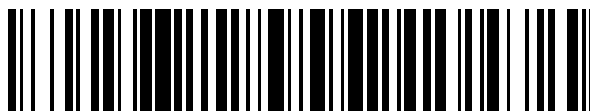


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 784 843**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/16** (2006.01)

**A61K 47/10** (2007.01)

**A61K 47/20** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **13.02.2015 PCT/IB2015/051086**

87 Fecha y número de publicación internacional: **20.08.2015 WO15121836**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.02.2015 E 15710913 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.02.2020 EP 3104844**

54 Título: **Complejos de Sirolimus y sus derivados, procedimiento para la preparación de los mismos y composiciones farmacéuticas que los contienen**

30 Prioridad:

**14.02.2014 HU P1400075**

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

**01.10.2020**

73 Titular/es:

**NANGENEX INC. (100.0%)  
Madarász Viktor utca 47-49  
1138 Budapest, HU**

72 Inventor/es:

**ANGI, ERZSÉBET RÉKA;  
SOLYMOSI, TAMÁS;  
KÁRPÁTI, RICHARD BALÁZS;  
FENYVESI, ZSÓFIA;  
ÖTVÓS, ZSOLT;  
MOLNÁR, LÁSZLÓ;  
GLAVINAS, HRISTOS;  
FILIPCSEI, GENOVÉVA;  
FERENCZI, KATALIN y  
HELTOVICS, GÁBOR**

74 Agente/Representante:

**ISERN JARA, Jorge**

**Observaciones:**

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

**ES 2 784 843 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

Complejos de Sirolimus y sus derivados, procedimiento para la preparación de los mismos y composiciones farmacéuticas que los contienen

5

## CAMPO DE LA INVENCIÓN

La invención está dirigida a un complejo estable con un tamaño de partícula controlado, un aumento de la solubilidad aparente y un aumento en la velocidad de disolución que comprende, como compuesto activo, Sirolimus o sales del mismo, que es útil en la profilaxis del rechazo de órganos en pacientes que reciben trasplantes renales, en el tratamiento de la psoriasis, angiofibromas faciales asociados con la esclerosis tuberosa, fibrofolículos hallados en el Síndrome de Birt-Hogg-Dube, liquen plano oral erosivo crónico, linfoma de células T cutáneas de etapa temprana, uveítis anterior activa autoinmune, síndrome de los ojos secos, degeneración macular relacionada con la edad, edema macular diabético, uveítis no infecciosa, telangiectasia, enfermedades inflamatorias de la piel (dermatitis, incluyendo psoriasis y liquen ruber plano), paquioniquia congénita y en la supresión de las vías de angiogénesis. Más específicamente, el complejo de la presente invención posee un aumento de la solubilidad aparente, de la permeabilidad y un rendimiento biológico realzado, incluyendo una exposición significativamente mejorada,  $t_{max}$  más temprana,  $C_{max}$  más alta y concentraciones mínimas más altas a las 24 horas, lo que permitirá reducir la dosis. Además, el complejo de la presente invención posee una estabilidad excepcional como una solución redispersada que permite el desarrollo de la formulación de base líquida para las aplicaciones transdérmicas y otras aplicaciones tópicas. La invención también se refiere a procedimientos para formular y fabricar el complejo según la invención, así como también las composiciones farmacéuticas que lo contengan, y sus usos en el tratamiento que use el complejo y sus composiciones.

10

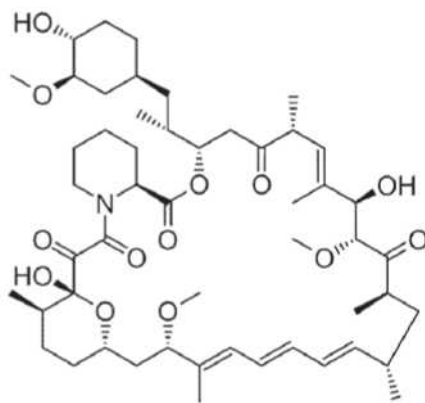
15

20

## ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

El Sirolimus es una lactona macrocíclica producida por el *Streptomyces hygroscopicus*. El nombre químico del Sirolimus (también conocido como Rapamicina) es (3S,6R,7E,9R,10R,12R,14S,15E,17E,19E,21S,23S,26R,27R,34aS)9,10,12,13,14,21,22,23,24, 25,26,27,32,33,34, 34a-hexadecahidro-9,27-dihidroxi-3-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-hidroxi-3-metoxiciclohexil]-1-metiletil]-10,21-dimetoxi-6,8,12,14,20,26-hexametil-23,27-epoxi-3H-pirido[2,1-c][1,4]oxaazaciclohexatriacontina-1,5,11,28,29 (4H,6H,31H)-pentona. Su fórmula molecular es  $C_{51}H_{79}NO_{13}$  y su peso molecular es 914.2 g/mol. La fórmula estructural del Sirolimus se ilustra a continuación.

30



35

El Sirolimus es un polvo blanco hueso y es insoluble en agua, pero libremente soluble en un alcohol bencilo, un cloroformo, acetona y acetonitrilo.

40

Rapamune está disponible para su administración como una solución oral que contiene 1 mg/ml de Sirolimus. Rapamune también está disponible como un comprimido tostado y con forma triangular que contiene 0,5 mg de Sirolimus, como un comprimido blanco de forma triangular que contiene 1 mg de Sirolimus y como un comprimido de amarillo a beige y con forma triangular que contiene 2 mg de Sirolimus.

45

Los excipientes en Rapamune solución oral son Phosal 50 PG® (fosfatidilcolina, propilenglicol, mono y diglicéridos, etanol, ácidos grasos de soja y palmitato de ascorbilo) y polisorbato 80. Rapamune solución oral contiene de 1,5 % a 2,5 % de etanol.

50

Los excipientes en Rapamune comprimidos incluyen sacarosa, lactosa, polietilenglicol 8000, sulfato de calcio, celulosa microcristalina, barniz farmacéutico, talco, dióxido de titanio, estearato de magnesio, povidona, poloxámero, 188, polietilenglicol 20.000, monooleato de glicerilo, cera de carnauba, D-alfa tocoferol y otros ingredientes. Las graduaciones de dosis de 0,5 y 2 mg también contienen óxido de hierro (férrico) amarillo y óxido de hierro (férrico)

marrón.

Sirolimus inhibe la activación y la proliferación de los linfocitos T que se produce en respuesta a la estimulación antigénica y de citocinas (interleucina [IL]-2, IL-4, y IL-15) mediante un mecanismo que es distinto del de otros inmunosupresores. Sirolimus también inhibe la producción de anticuerpos. En las células, Sirolimus se une a Proteína de unión de inmunofilina FK 12 (FKBP-12), a fin de generar un complejo inmunosupresor. El complejo FKBP-12-Sirolimus no tiene efecto sobre la actividad de calcineruina. Este complejo se une a, e inhibe, la activación de la Diana de rapamicina (mTOR) en mamíferos, una quinasa reguladora clave. Esta inhibición suprime la proliferación de células T impulsada por citocinas, inhibiendo la progresión de G1 a la fase S del ciclo celular.

Los estudios en modelos experimentales muestran que Sirolimus prolonga la supervivencia de los aloinjertos (en riñones, corazón, piel, islotes, intestino delgado, páncreas-duodeno y médula ósea) en ratones, ratas, cerdos y/o primates. El Sirolimus revierte el rechazo agudo de los aloinjertos cardíacos y renales en ratas y prolonga la supervivencia del injerto en las ratas presensibilizadas. En algunos estudios, el efecto inmunosupresor de Sirolimus dura hasta 6 meses después de discontinuar la terapia. Este efecto de tolerización es específico de los aloantígenos.

En los modelos de roedores de la enfermedad autoinmune, el Sirolimus suprime los eventos mediados por el sistema inmunitario que se asocian al lupus eritematoso sistémico, la artritis inducida por colágeno, la diabetes tipo I autoinmune, la miocarditis autoinmune, la encefalomielitís alérgica experimental, la enfermedad del injerto contra el huésped y la uveoretinitis autoinmune.

El uso de Sirolimus tópico en el tratamiento de la psoriasis fue publicado por AD Ormerod y col. en Br J Dermatol, 152(4):758-64 (2005). Fue un estudio publicado en 2005 que halló una reducción significativa en la medida clínica, pero las mediciones del grosor de placas y eritema no mostró mejoras significativas. Se concluyó que el Sirolimus aplicado de manera tópica penetraba la piel normal y podría tener alguna actividad antipsoriática e inmunosupresora.

Hay una numerosa bibliografía disponible, como B Madke, Indian Dermatol Online J., 4(1): 54-57 (2013), para formulaciones extemporáneas que se usan para tratar angiofibromas faciales asociados a la esclerosis tuberosa. Varios investigadores han mostrado que el Sirolimus aplicado de manera tópica provoca la regresión de angiofibromas faciales con resultados cosméticos aceptables. Los tumores regresan tras discontinuar el uso tópico. No se halló ninguna absorción sistémica detectable de Sirolimus (> 1,0 ng/ml). Un estudio sustancial de fase 2 y controlado con placebo se encuentra actualmente en curso.

Se puso fin a un estudio de la eficacia del Sirolimus tópico contra la betametasona tópica en el liquen plano oral erosivo crónico, debido a los análisis provisionarios de protocolo de 76 pacientes y las dificultades de inscripción. Se ha llevado a cabo un ensayo clínico para probar si el Sirolimus es un tratamiento efectivo para los fibrofoliculomas hallados en el Síndrome de Birt-Hogg-Dube (un trastorno genético raro) y los resultados están siendo evaluados actualmente. Hay un pequeño estudio de etiqueta abierta del uso de Sirolimus tópico en el linfoma de células T cutáneas de etapa temprana (CTCL) que aún no ha comenzado a reclutar sujetos. Un pequeño estudio (5 sujetos) de Sirolimus conjuntival para el tratamiento de la uveítis anterior activa y autoinmune mostró que el Sirolimus subconjuntival tiene una buena tolerancia y mostró una promesa como un tratamiento para la inflamación activa en pacientes con uveítis anterior crónica. Existen algunas publicaciones prometedoras sobre el suministro tópico de Sirolimus al ojo para el tratamiento de enfermedades de la retina. El DE-109, una formulación intravítrea de Sirolimus, ha sido estudiado en el síndrome de ojo seco, la degeneración macular relacionada con la edad y el edema macular diabético. El DE-109 está siendo evaluado actualmente en un ensayo de fase 3 en pacientes con uveítis no infecciosa activa ([www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)).

