13 L	4,33	43,3	55,15	12,86
	13 R	5,76	57,6		
	14 L	3,95	39,5		
	14 R	4,79	47,9		
	15 L	3,93	39,3		
	15 R	5,86	58,6		
	25 L	8,12	81,2		
	25 R	7,27	72,7		
	26 L	5,00	50,0		
	26 R	5,11	51,1		
	27 L	5,64	56,4		
	27 R	6,42	64,2		
Vehículo	6 L	BQL	BQL	1,28	0,74
	6 R	BQL	BQL		
	35 L	0,203	2,03		
	35 R	0,0559	0,559		
	36 L	BQL	BQL		
	36 R	0,124	1,24		

BQL = límite de cuantificación inferior (0,03 ng/mL). Un factor de dilución de 10 fue aplicado para mostrar estos datos en unidades de ng/g.

El grupo de tratamiento de 0,1 mg/kg fue correlacionado con un nivel de tejido promedio de 7,37 ng/g de rapamicina en la bolsa del carrillo del hámster. El grupo de tratamiento de 0,5 mg/kg fue correlacionado con un nivel de tejido promedio de 11,01 ng/g de rapamicina en la bolsa del carrillo del hámster. El grupo de tratamiento de 2,0 mg/kg fue correlacionado con un nivel de tejido promedio de 40,83 ng/g de rapamicina en la bolsa del carrillo del hámster. El grupo de tratamiento de 10 mg/kg fue correlacionado con un nivel de tejido promedio de 55,15 ng/g de rapamicina en la bolsa del carrillo del hámster. El grupo de tratamiento control del vehículo fue correlacionado con un nivel de tejido promedio de 1,28 ng/g de rapamicina en la bolsa del carrillo del hámster. Por tanto, las dosis crecientes estaban correlacionadas con mayores niveles de tejido de rapamicina en la bolsa del carrillo del hámster. Además, el control del vehículo reveló alguna formación en el ensayo de concentración de rapamicina.

10 Ejemplo 2 — Efecto antipermeabilidad de rapamicina en el modelo de la bolsa del carrillo del hámster usando PAF

El efecto antipermeabilidad de rapamicina como respuesta al factor activante de plaquetas (PAF) fue analizado. El protocolo del Ejemplo 1, que usa PAF (1-o-alkil-2-acetil-sn-3-glicero-fosforil-colina; Sigma Chemical Co., St. Louis, MO) en lugar de VEGF, fue realizado, excepto que PAF fue aplicado tópicamente vía un puerto lateral para lograr una concentración de 10^{-7} M en la cámara de la bolsa del carrillo del hámster. Una dosis de 0,5 mg/kg de RAPAMUNE® fue administrada intraperitonealmente el día 1, y de nuevo 1 hora antes de comenzar la aplicación tópica de PAF. Un control negativo de vehículo solo y un control positivo de vehículo + PAF también fueron usados. Hubo 3 animales por grupo de tratamiento.

Los datos de permeabilidad se muestran en la Fig. 2. "R" se refiere al tratamiento de rapamicina en la leyenda de la figura. El tratamiento de PAF fue correlacionado con un nivel significativamente mayor de permeabilidad que el control de vehículo. El tratamiento con 0,5 mg/kg de rapamicina más PAF fue correlacionado con menor permeabilidad respecto al tratamiento de PAF solo. A los 20 minutos, por ejemplo, el tratamiento con 0,5 mg/kg fue correlacionado con una reducción del 65% en el promedio de permeabilidad respecto al vehículo más el tratamiento de PAF. La rapamicina más el tratamiento de PAF resultó en una menor permeabilidad respecto a los animales tratados con PAF en todo el experimento.

El VEGF es un agente alterador de la permeabilidad asociado con la vasodilatación, mientras que PAF es un agente alterador de la permeabilidad asociado con la vasoconstricción. Los resultados con PAF confirman que la anti-permeabilidad es consecuencia de la rapamicina que fueron observados con VEGF.

25 Ejemplo 3 —Efecto del diámetro arteriolar de rapamicina

El diámetro arteriolar fue medido como la anchura de la columna de sangre epi-iluminada usando un sistema de imágenes MetaMorph. Fueron estudiadas por animal dos o tres arteriolas con diámetro de 20-30 μm . Las medidas del diámetro de la línea de fondo fueron normalizados a un valor de uno. Para cada vaso, el diámetro experimental fue expresado como la proporción del diámetro de la línea de fondo (diámetro luminal relativo). Para comparar el diámetro antes y después de una aplicación agonista, los diámetros fueron medidos en el mismo lugar en las arteriolas de interés.

