

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 797 376**

51 Int. Cl.:

A61K 9/70 (2006.01)

A61K 31/436 (2006.01)

C07D 491/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **24.01.2014 PCT/US2014/013066**

87 Fecha y número de publicación internacional: **31.07.2014 WO14117035**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.01.2014 E 14743123 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.03.2020 EP 2948134**

54 Título: **Composiciones para la administración transdérmica de inhibidores de mTOR**

30 Prioridad:

24.01.2013 US 201361756406 P

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

02.12.2020

73 Titular/es:

**PALVELLA THERAPEUTICS, INC. (100.0%)
125 Strafford Avenue, Suite 360
Wayne, Pennsylvania 19087, US**

72 Inventor/es:

**KASPAR, ROGER L. y
SPEAKER, TYCHO**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 797 376 T3

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

DESCRIPCIÓN

Composiciones para la administración transdérmica de inhibidores de mTOR

5 Antecedentes

La rapamicina (Sirolimus) es una lactona macrocíclica que se conoce por su uso como agente farmacéuticamente activo para el tratamiento de una variedad de afecciones. Diferentes compuestos relacionados, tales como temsirolimus, everolimus, torin-1, torin-2, WYE-354 y metformina muestran actividad similar, suprimiendo la vía bioquímica de la diana de mamífero de la rapamicina (mTOR). RAPAMUNE®, una forma farmacéutica aprobada por la FDA, es una forma farmacéutica oral de rapamicina. Sin embargo, existen algunas condiciones para las que la rapamicina oral es ineficaz y la administración transdérmica de rapamicina y/u otros inhibidores de mTOR sería beneficiosa. Por consiguiente, está en curso la investigación sobre las formulaciones de administración transdérmica de rapamicina. El documento US2001/031769A1 divulga una composición tópica, en forma de una emulsión, que comprende un macrólido, tal como una ascomicina, una rapamicina o un compuesto de la clase FK506; un alcanodiol fisiológicamente aceptable, éter diólico o diéter-alcohol que contiene hasta 8 átomos de carbono como disolvente; un alcohol graso insaturado y agua.

20 Sumario

La presente invención se basa en formulaciones de acuerdo con la reivindicación 1 para la administración transdérmica de inhibidores de mTOR, tales como la rapamicina, y métodos relacionados de fabricación y formulaciones para usar en un método de tratamiento de la hiperproliferación de los queratinocitos mediante administración tópica. La invención proporciona una formulación para la administración transdérmica de rapamicina y/u otros inhibidores de mTOR, que comprende: un inhibidor de mTOR; un polímero tensioactivo que comprende un ácido poliacrílico modificado hidrófobamente; un polímero espesante que comprende un copolímero de acrilato reticulado modificado hidrófobamente; un disolvente para disolver el inhibidor de mTOR; un glicol; un ácido graso C₁₀-C₂₀; agua; trietanolamina, y en donde la formulación está exenta de triglicéridos. En una realización, una formulación para la administración transdérmica de rapamicina puede incluir de aproximadamente el 55 % en peso a aproximadamente el 98 % en peso de agua, de aproximadamente el 0,1 % en peso a aproximadamente el 8 % en peso de rapamicina, de aproximadamente el 0,05 % en peso a aproximadamente el 1,0 % en peso de un polímero que tiene propiedades tensioactivas, de aproximadamente el 0,4 % en peso a aproximadamente el 1,0 % en peso de un polímero que tiene propiedades espesantes, de aproximadamente el 0,5 % en peso a aproximadamente el 4,0 % en peso de un glicol, de aproximadamente el 1 % en peso a aproximadamente el 40 % en peso de alcohol bencílico, de aproximadamente el 0,2 % en peso a aproximadamente el 2,5 % en peso de un ácido graso C₁₀-C₂₀ y de aproximadamente el 0,01 % en peso a aproximadamente el 0,5 % en peso de una base.

En una realización adicional, se proporciona una formulación para la administración transdérmica de rapamicina para usar en un método de tratamiento del cuerpo humano o animal que incluye la aplicación de cualquiera de las formulaciones que contienen rapamicina desveladas en el presente documento en una superficie de la piel de un sujeto que necesita terapia con rapamicina.

Breves descripciones de los dibujos

45 FIG. 1A-F - La FIG. 1A muestra una representación de la eficacia del tratamiento con rapamicina en los queratinocitos HaCaT humanos cuando la rapamicina se disuelve en una variedad de disolventes. La FIG. 1B muestra una representación de la misma medida cuando se trataron orejas de ratón con crema placebo y una crema que contenía rapamicina. Las FIG. 1C-F muestran imágenes de inmunohistoquímica (IHC, *ImmunoHistoChemistry*) de secciones de piel congeladas tomadas de ratones tratados con las mismas cremas que la FIG. 1B.