La aplicación tópica de un 1 % de Sirolimus puede suprimir las vías de angiogénesis y, por lo tanto, reducir la regeneración y la revascularización de vasos sanguíneos fotocoagulados, como se describe en Lasers Surg Med., 44(10):796-804 (2012).

El Sirolimus tópico está siendo evaluado en la paquioniquia congénita (un trastorno congénito raro de las uñas) en ensayos de fase temprana. La formulación tópica se está desarrollando a través de un acuerdo con Pfizer y TransDerm, Inc. A fin de evitar los efectos secundarios hallados con la Rapamicina oral en un estudio anterior.

El uso de Sirolimus tópico para el tratamiento de enfermedades cutáneas inflamatorias (dermatitis, incluyendo psoriasis y liquen ruber plano) se describe en la solicitud de patente CA2078379.

Después de la administración de Rapamune solución oral, los tiempos promedio hasta la concentración pico ( $t_{max}$ ) de Sirolimus son de aproximadamente 1 y 2 horas en sujetos saludables y pacientes con trasplantes renales, respectivamente. La disponibilidad sistémica de Sirolimus es baja, y se estimó que era de aproximadamente el 14 % después de la administración de Rapamune solución oral. En sujetos saludables, la biodisponibilidad promedio de Sirolimus, después de la administración del comprimido, es de aproximadamente el 27 % más alto en relación con la solución. Los comprimidos de Sirolimus no son bioequivalentes a la solución; sin embargo, se ha demostrado la equivalencia química en el nivel de dosis de 2 mg. Las concentraciones de Sirolimus, después de la administración de Rapamune solución oral a pacientes con un trasplante renal estable, son proporcionales a la dosis entre 3 y 12 mg/m<sup>2</sup>.

A fin de minimizar la variabilidad de las concentraciones de Sirolimus, tanto Rapamune solución oral como Rapamune comprimidos deben tomarse de manera consistente con o sin alimentos. En sujetos saludables, una comida alta en grasas (861,8 kcal, 54,9 % de kcal de grasas) aumentó la exposición total promedio (AUC) de Sirolimus en un 23 % a un 35 %, en comparación con el ayuno. El efecto de los alimentos en la  $C_{max}$  promedio de Sirolimus fue inconsistente, dependiendo de la forma de dosis de Rapamune evaluada.

La relación sangre-plasma media (DE  $\sigma$ ) de Sirolimus fue de 36  $\sigma$  18 en pacientes con aloinjertos renales estables, lo que indicó que Sirolimus se divide ampliamente en elementos sanguíneos formados. El volumen promedio de distribución ( $V_{ss}/F$ ) de Sirolimus es de 12 6 8 l/kg. El Sirolimus se une ampliamente (aproximadamente en un 92 %) a las proteínas de plasma humano, principalmente a la albúmina en suero (97 %), la glicoproteína ácida  $\alpha 1$  y las lipoproteínas.

El Sirolimus es un sustrato tanto para CYP3A4 y P-gp. El Sirolimus es metabolizado ampliamente en la pared intestinal y el hígado y experimenta un contratransporte de los eritrocitos del intestino delgado dentro del lumen de la tripa. Los inhibidores de CYP3A4 y P-gp aumentan las concentraciones de Sirolimus. Los inductores de CYP3A4 y P-gp reducen las concentraciones de Sirolimus. El Sirolimus se metaboliza ampliamente mediante la O-demetilación y/o la hidroxilación. Siete (7) metabolitos principales, incluyendo hidroxí, demetil e hidroxidemetil, pueden identificarse en la sangre total. Algunos de estos metabolitos también pueden detectarse en las muestras plasmáticas, fecales y urinarias. El Sirolimus es el componente principal de la sangre total humana y contribuye a más del 90 % de la actividad inmunosupresora.

Después de una dosis única de [ $^{14}C$ ] de solución oral de Sirolimus en voluntarios saludables, la mayor parte (91 %) de la radioactividad se recuperó de las heces y solo una cantidad menor (2,2 %) se excretó en la orina. Se estimó que la media  $\sigma$  de desviación estándar de la vida media ( $t_{1/2}$ ) de eliminación terminal del Sirolimus, después de darles la dosis a pacientes con trasplantes renales estables, fue de alrededor de 62  $\sigma$  16 horas.

El Sirolimus se comercializaba originalmente como una solución oral. Requiere almacenamiento en frío y, antes de su administración, debía mezclarse con agua o jugo de naranja. A fin de aumentar el cumplimiento del paciente, se desarrolló una formulación de comprimido que contiene nanocristales del fármaco. La reducción del tamaño de partícula del fármaco resultó en un 23 % a un 27 % de mayor biodisponibilidad, en comparación con la solución oral. A pesar de los beneficios logrados, la biodisponibilidad oral de la formulación de comprimido sigue siendo baja (14 %). A fin de minimizar la variabilidad de las concentraciones de Sirolimus, tanto Rapamune solución oral como Rapamune comprimidos deben tomarse de manera consistente con o sin alimentos. Además, el procedimiento de producción actual es complicado y costoso.

El documento W02006094507 describe una composición farmacéutica que comprende Sirolimus (rapamicina). La composición descrita exhibe una liberación de Sirolimus de manera controlada, de modo tal que los niveles del plasma permanecen dentro de la estrecha ventana terapéutica, es decir, dicha composición presenta un perfil de liberación prolongada, donde la concentración pico ha sido reducida. En otras palabras, dicha composición tiene un perfil de liberación modificado que suministra una  $C_{max}$  significativamente más baja. En cambio, nuestra invención proporciona una composición innovadora que presenta un perfil de liberación mejorado, una liberación inmediata y una  $C_{max}$  más alta. Adicionalmente, el documento citado describe un procedimiento para la preparación de la composición descrita, que comprende las siguientes etapas: a) disolver o dispersar el Sirolimus en un vehículo a una temperatura de 50 a 80°C; b) adicionar la mezcla obtenida a una composición en polvo de forma particulada que comprende excipientes; y c) fabricar una composición a partir del polvo obtenido. El procedimiento descrito no contiene la etapa de mezcla de flujo continuo de dos soluciones diferentes según nuestra invención.

El documento EP1759724 describe dispositivos médicos implantables, que pueden recubrirse con materiales biocompatibles que contienen uno o más fármacos terapéuticos, como Sirolimus. El fármaco terapéutico se incorpora en una matriz polimérica o se fija directamente a los componentes del sistema. El documento citado también describe la preparación de una solución de Sirolimus de base etanólica que contiene TPGS, donde dichas formulaciones líquidas pueden ser administradas usando sistemas de suministro a base de catéteres. Sin embargo, no se describe el uso de dicha formulación líquida para su administración oral ni la etapa de la mezcla de flujo continuo de dos soluciones diferentes según nuestra invención.

El documento EP1952807 describe una composición que comprende Sirolimus en una forma amorfa, un éster de ácido graso y un polímero, en la que el éster es behenato de glicerilo y el polímero es hidroxipropilcelulosa (HPC), hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) o polivinilpirrolidona (PVP). El documento citado también se refiere a la preparación de la composición descrita. El procedimiento de preparación descrito comprende las siguientes etapas: a) disolver el Sirolimus, sílice anhidro coloidal y HPC en etanol; b) dispersar la solución obtenida en almidón previamente gelatinizado; c) granular en un secador de lecho fluido; d) adicionar behenato de glicerilo y celulosa microcristalina; y e) formar el comprimido y recubrirlo. El procedimiento descrito no contiene la etapa de mezcla de flujo continuo de dos soluciones diferentes según nuestra invención.

El documento de los EE.UU. 20130150397 describe una composición de Rapamicina compresible, seca y que puede fluir, la cual comprende copolímeros de bloque de (óxido) de poli(etileno)-(óxido) de poli(propileno) (Pluronic), por

ejemplo, Pluronic F127. El documento citado, también describe el procedimiento de preparación de la composición descrita: a) mezclar los diferentes copolímeros con la Rapamicina en un solvente orgánico; y b) secar la mezcla orgánica obtenida. La composición de Rapamicina descrita no comprende lauril sulfato de sodio. Adicionalmente, el procedimiento de preparación descrito no es un procedimiento de mezcla de flujo continuo.

El documento de los EE.UU. 2013039951 (y el documento W02013022201) describe un procedimiento para preparar una formulación de un derivado de Sirolimus y un procedimiento para preparar un complejo de Sirolimus estable, que comprende las etapas de mezclar un derivado de Sirolimus con agua, un solvente orgánico o un solvente mezclado del mismo; y poner en contacto la solución obtenida del derivado de Sirolimus con un vehículo soluble en agua, a fin de dispersar el derivado de Sirolimus en el vehículo soluble en agua, dentro del granulador de lecho fluido o el mezclador de cizallamiento de alta velocidad. El vehículo soluble en agua es uno o más seleccionado de entre el grupo que consiste en polivinilpirrolidona (PVP), celulosa de hidroxipropilo (HPC), polietilenglicol (PEG), glicéridos poliglicolizados saturados, celulosa de hidroxipropilo, copolímero de vinilpirrolidona-acetato de vinilo.