Los datos de vasodilatación arterial se muestran en las Fig. 3 y Fig. 4. En la Fig. 3, había 3 animales por grupo de tratamiento. El "vehículo R" se refiere al vehículo de rapamicina, como se indica en la leyenda de la figura. El tratamiento de VEGF resultó en un diámetro luminal relativo significativamente mayor según se compara con el tratamiento del vehículo. El pretratamiento con vehículo de rapamicina no causó ningún cambio significativo del diámetro arteriolar. La aplicación tópica de VEGF 10^{-8} M durante 3 minutos produjo una fuerte vasodilatación. La proporción del diámetro experimental frente al diámetro arteriolar de la línea de fondo aumentó gradualmente y logró su máximo a los 30 min después de la aplicación de VEGF; la proporción del diámetro arteriolar aumentó de 1,0 a $1,46 \pm 0,09$ ($P < 0,05$). Después del máximo, la proporción del diámetro arteriolar disminuyó gradualmente y alcanzó -80% del valor de la línea de fondo a los 50 min después de la aplicación de VEGF. A los 30 min después de la aplicación de VEGF, 500 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de rapamicina atenuaron el incremento en el diámetro luminal relativo inducido por VEGF 10^{-8} M de $1,46 \pm 0,09$ a $1,09 \pm 0,04$ ($P = 0,02$; Fig. 3).

La Figura 4 muestra el efecto de 500 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de rapamicina en la vasoconstricción estimulada con PAF. En la Fig. 4, hubo 3 animales por grupo de tratamiento. Los valores de la línea de fondo del diámetro arteriolar no cambiaron significativamente en un periodo de 30 min. El PAF aplicado tópicamente durante 3 min a 10^{-7} M produjo una fuerte vasoconstricción. La proporción del diámetro experimental frente al diámetro arteriolar de la línea de fondo cayó entre 1,0 y $0,32 \pm 0,02$ a los 5 min después de la aplicación tópica de PAF. Al eliminar PAF y con la reinstauración del flujo del infiltrado, la proporción del diámetro arteriolar aumentó gradualmente y logró el -90% del valor de la línea de fondo a los 15 min. El pretratamiento con 500 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de rapamicina no atenuó la acción vasoconstrictora de PAF.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Rapamicina para uso en el tratamiento de una enfermedad o afección se selecciona del grupo que consiste en edema retinal, gripe, encefalitis viral, neuroretinitis, edema inducido por endotoxinas, vasculitis, edema cerebral metabólico tóxico, hemangiomas, enfermedad de von Hippel Lindau, edema angioneurótico, picadura de serpiente, edema cerebral de gran altitud (ECGA), edema pulmonar de gran altitud (EPGA), edema pulmonar asociado a la inhalación del humo del tabaco, edema pulmonar asociado a la anoxia, edema cerebral hiponatémico, edema asociado a trauma contundente, edema cerebral después de apoplejía o traumatismo craneal cerrado y edema corneal, en donde la rapamicina está en una forma para la administración al sujeto a una dosis no mayor que 2 mg/kg.
- 10 2. Rapamicina para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la rapamicina está en una forma para la administración al sujeto a una dosis no mayor que 0,5 mg/kg.
3. Rapamicina para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la rapamicina está en una forma para la administración al sujeto a una dosis no mayor que 0,27 mg/kg.
- 15 4. Rapamicina para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la rapamicina está en una forma para la administración al sujeto a una dosis no mayor que 0,07 mg/kg.
5. Rapamicina para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la rapamicina está en una forma para la administración al sujeto a una dosis no mayor que 0,014 mg/kg.
- 20 6. Rapamicina para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la rapamicina está en una forma para la administración que contiene 2% p/p de rapamicina, 4% p/p de etanol, y 94% p/p de PEG 400.
7. Rapamicina para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el sujeto es un ser humano.