A fin de superar los problemas asociados a las formulaciones convencionales anteriores de Sirolimus y los sistemas de suministro de fármacos disponibles, se desarrolló una formulación de complejo innovadora de Sirolimus o sus sales y agentes aglutinantes y excipientes farmacéuticamente aceptables, caracterizada por un aumento de solubilidad aparente, disolución instantánea, aumento de la permeabilidad y mejora del rendimiento biológico, incluyendo una exposición significativamente mejorada,  $t_{max}$  más temprana,  $C_{max}$  más alta y concentraciones mínimas más altas a las 24 horas, lo que permitirá reducir la dosis. Además, el complejo de la presente invención posee una estabilidad excepcional como una solución redispersado que permite el desarrollo de la formulación de base líquida para las aplicaciones transdérmicas y otras aplicaciones tópicas.

Se ha usado una variedad de estrategias para intentar superar estos inconvenientes, véanse por ejemplo los documentos US20100098770, W02007091059, US20130150397, US20090068266, W02010130982 W02006101972, W02007079560, EP2522338, US20100183728, US20080138405, US20130280336 US20130039951, US20090130210, W02013022201, US20080176888 W02008022557, US6565859, US6239102 W02011135580, W02006094507 W02011128910, EP1781671, US20110009325, EP2575889, EP1273288, EP0650357, EP1670437 EP1871343, EP2480207, US20110076308, US20060251710, EP2402350 US20120022095, US20130225631, JP2005312967, W02012142145, US20050025810, US20060263409, EP2402350, W02006123226, US20050032680 y US20050239724.

## DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

En esta invención, se describe un complejo estable que comprende a) un compuesto activo escogido de entre Sirolimus o sus sales; b) polivinilpirrolidona como un agente de aglutinante; y c) lauril sulfato de sodio como un excipiente farmacéuticamente aceptable. Dicho complejo se obtiene mediante un procedimiento de mezcla de flujo continuo. Dicho complejo se caracteriza por poseer la siguiente propiedad a) y, opcionalmente, una de las siguientes propiedades b) a i):

- a) un tamaño de partícula en el intervalo entre 50 nm y 600 nm, preferentemente entre 50 nm y 200 nm;
- b) puede volver a dispersarse de manera instantánea en un medio fisiológico relevante;
- c) es estable en la forma sólida y en la solución y/o la dispersión coloidal al menos durante 3 meses;
- d) tiene una permeabilidad PAMPA de al menos  $2,0 \cdot 10^{-6}$  cm/s, que no disminuye con el tiempo durante al menos 3 meses;
- e) tiene un infrarrojo característico (ATR) y picos/bandas de absorción de Raman;
- f) dicho complejo presenta un efecto disminuido con alimento/en ayunas;
- g) dicho complejo presenta una exposición significativamente mejorada, una  $t_{max}$  más temprana, una  $C_{max}$  más alta y concentraciones mínimas más altas a las 24 horas, lo que permitirá reducir la dosis.
- h) dicho complejo tiene una aparición de acción más rápida; y
- i) dicho complejo permite la posibilidad del desarrollo de la formulación de base líquida para la aplicación transdérmica y otras aplicaciones tópicas en función de la estabilidad de la fórmula en forma líquida.

La invención es una fórmula de Sirolimus complejo que tiene una solubilidad aumentada, una disolución instantánea, aumento de la permeabilidad, un efecto con alimentación/en ayunas disminuido, mayor AUC,  $C_{max}$ , una aparición de acción más rápida y concentraciones mínimas más altas a las 24 horas, lo que permitirá reducir la dosis en comparación con un compuesto sin formular y/o los fármacos comercializados, como Rapamune, descritos en la presente invención. La presente invención satisface esta necesidad. Además, el complejo de la presente invención posee una estabilidad excepcional como una solución redispersado que permite el desarrollo de la formulación de base líquida para las aplicaciones transdérmicas y otras aplicaciones tópicas.

Hemos descubierto que solo las combinaciones seleccionadas de estabilizantes y excipientes farmacéuticamente aceptables descritas en la presente invención resultan en una fórmula compleja estable con características físicoquímicas mejoradas y un rendimiento biológico realizado.

La expresión de Sirolimus se usa generalmente para el Sirolimus o sus sales.

El agente aglutinante se escoge de la polivinilpirrolidona (por ejemplo, Plasdone K-12, PVP 40, PVP K90, PVP 10).

El excipiente farmacéuticamente aceptable es lauril sulfato de sodio.

- 5 El complejo tiene un tamaño de partícula controlado en el intervalo de 50 nm a 600 nm. En una realización, dicho tamaño de partícula es de entre 50 nm y 200 nm.

En una realización, dicho complejo comprende además uno o más agentes activos adicionales.

- 10 En una realización, dicho agente activo adicional se escoge de entre agentes útiles para la profilaxis del rechazo de órganos en pacientes que reciben trasplantes renales, para el tratamiento de la psoriasis, angiofibromas faciales asociados a esclerosis tuberosa, fibrofolículos hallados en el Síndrome de Birt-Hogg-Dube, liquen plano oral erosivo crónico, linfoma de células T cutáneo de etapa temprana, el tratamiento de uveítis anterior activa autoinmune, síndrome de ojo seco, degeneración macular relacionado con la edad, edema macular diabético, uveítis no infecciosa, telangiectasia, enfermedades cutáneas inflamatorias (dermatitis, incluyendo psoriasis y liquen ruber plano), paquioniquia congénita y para la supresión de las vías de angiogénesis.

En una realización, dicho complejo posee al menos dos de las propiedades descritas en a) - i).

- 20 En una realización, dicho complejo posee al menos tres de las propiedades descritas en a) - i).

En una realización, dicho complejo cuenta con un aumento en la velocidad de disolución.

- 25 Además, en esta invención, se describe un complejo estable que comprende a) un compuesto activo seleccionado de entre el grupo de Sirolimus o su sal; b) polivinilpirrolidona como un agente aglutinante; y c) lauril sulfato de sodio como un excipiente farmacéuticamente aceptable; en el que dicho complejo se obtiene mediante un procedimiento de mezcla, según la reivindicación 1.

El complejo se obtiene mediante un procedimiento de mezcla de flujo continuo.

- 30 En una realización, un complejo comprende un agente aglutinante que es una polivinilpirrolidona y un excipiente farmacéuticamente aceptable que es lauril sulfato de sodio, en una cantidad total que oscila entre el 1,0 % y alrededor del 95,0 % en peso, en función del peso total del complejo.

- 35 En una realización, dicho agente aglutinante, que es una polivinilpirrolidona, y el excipiente farmacéuticamente aceptable, que es lauril sulfato de sodio, comprende del 50 % a alrededor del 95 % en peso del peso total del complejo.

Además, en esta invención, se describe un procedimiento para la preparación del complejo, que comprende las etapas de mezclar una solución de Sirolimus o su sal y polivinilpirrolidona como un agente aglutinante en un solvente farmacéuticamente aceptable con una solución acuosa como un antisolvente que contiene lauril sulfato de sodio como un excipiente farmacéuticamente aceptable.

- 40 Dicho procedimiento se efectúa en un instrumento de flujo continuo.

Dicho procedimiento se efectúa en un instrumento de flujo continuo.

- 45 En una realización, dicho instrumento de flujo continuo es un instrumento de flujo microfluídico.

En una realización, dicho solvente farmacéuticamente aceptable se escoge de entre metanol, etanol, isopropanol, n-propanol, acetona, acetonitrilo, dimetil-sulfóxido, tetrahidrofurano o combinaciones de los mismos.

- 50 En una realización, dicho solvente farmacéuticamente aceptable es metanol.

En una realización, dicho solvente farmacéuticamente aceptable y dicho solvente acuoso son miscibles entre sí.

En una realización, dicho solvente acuoso comprende del 0,1 % al 99,9 % del peso de la solución final.

- 55 En una realización, dicho solvente acuoso comprende del 50 % al 90 % del peso de la solución final.

En una realización, dicho solvente acuoso comprende del 50 % al 80 % del peso de la solución final.

- 60 En una realización, dicho solvente acuoso comprende del 50 % al 70 % del peso de la solución final.

En una realización, dicho solvente acuoso comprende del 50 % al 60 % del peso de la solución final.

En una realización, dicho solvente acuoso comprende el 50 % del peso de la solución final.

- 65 En una realización, una composición farmacéutica comprende el complejo, junto con el vehículo farmacéuticamente

aceptable.

En una realización, dicha composición es adecuada para la administración oral, pulmonar, rectal, colónica, parenteral, intracisternal, intravaginal, intraperitoneal, ocular, ótica, local, bucal, nasal o tópica.

5

En una realización, dicha composición es adecuada para la administración oral.

En una realización, dicha composición es adecuada para la administración tópica/dérmica.

10 En una realización, dicho complejo es para su uso en la fabricación de un medicamento para la profilaxis del rechazo de órganos en pacientes que reciben trasplantes renales, para el tratamiento de la psoriasis, angiofibromas faciales asociados a esclerosis tuberosa, fibrofolliculomas hallados en el Síndrome de Birt-Hogg-Dube, liquen plano oral erosivo crónico, linfoma de células T cutáneas de etapa temprana, uveitis anterior activa y autoinmune, síndrome de ojo seco, degeneración macular relacionada con la edad, edema macular diabético, uveitis no infecciosa, telangiectasia, enfermedades cutáneas inflamatorias (dermatitis, incluyendo psoriasis y liquen ruber plano), paquioniquia congénita y para la supresión de las vías de angiogénesis.

15

20 En una realización, dicho complejo se usa para la profilaxis del rechazo de órganos en pacientes que reciben trasplantes renales, para el tratamiento de la psoriasis, angiofibromas faciales asociados a esclerosis tuberosa, fibrofolliculomas hallados en el Síndrome de Birt-Hogg-Dube, liquen plano oral erosivo crónico, linfoma de células T cutáneas de etapa temprana, uveitis anterior activa y autoinmune, síndrome de ojo seco, degeneración macular relacionada con la edad, edema macular diabético, uveitis no infecciosa, telangiectasia, enfermedades cutáneas inflamatorias (dermatitis, incluyendo psoriasis y liquen ruber plano), paquioniquia congénita y para la supresión de las vías de angiogénesis.

25

En una realización, un procedimiento para reducir la dosis terapéuticamente efectiva de Sirolimus, en comparación con las formas de dosis sólidas disponibles oralmente y las formas de dosis para el tratamiento tópico/dérmico, comprende la administración oral o tópica/dérmica de una composición farmacéutica como se describe en esta invención.

30

Además, en esta invención, se describe un complejo estable que comprende

- a. del 10 % al 40 % en peso de Sirolimus o su sal;
- b. del 20 % al 80 % en peso de una polivinilpirrolidona; y
- c. del 5 % al 50 % en peso de un lauril sulfato de sodio.

35

en el que dicho complejo tiene un tamaño de partícula controlado en el intervalo de 50 nm a 600 nm; y en el que dicho complejo no se obtiene por medio de un procedimiento de molienda o mediante un procedimiento de homogeneización de alta presión, un procedimiento de encapsulado y un procedimiento de dispersión sólida, sino que se obtiene a través de un procedimiento de mezcla de flujo continuo.

40

En una realización, dicho tamaño de partícula es de entre 50 nm y 200 nm.

45

En una realización, dicho complejo muestra un efecto con alimentación/en ayunas reducido en función de los estudios *in vivo*.

En una realización, dicho complejo muestra una exposición significativamente mejorada, una  $t_{max}$  más temprana, una  $C_{max}$  más alta y concentraciones mínimas más altas a las 24 horas, lo que permitirá reducir la dosis.

50

En una realización, dicho complejo tiene una aparición de acción más rápida, en comparación con las formulaciones orales existentes.

En una realización, dicho complejo puede volver a dispersarse de manera instantánea en medios fisiológicos relevantes.

55

En una realización, dicho complejo es estable en la forma sólida y en la solución y/o la dispersión coloidal.

En una realización, dicho complejo presenta una permeabilidad PAMPA de al menos  $2,0 \cdot 10^{-6}$  cm/s, lo cual no disminuye con el tiempo durante al menos 3 meses.

60

En una realización, dicho complejo a) tiene un infrarrojo característico (ATR) y/o picos/bandas de absorción de Raman.

Los agentes aglutinantes y los excipientes farmacéuticamente aceptables de la fórmula del complejo de Sirolimus de la invención se seleccionan de entre el grupo de polímeros no iónicos, aniónicos, catiónicos, iónicos, tensoactivos y otros tipos de excipientes farmacéuticamente aceptables. Los agentes aglutinantes en sí mismos o en conjunto con los excipientes farmacéuticamente aceptables tienen la función de formar una estructura compleja con un ingrediente

65

farmacéuticamente activo a través de interacciones secundarias no covalentes. Las interacciones secundarias pueden formarse a través de interacciones electroestáticas como las interacciones iónicas, unión H, interacciones dipolo-dipolo, interacciones de dipolo inducidas por un dipolo, fuerzas de dispersión de London, interacciones  $\pi$ - $\pi$  e interacciones hidrofóbicas. Los agentes aglutinantes, los excipientes farmacéuticamente aceptados y los ingredientes activos se seleccionan de entre el grupo de agentes aglutinantes, excipientes farmacéuticamente aceptados e ingredientes activos que son capaces de formar dichas estructuras complejas a través de interacciones secundarias no covalentes.

En algunas realizaciones, las composiciones pueden incluir adicionalmente uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, materiales auxiliares, vehículos, agentes activos o combinaciones de los mismos. En algunas realizaciones, los agentes activos pueden incluir agentes útiles para el tratamiento del cáncer de seno metastásico positivo para el receptor de hormonas, en mujeres posmenopáusicas con progresión de la enfermedad después de una terapia anti estrógenos.

Otro aspecto de la invención es la fórmula de Sirolimus complejo con agentes aglutinantes y excipientes farmacéuticamente aceptables, en la que los agentes aglutinantes y los excipientes farmacéuticamente aceptables preferentemente se asocian a, o interactúan con, el Sirolimus, especialmente como los resultados del procedimiento de mezcla, es decir, el procedimiento de mezcla de flujo continuo. En alguna realización, la estructura de la fórmula de Sirolimus complejo es diferente de la partícula molida de tipo de coraza central, partículas encapsuladas precipitadas, micelas y dispersiones sólidas.

La composición farmacéutica de la invención se puede formular. (a) para la administración seleccionada de entre el grupo que consiste en administraciones de tipo oral, pulmonar, rectal, colónica, parenteral, intracisternal, intravaginal, intraperitoneal, ocular, ótica, local, bucal, nasal y tópica; (b) en una dosis seleccionada de entre el grupo que consiste en dispersiones líquidas, geles, aerosoles, pomadas, cremas, formulaciones liofilizadas, comprimidos, cápsulas; (c) en una dosis del grupo seleccionado de entre el grupo que consiste en formulaciones de liberación controlada, formulaciones de fusión rápida, formulaciones de liberación retardada, formulaciones de liberación extendida, formulaciones de liberación pulsátil y formulaciones de liberación controlada y de liberación inmediata; o (d) cualquier combinación de (a), (b) y (c).

Las composiciones se pueden formular mediante la adición de diferentes tipos de excipientes para la administración oral en sólidos, líquidos, local (polvos, pomadas o gotas) o la administración tópica, y similares.

Las composiciones pueden formularse mediante la adición de diferentes tipos de excipientes farmacéuticamente aceptables para la administración oral en sólidos, líquidos, local (polvos, pomadas o gotas) o la administración tópica, y similares.

Las formas de dosis preferidas de la invención son las dosis en forma sólida y en forma tópica, aunque puede utilizarse cualquier dosificación farmacéuticamente aceptable.

Las dosis en forma sólida para la administración oral incluyen, entre otras, cápsulas, comprimidos, pastillas, polvos y gránulos. En tales formas de dosificación sólida, el agente activo está mezclado con al menos uno de los siguientes excipientes: (a) uno o más excipientes (o vehículos) inertes, como el citrato de sodio o el fosfato de dicalcio; (b) rellenos o extensores, como almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol, celulosa microcristalina y ácido silícico; (c) ligantes, como derivados de la celulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, sacarosa y acacia; (d) humectantes, como glicerol; (e) agentes desintegrantes, como crospovidona, glicolato de almidón de sodio, composiciones efervescentes, sodio de croscarmelosa, carbonato de calcio, almidón de papa o tapioca, ácido algínico, ciertos silicatos de complejo y carbonato de sodio; (f) retardadores de solución, como acrilatos, derivados de celulosa, parafina; (g) aceleradores de absorción, como compuestos de amonio cuaternarios; (h) agentes humidificantes, como polisorbatos, alcohol de cetilo y monoestearato de glicerol; (i) absorbentes, como caolín y bentonita; y (j) lubricantes, como talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, lauril sulfato de sodio o mezclas de los mismos. Para las cápsulas, comprimidos y pastillas, las formas de dosis pueden comprender también agentes tampón.

Además de dichos diluyentes inertes, la composición puede incluir también adyuvantes, como agentes humidificantes, emulsionantes y agentes de suspensión, endulzantes, saborizantes y agentes aromatizantes.

Las dosis en forma tópica incluyen, entre otras, polvos, aerosoles, yesos, lociones, linimentos, soluciones, emulsiones, suspensiones, pomadas, cremas, pastas, geles, gelatinas y supositorios. Las composiciones adecuadas para la administración tópica, incluyendo la transdérmica, pueden comprender ingredientes tópicos farmacéuticamente aceptables, como el vehículo hidrofóbico, el vehículo miscible en agua, el cosolvente, el formador de matriz estructural, agentes de suspensión, gelatinizantes o de inducción de viscosidad, emulsionantes de agua en aceite (ag./ac.), conservantes, agentes quelantes, ácido cítrico, ácido edético y antioxidantes secuestrantes. Los ejemplos de ingredientes tópicos farmacéuticamente aceptables incluyen hidrocarburos como el petrolato líquido (aceite mineral, parafina líquida, aceite parafínico), petrolato blanco (jalea de petróleo, vaselina), petróleo amarillo (jalea de petróleo), escualano (perhidroescualano, espinacano), parafina (cera parafínica, parafina dura), cera microcristalina, cerasina (cera mineral, ozoquerita purificada); siliconas tales como polidimetilsiloxanos líquidos (dimeticona, aceite de silicona