Permeabilidad microvascular

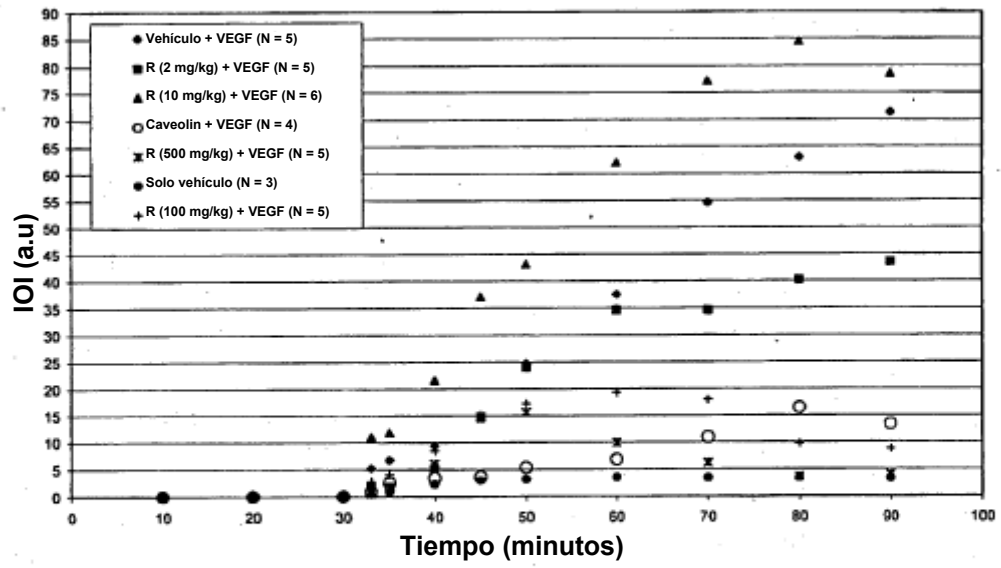


Figura 1

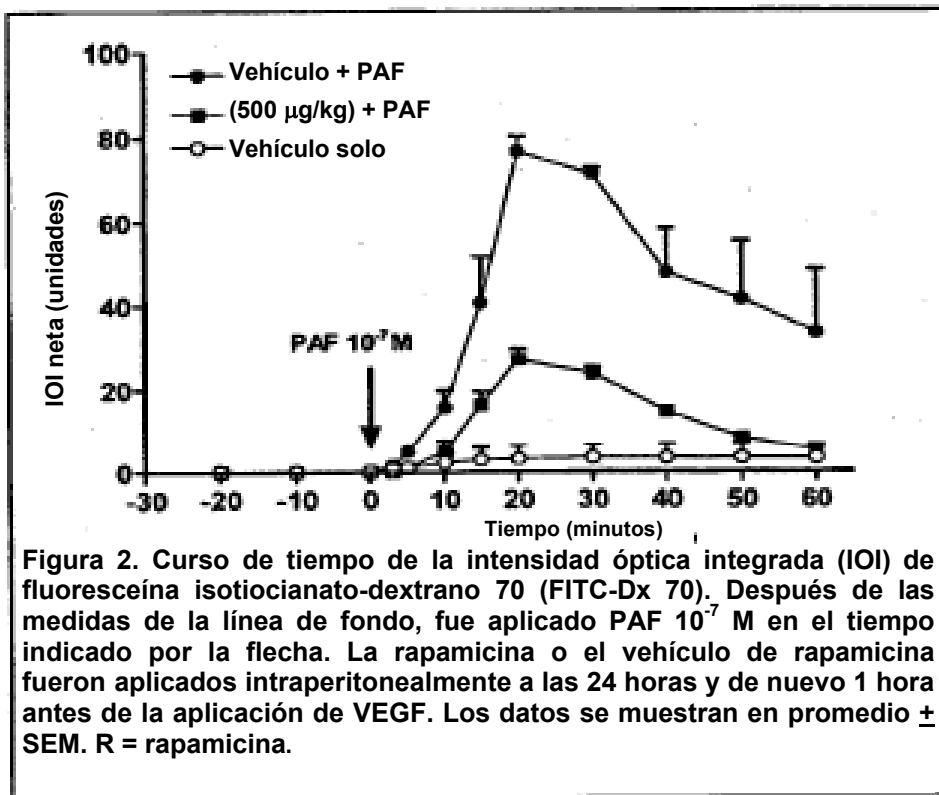