de grado médico, silástico), sílice ahumado (Cabosil), bentonita (silicato de aluminio coloidal), veegum (silicato de aluminio de magnesio coloidal); alcoholes tales como los alcoholes de laurilo (1-dodecanol, alcoholes dodecilo), alcoholes de miristilo (tetradecanol, alcoholes tetradecilo), alcoholes de cetilo (hexadecanol, alcoholes de palmitilo, etales), alcoholes de estearilo (alcoholes de cetoestearilo, estenol), alcoholes de oleilo (ocenol); esteroides y ésteres de esteroides, tales como lanolina (grasa de lana hidratada, lanum), lanolina anhidra (grasa de lana, lanum anhidra, agnina), lanolina semi sintética; ácidos carboxílicos como ácido láurico, ácido mirístico, ácido palmítico, ácido esteárico, ácido oleico; ésteres y poliésteres como ésteres de colesterol (estearato), monoésteres de etilenglicol, monoésteres de propilenglicol, monoésteres de glicerilo, monoestearato de glicerilo, monoésteres de sorbitol, monoésteres de sorbitán, diésteres de sorbitol, poliésteres de sorbitán (spans, arlaceles), triestearato de glicerilo, manteca de cerdo, aceite de almendras, aceite de maíz, aceite de ricino, aceite de semillas de algodón, aceite de oliva, aceite de soja, aceites hidrogenados, aceites sulfatados, miristato de isopropilo, palmitato de isopropilo, monoésteres de polioxietilensorbitán (Tweens de estearato), poliésteres de sorbitán de polioxietileno (Tweens), éteres y poliéteres tales como polietilenglicol monocetil éter (cetomacrogol 1000), glicoles de polietileno-polipropileno (Pluronic), ésteres de polioxietileno (monoésteres de estearato-polietilenglicol, Myrj); cera de abejas, cera de abejas blanca (cera de abejas blanqueada), cera de carnauba; polioles y poliglicoles tales como propilenglicol (1,2-propanediol), glicerina (glicerol), polietilenglicol líquido, polietilenglicol sólido (macrogol duro, Carbowax), 1,2 fenoles-hexanetriol, solución de sorbitol; policarboxilatos, polisulfatos y polisacáridos tales como agar, alginatos, carrageno, goma arábiga, tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, carboxivinilpolímero, gelatina, pectina, goma xantana, ácido poliacrílico; antioxidantes tales como tocoferol, ácido ascórbico, palmitato de ascorbilo, hidroxianisol butilado, ascorbato de sodio, metabisulfito de sodio, ácido cítrico y sales de tampón, ácido fosfórico y sus sales, H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>/NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, glicina, ácido acético, trietanolamina, ácido bórico, ácido etilendiaminatetraacético (Versene, EDTA); humectantes tales como glicerina (glicerol), propilenglicol (E 1520), triacetato de glicerilo (E 1518), sorbitol (E420), xilitol y maltitol (E965), polidextrosa (E1200), quilaia (E999), ácido láctico, urea, cloruro de litio, otros tales como etanolamina, rietanolamina, lauril sulfato de sodio, bórax (borato de sodio); conservantes tales como cloruro de benzalconio, ácido benzoico, alcohol de bencilo, bronopol, clorhexidina, clorocresol, urea de imidazolidinil, ésteres de parabenos, fenol, fenoxietanol, sorbato de potasio, ácido sórbico y similares.

Las ventajas de la fórmula de Sirolimus complejo de la invención incluyen, entre otras, (1) estabilidad física y química a largo plazo en forma sólida y en solución y/o dispersión coloidal, (2) capacidad de redispersión instantánea de la forma sólida, (3) estabilidad en la solución o dispersión coloidal en la ventana de tiempo terapéutico, (4) aumento de la solubilidad, en comparación con las formulaciones convencionales de Sirolimus, (5) aumento de la permeabilidad, (6) aumento de la C<sub>max</sub>, AUC y t<sub>max</sub> más temprana, en comparación con las formulaciones convencionales de Sirolimus, (7) disminución del efecto con alimento/en ayunas, concentraciones mínimas aumentadas a las 24 horas, lo que permitirá reducir la dosis (8) y (9) buena capacidad de procesamiento.

Las características beneficiosas de la presente invención son las siguientes: la buena/instantánea capacidad de redispersión de la fórmula de complejo sólido de Sirolimus en agua, medios biológicamente relevantes, por ejemplo: suero fisiológico, pH = 2,5 solución de HCl, FeSSIF y medios de FaSSIF y fluidos gastrointestinales y la estabilidad a largo plazo en soluciones y/o dispersiones coloidales en la ventana de tiempo terapéutico.

Una de las características preferidas de la fórmula de Sirolimus complejo de la presente invención es el aumento en su solubilidad aparente y su permeabilidad. En algunas realizaciones, la permeabilidad de la fórmula de Sirolimus complejo es de al menos 2,0\*10<sup>-6</sup> cm/s y se mantiene durante al menos 3 meses.

Otra característica preferida de la fórmula de Sirolimus complejo de la presente invención se refiere al rendimiento farmacocinético realizado, incluyendo una exposición significativamente mejorada, una t<sub>max</sub> más temprana, una C<sub>max</sub> más alta y concentraciones mínimas más altas a las 24 horas, lo que permitirá reducir la dosis. Además, el complejo de la presente invención posee una estabilidad excepcional como una solución redispersada que permite el desarrollo de la formulación de base líquida para las aplicaciones transdérmicas y otras aplicaciones tópicas.

## BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

**Figura 1.** Muestra el agente aglutinante en búsqueda de una selección de fórmula a fin de seleccionar la fórmula que tenga la capacidad de redispersión instantánea

**Figura 2.** Muestra ensayos PAMPA comparativos del compuesto sin formular, la fórmula de Sirolimus complejo, la solución oral comercializada y la forma del comprimido comercializado en medios diferentes

**Figura 3.** Muestra la permeabilidad PAMPA de la fórmula de Sirolimus complejo sólida, almacenada a 4°C, temperatura ambiente, o 40°C, con el 75 % de humedad relativa justo después de la redispersión y en diferentes puntos de tiempo (1, 7, 14, 34 y 95 días después de la producción)

**Figura 4.** Muestra la permeabilidad PAMPA de la solución coloidal de la fórmula de Sirolimus complejo almacenada a 4°C, temperatura ambiente, o 40°C, con el 75 % de humedad relativa y en diferentes puntos de tiempo (1, 7, 14, 34 y 95 días después de la producción)

**Figura 5.** Muestra la concentración de Sirolimus en el plasma después de la administración oral del fármaco comercializado (el comprimido de Rapamune) y el complejo Sirolimus a ratas en condiciones de ayuno (n = 4, dosis: 1,0 mg/kg)

5 **Figura 6.** Muestra parámetros farmacocinéticos después de la administración oral del fármaco comercializado (comprimido de Rapamune) y el complejo de Sirolimus en ratas bajo condiciones de ayuno (n = 4, dosis: 1,0 mg/kg)

**Figura 7.** Muestra la prueba de disolución de la cápsula que contiene el Sirolimus complejo

## 10 EJEMPLOS

Varios agentes aglutinantes y excipientes farmacéuticamente aceptados, así como sus combinaciones, se probaron a fin de seleccionar la fórmula que presenta una capacidad de redispersión instantánea, como se muestra en la Figura 1. Uno de los ejemplos que mostró un nivel aceptable de capacidad de redispersión se seleccionó para analizarlo adicionalmente.

15 La polivinilpirrolidona, como agente aglutinante, y el lauril sulfato de sodio, como excipiente farmacéuticamente aceptable, se seleccionaron para dar origen a la formulación de Sirolimus complejo con características materiales mejoradas.

20 La relación del agente aglutinante seleccionado y el excipiente farmacéuticamente aceptables (polivinilpirrolidona y lauril sulfato de sodio) se optimizó haciendo algunas diferencias ligeras en el procedimiento de preparación, a fin de modificar algunas características del producto.

25 La solución coloidal de la fórmula de Sirolimus complejo de la presente invención se preparó mediante la precipitación de flujo continuo en un instrumento de flujo. Como solución de partida, se usaron 100 mg de Sirolimus y 300 mg de polivinilpirrolidona (PVP K90) disuelta en 100 ml de metanol. La solución preparada se pasó al interior del instrumento con una velocidad de flujo de 5 ml/min. Mientras tanto, el antisolvente que contenía 250 mg de lauril sulfato de sodio en 500 ml de agua se pasó al interior del instrumento con una velocidad de flujo de 20 ml/min, donde el Sirolimus se precipitó para formar la composición de Sirolimus complejo. La solución coloidal de Sirolimus complejo se produce de manera continua a presión atmosférica. La solución coloidal producida se congeló en hielo seco y, a continuación, se liofilizó usando un secador de congelamiento Scanvac CoolSafe 110-8 equipado con un condensador de hielo de -110°C, con una bomba de vacío Vacuubrand RZ6.

35 A fin de hacer que el procedimiento de producción sea industrialmente factible, la intensificación del procedimiento se efectuó mediante el aumento de las concentraciones de la solución de partida. Una solución coloidal de la fórmula de Sirolimus complejo de la presente invención se preparó mediante la mezcla de flujo continuo en un instrumento de flujo usando los parámetros del procedimiento intensificado. Como solución de partida, se usaron 1000 mg de Sirolimus y 3000 mg de polivinilpirrolidona (PVP K90) disuelta en 100 ml de metanol. La solución preparada se pasó al interior del instrumento con una velocidad de flujo de 10 ml/min. Mientras tanto, el solvente acuoso que contenía 2500 mg de lauril sulfato de sodio en 500 ml de agua se pasó al interior del instrumento con una velocidad de flujo de 40 ml/min, donde el Sirolimus formó la composición de Sirolimus complejo.

## 45 Ensayos PAMPA *in vitro* comparativos

Las mediciones de permeabilidad PAMPA se efectuaron según lo descrito por M. Kansi y col. (Journal of medicinal chemistry, 41, (1998) página 1007) con modificaciones en base a S. Bendels y col. (Pharmaceutical research, 23 (2006) página 2525). La mezcla que contenía el compuesto de referencia o el fármaco comercializado era una suspensión de cristales visibles a simple vista, mientras que las muestras del complejo innovador eran soluciones coloidales opalescentes. La permeabilidad se midió en un ensayo de placa de 96 pocillos a lo largo de una membrana artificial compuesta de dodecano con el 20 % de lecitina soportada por una membrana de PVDF (Millipore, EE.UU.). El compartimento receptor fue una solución salina tamponada con fosfato (pH 7,0) y complementada con un 1 % de sulfato de dodecilo de sodio. El ensayo se llevó a cabo a temperatura ambiente; el tiempo de incubación fue de 1 a 24 horas. La concentración en el compartimento receptor se determinó mediante una espectrofotometría UV-VIS (Thermo Scientific Genesys S10).

50 La permeabilidad PAMPA de la fórmula de Sirolimus complejo de la presente invención y el fármaco comercializado se ubicó en el intervalo de  $2\text{-}6 \times 10^{-6}$  cm/s, mientras que el comprimido de Rapamune comercializado exhibió al menos el 50 % de permeabilidad más baja al ser dispersado en agua o en un medio biorelevante. La solución oral y el compuesto de referencia exhibieron una permeabilidad menor al  $1 \times 10^{-6}$  cm/s en todos los medios de dispersión probados (Figura 2).

## 60 Estabilidad de Sirolimus complejo

Las formas sólidas y las soluciones coloidales redispersadas se sometieron a pruebas de estabilidad a 4°C de temperatura ambiente o 40°C/75°C de humedad relativa durante hasta tres meses. Los sólidos redispersados en los

puntos de tiempo indicados no exhibieron ningún cambio en la permeabilidad PAMPA en ninguna de las condiciones de almacenamiento (Figura 3). Los coloides redispersados no mostraron ningún cambio significativo en la permeabilidad PAMPA durante hasta un mes en todas las condiciones, mientras que no se observó ningún cambio a 4°C o a temperatura ambiente, durante hasta 3 meses (Figura 4).

5

## **Farmacocinética in vivo**

### **Pruebas PK *in vivo* en pequeños animales**

10 Las ratas Wistar macho (250-270 g) se trataron oralmente con el artículo de prueba o el artículo de referencia (1,0 mg/kg) una vez, mediante la técnica de alimentación esofágica después de ayunar durante la noche. Se tomaron muestras de sangre total de la vena safena y se colocaron en tubos heparinizados (aproximadamente 0,2 ml para cada tubo) antes y a las 0,5, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 24 y 48 horas después de la administración oral de la prueba o los artículos de referencia. Las muestras de sangre total se almacenaron a menos 20°C hasta el análisis. Las concentraciones de Sirolimus se determinaron a partir de las muestras de sangre total mediante una técnica LC-MS/MS.

15

Los datos de farmacocinética se expresaron como valores medidos y como valores normalizados. Los valores medidos se normalizaron para la recuperación de extracción de la solución estándar, a partir de la sangre total. El recuperado de extracción de la solución estándar de sangre total varió entre 94,0 % y 114,7 %. Después de la administración oral de Sirolimus como fórmula de Sirolimus complejo, la  $t_{max}$  disminuyó significativamente, mientras que los valores de  $C_{max}$  y AUC aumentaron, en comparación con la forma de comprimido comercializada, Rapamune. Las concentraciones mínimas medidas como niveles de Sirolimus en sangre a las 24 horas también aumentaron más de dos veces, en comparación con Rapamune (Figuras 5 y 6).

20

## **Desarrollo farmacéutico**

### ***Producción del producto de fármaco intermedio de la fórmula de Sirolimus complejo***

30 El producto de fármaco intermedio se produjo mezclando la fórmula sólida de Sirolimus complejo y el excipiente comercialmente disponible, Cellactose® 80 compuesto del 75 % en peso de monohidrato de lactosa y el 25 % en peso de celulosa microcristalina en el intervalo entre paréntesis de 0,5 y 2,0 mg de graduaciones. Para la producción del producto de fármaco intermedio con 0,5 mg de graduación, se mezcló un 9,23 % en peso de la fórmula de Sirolimus complejo sólida con un 89,77 % en peso de Cellactose® 80, mientras que, para una graduación de 2,0 mg, se mezcló un 1,67 % en peso de la fórmula de Sirolimus complejo sólida con el 97,33 % en peso de Cellactose® 80, respectivamente. Ambas mezclas en polvo se lubricaron con un 1 % en peso de estearato de magnesio y se llenaron en cápsulas de gelatina rígidas de un tamaño "1". La mezcla en polvo mostró una buena capacidad de flujo (Farmacopea de los EE.UU. <1174> y Farmacopea Europea 2.9.16).

35

### **Pruebas de disolución *in vitro***

40

La prueba de disolución se efectuó mediante el método de paleta (Vankel VK7000) a 120 rpm y 37°C. El medio de disolución fue agua destilada con un 0,4 % de SLS (recomendado por la Administración de Fármacos y Alimentos (FDA)). La concentración de Sirolimus se detectó mediante espectrofotometría UV-VIS después de la filtración con un filtro de jeringa de tamaño de poro de 1 mm a una longitud de onda de 279 nm. La disolución completa de Sirolimus complejo del producto del fármaco intermedio se observó a los 10 minutos (Figura 7).

45

### ***Preparación de la formulación de gel tópica de la fórmula de Sirolimus complejo***

50 Se desarrolló una fórmula de gel para la administración tópica usando la innovadora fórmula de Sirolimus complejo. El gel se preparó mediante la adición secuencial de los siguientes componentes bajo agitación continua: 1,800 g de glicerol, 2,250 g de solución de ácido ascórbico, 3,828 g de agua destilada, 0,045 g de Carbopol CP980 (como sólido), 0,180 g de solución de hidróxido de sodio 1 M y 0,900 g de la innovadora fórmula de Sirolimus complejo redispersada en agua destilada a 10 mg/g de concentración para el contenido activo.

## REIVINDICACIONES

1. Un complejo estable que comprende a) como compuesto activo seleccionado de entre el grupo de Sirolimus o sus sales; b) polivinilpirrolidona como un agente aglutinante; c) lauril sulfato de sodio como un excipiente farmacéuticamente aceptable, en el que dicho complejo se obtiene mediante un procedimiento de mezcla de flujo continuo y tiene un tamaño de partícula en el intervalo entre 50 nm y 600 nm, preferentemente entre 50 nm y 200 nm.
2. El complejo según la reivindicación 1, en la que dicho complejo comprende además uno o más agentes activos adicionales, preferentemente el agente activo adicional se selecciona de entre el grupo de agentes útiles para la profilaxis del rechazo de órganos en pacientes que reciben trasplantes renales, para el tratamiento de la psoriasis, angiofibromas faciales asociados a esclerosis tuberosa, fibrofolículos hallados en el Síndrome de Birt-Hogg-Dube, liquen plano oral erosivo crónico, linfoma de células T cutáneo de etapa temprana, uveitis anterior activa autoinmune, síndrome de ojo seco, degeneración macular relacionado con la edad, edema macular diabético, uveitis no infecciosa, telangiectasia, enfermedades cutáneas inflamatorias (dermatitis, incluyendo psoriasis y liquen ruber plano), paquioniquia congénita y para la supresión de las vías de angiogénesis.
3. Un complejo estable según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, en las que dicho complejo se obtiene mediante un procedimiento de mezcla de flujo continuo en un instrumento de flujo microfluídico.
4. Un complejo según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, que comprende un agente aglutinante, que es una polivinilpirrolidona, y un excipiente farmacéuticamente aceptable, que es lauril sulfato de sodio, en una cantidad total que oscila entre el 1,0 % y alrededor del 95,0 % en peso, en función del peso total del complejo.
5. Un procedimiento para la preparación del complejo según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, que comprende las etapas de mezcla de flujo continuo de una solución de Sirolimus o su sal y la polivinilpirrolidona como agente aglutinante en un solvente farmacéuticamente aceptable con una solución acuosa como un antisolvente que contiene lauril sulfato de sodio.
6. El procedimiento según la reivindicación 5, en la que dicho procedimiento se efectúa en un instrumento de flujo continuo, preferentemente en un instrumento microfluídico.
7. El procedimiento según las reivindicaciones 5 a 6, en la que dicho solvente farmacéuticamente aceptable se selecciona de entre el grupo de metanol, etanol, isopropanol, n-propanol, acetona, acetonitrilo, dimetil-sulfóxido, tetrahidrofurano y las combinaciones de los mismos, preferentemente, el solvente es metanol.
8. El procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 5 a 7, en las que el solvente y el solvente acuoso son miscibles entre sí y el solvente acuoso comprende de 0,1 % a 99,9 % en peso de la solución final.
9. Una composición farmacéutica que comprende el complejo según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, junto con el vehículo farmacéuticamente aceptable.
10. Una composición farmacéutica según la reivindicación 9, en la que dicha composición es adecuada para la administración oral, pulmonar, rectal, colónica, parenteral, intracisternal, intravaginal, intraperitoneal, ocular, ótica, local, bucal, nasal o tópica, preferentemente, la composición es adecuada para la administración oral y tópica.
11. Un complejo según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 para el uso en la profilaxis del rechazo de órganos en pacientes que reciben trasplantes renales, en el tratamiento de la psoriasis, angiofibromas faciales asociados a esclerosis tuberosa, fibrofolículos hallados en el Síndrome de Birt-Hogg-Dube, liquen plano oral erosivo crónico, linfoma de células T cutáneas de etapa temprana, uveitis anterior activa autoinmune, síndrome de ojo seco, degeneración macular relacionada con la edad, edema macular diabético, uveitis no infecciosa, telangiectasia, enfermedades cutáneas inflamatorias (dermatitis, incluyendo psoriasis y liquen ruber plano), paquioniquia congénita y en la supresión de las vías de angiogénesis.
12. Un complejo estable que comprende
- a) del 10 % al 40 % en peso de Sirolimus o su sal;
  - b) del 20 % al 80 % en peso de una polivinilpirrolidona; y
  - c) del 5 % al 50 % en peso de un - lauril sulfato de sodio
- en el que dicho complejo tiene un tamaño de partícula controlado en el intervalo entre 50 nm y 600 nm, preferentemente, el tamaño de partícula es de entre 50 nm y 200 nm; y en el que dicho complejo se obtiene según cualquiera de las reivindicaciones 5 a 8.