Figura 2

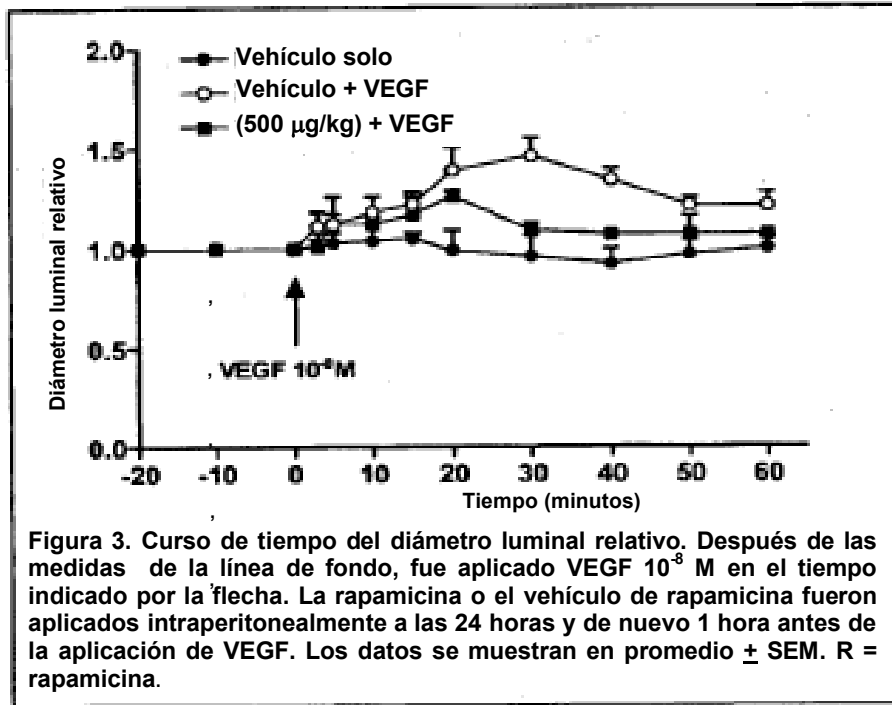


Figura 3

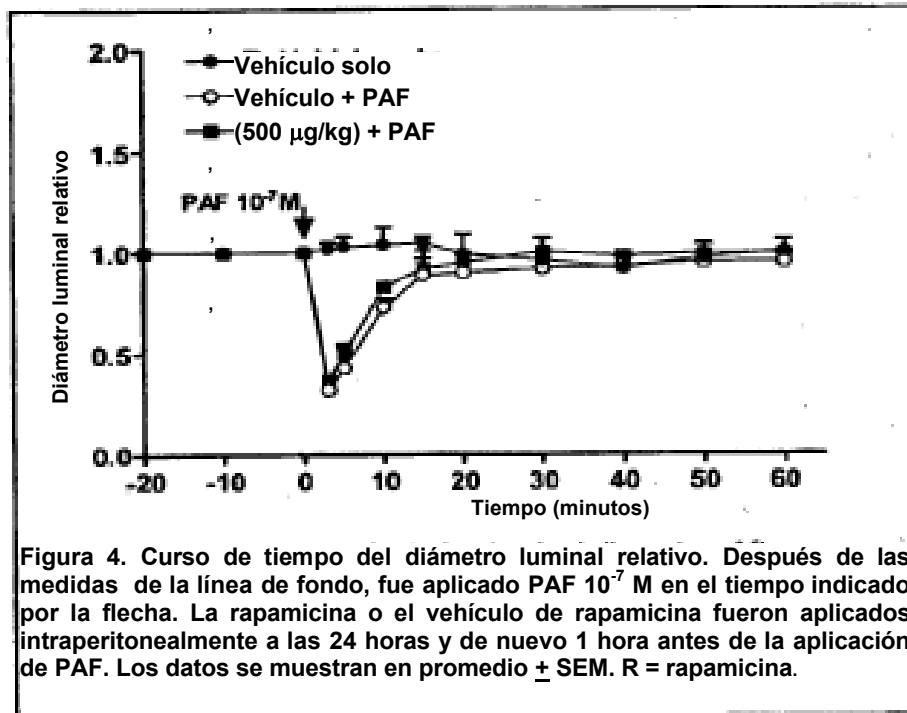


Figura 4