<b>Excipiente 2:</b>	<b>Ácido cítrico</b>	<b>D-Manitol</b>	<b>DSS</b>	<b>Kollicoat-IR</b>	<b>NaOAc</b>	<b>NINGUNO</b>	<b>Plur PE10500</b>	<b>SDC</b>	<b>SLS</b>	<b>Solutol HS15</b>	<b>Labrasol</b>
<b>Excipiente 1:</b>										-	+
Gelucire 44/14	-	-	+	-	+	-	-	-	+	+	+
Gelucire 50/13	+	-	+	+	+	+	+	+	+	-	+
Klucell EF	+	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+
Klucell LF	-	-	+	+	-	-	+	-	+	-	+
Lutrol F127	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-
Luviskol VA64	-	-	+	+	-	-	-	+	+	-	-
PEG2000	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
PEG6000	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
PEOX50	-	-	+	-	-	-	-	-	+	-	+
PEOX500	-	-	+	-	+	-	-	+	+	-	-
Plasdone K-12	+	-	-	-	+	-	-	-	+	+	+
Plur PE10500	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-
Plur PE6800	+	-	-	+	-	-	-	+	+	-	-
Pluronic F108	-	-	+	+	-	+	+	+	+	+	+
PMAMVE	+	+	+	+	+	-	+	+	+	-	-
PVP 40	-	-	+	-	-	-	-	+	+	-	-
PVP K90	-	-	+	+	-	-	-	-	+	-	-
PVP10	-	-	+	-	-	-	-	+	+	-	-
Soluplus	-	-	+	-	-	-	-	-	+	+	+
Solutol HS15	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-
Tetronic 1107	+	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+
TPGS	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	+
+ Complejo de Sirolimus sólido redispersable - Complejo de Sirolimus sólido no redispersable											

Figura 1

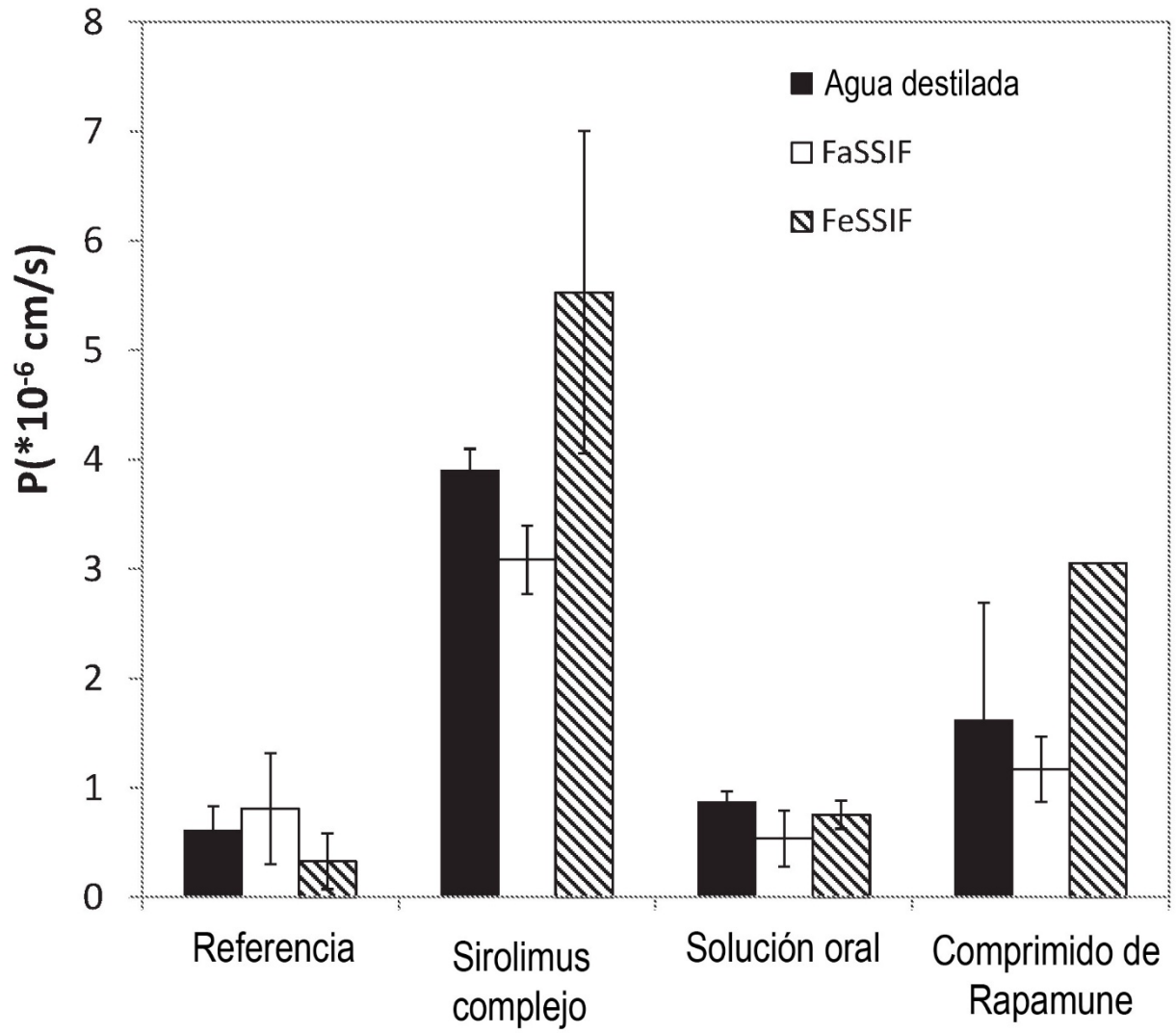
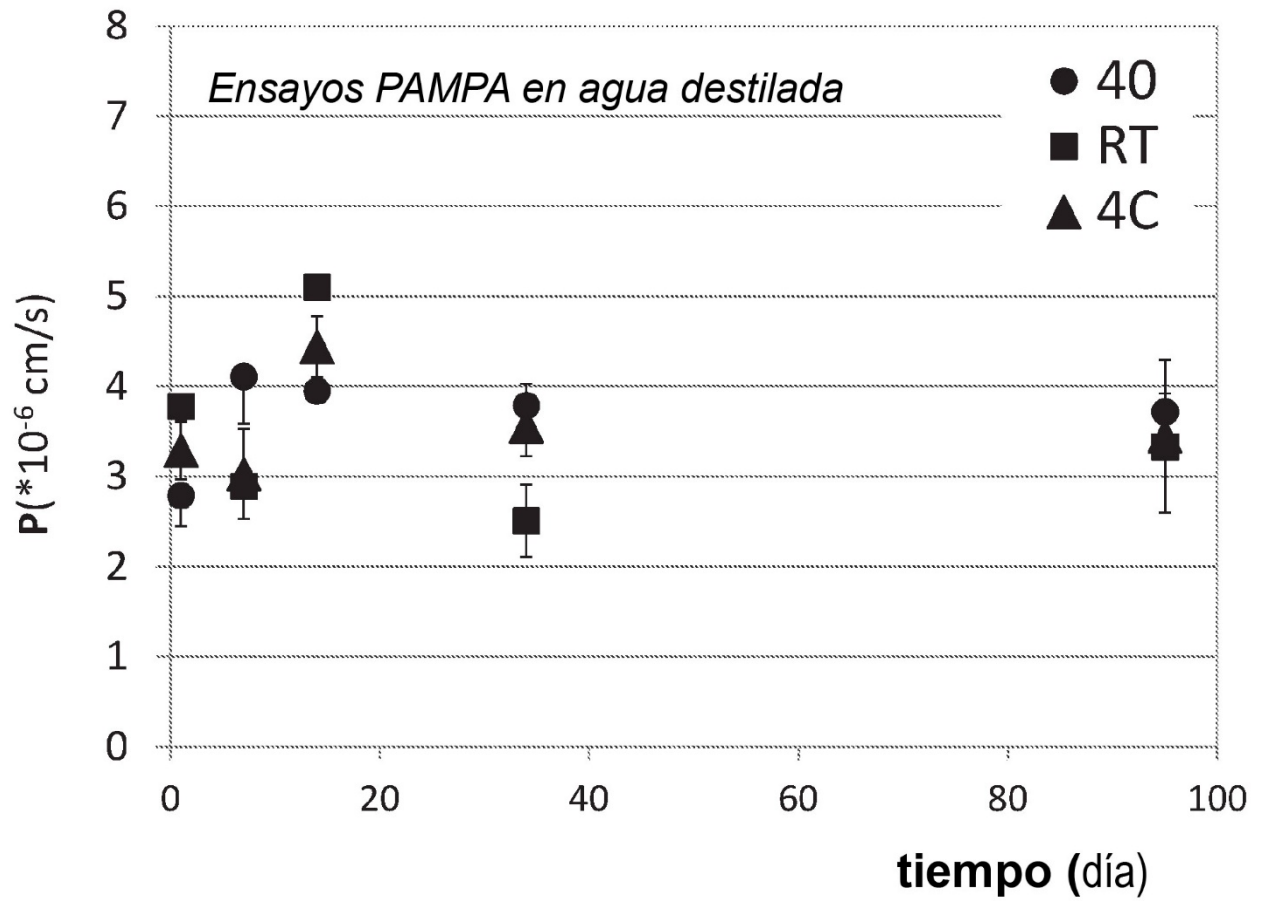


Figura 2



**Figura 3**

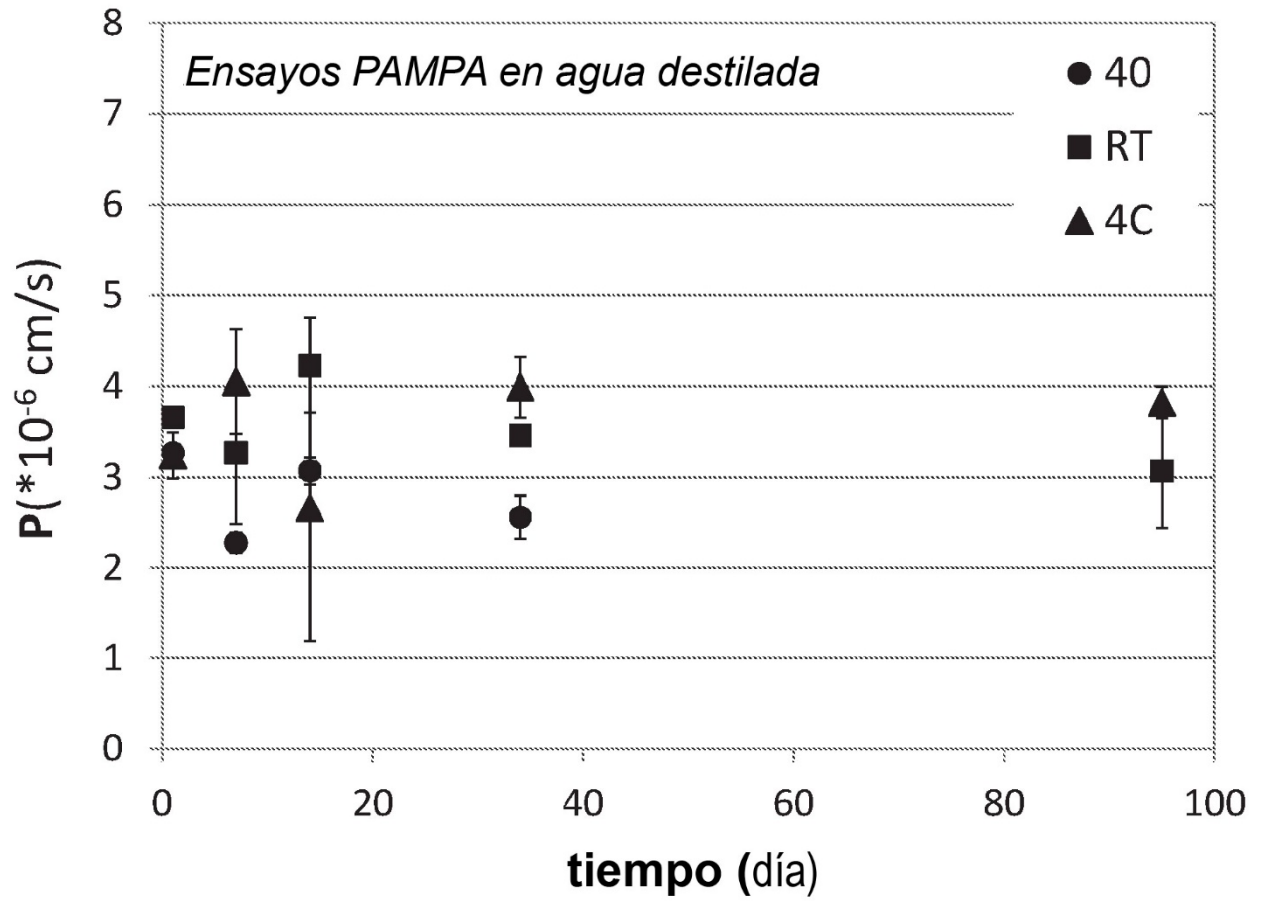


Figura 4



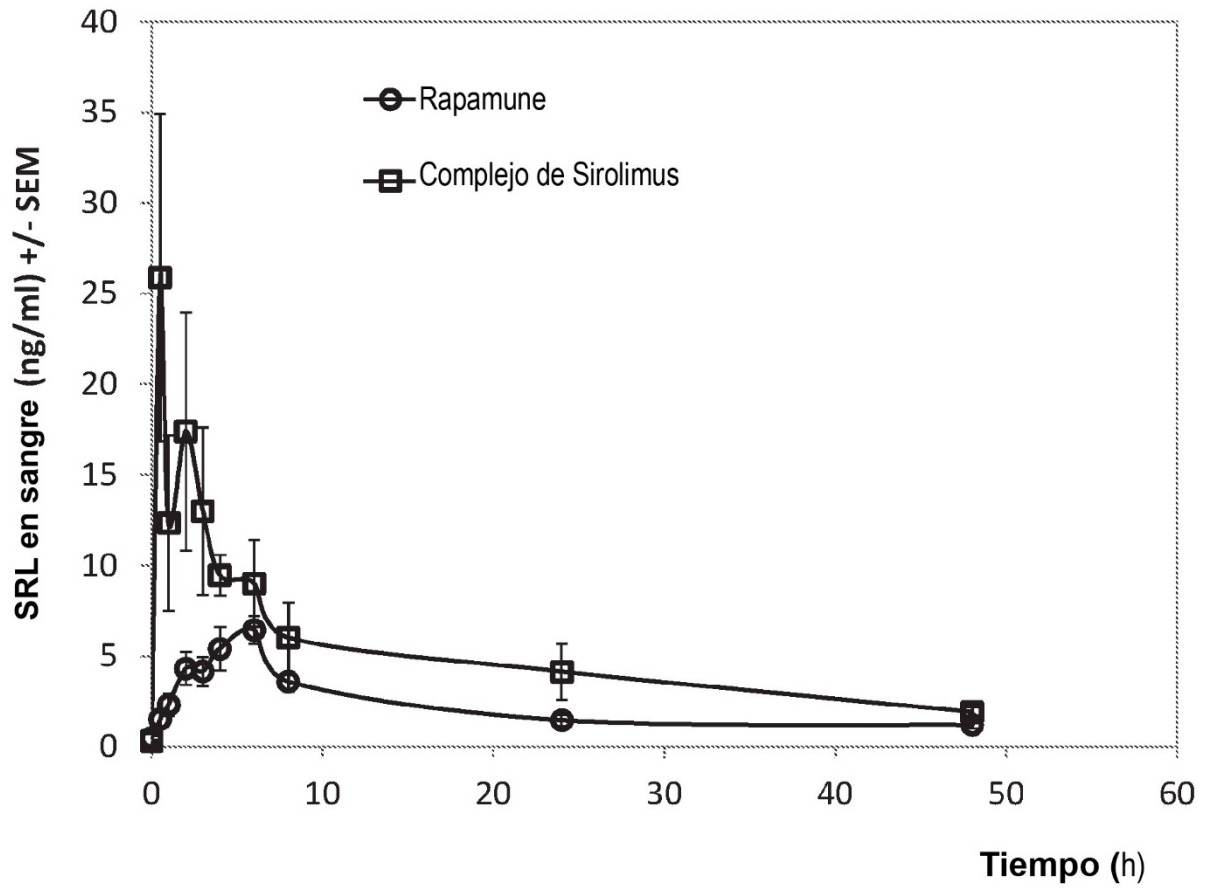


Figura 5

	AUC <sub>0-72</sub> (ng/ml/h)	AUC <sub>0-inf</sub> (ng/ml/h)	C <sub>max</sub> (ng/ml)	t <sub>max</sub> (h)
<b>Rapamune</b>	109	147	7.24	4.8
<b>Complejo de Sirolimus</b>	243	308	25.9	0.5

Figura 6

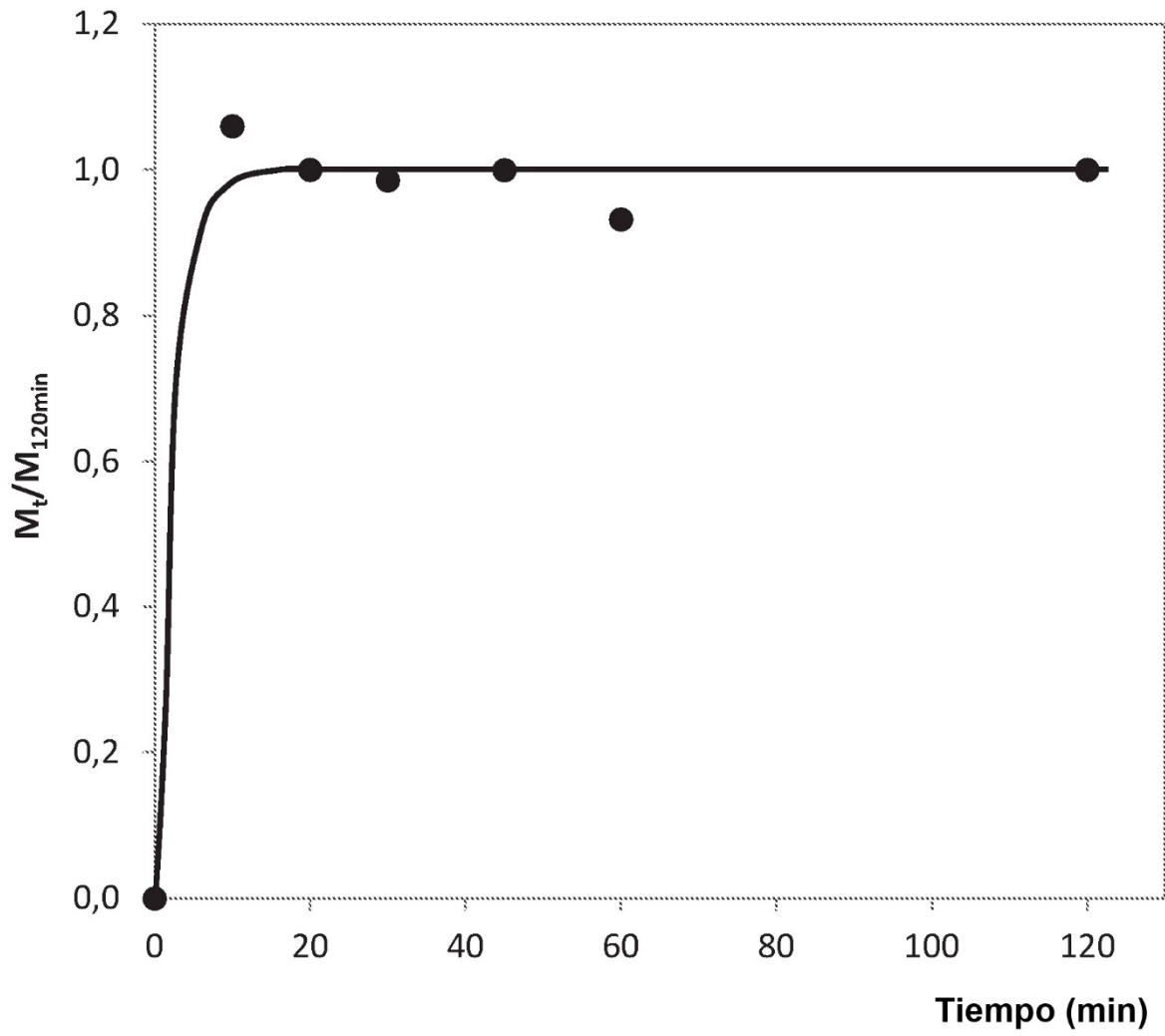


Figura 7