50 FIG. 2A y 2B - La FIG. 2A muestra el análisis de transferencia Western de queratinocitos HaCaT humanos que crecen en suero ("Suero") que fueron tratados con rapamicina u otros inhibidores de mTOR indicados durante los tiempos indicados. La FIG. 2B muestra una representación de los niveles de p-S6 que se cuantificaron y la proporción de p-S6 con respecto a S6 total (no se muestran los datos totales de S6).

55 La FIG. 3 muestra la distribución de la rapamicina en piel de explante humana 16 horas después de la aplicación de una formulación de acuerdo con una realización de la presente invención que contenía rapamicina. La rapamicina extraída de los cortes de tejido indicados se analizó mediante HPLC de fase inversa. Se limpió la superficie del tejido con alcohol isopropílico antes de seccionar para eliminar cualquier material superficial residual. Esta formulación logra la administración de rapamicina en la piel a niveles mucho más altos que los necesarios para la actividad *in vitro*. En general, se descubrió que la deposición neta de rapamicina en la piel fue superior al 4 % de la dosis aplicada, lo que indicaba una administración eficaz.

Descripción detallada de realización/es ilustrativa/s

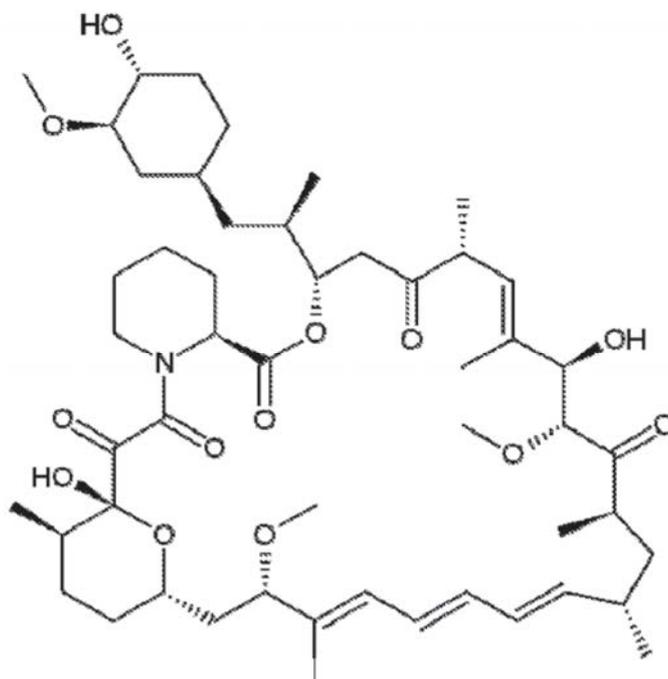
65 Debe tenerse en cuenta que, las formas en singular "un", "una" y, "el" o "la" incluyen referentes en plural a menos que el contexto indique claramente lo contrario. De este modo, por ejemplo, la referencia a "un excipiente" incluye la

referencia a uno o más de dichos excipientes, y la referencia a "el vehículo" incluye la referencia a uno o más de dichos vehículos.

5 Como se usa en el presente documento, "sujeto" se refiere a un mamífero que tiene una afección para la que la rapamicina es un tratamiento terapéuticamente eficaz o una medida preventiva. En algunos aspectos, dicho sujeto puede ser un ser humano.

10 La expresión "inhibidor de mTOR" se refiere a agentes o compuestos que son eficaces en la inhibición de mTOR o un inhibidor de la vía de señalización de mTOR. mTOR es una serina/treonina quinasa que regula la traducción y la división celular. Los ejemplos de inhibidores de mTOR incluyen, pero sin limitación, rapamicina (sirolimus) y sus análogos y derivados, temsirolimus, everolimus, el profármaco de rapamicina AP-23573, AP-23481, similares y combinaciones de los mismos.

15 Como se usan en el presente documento, "rapamicina" o "sirolimus" se usan indistintamente y se refieren a la lactona macrocíclica producida por el organismo *Streptomyces hydropscopicus* aislado de muestras de suelo de la Isla de Pascua (Rapa Nui) y que tiene la estructura de:



20 Como se usa en el presente documento, "rapamicina y/u otros inhibidores de mTOR", se refiere al inhibidor primario de mTOR, a la propia rapamicina y también a compuestos relacionados como tales y a distintos compuestos relacionados, tales como temsirolimus, everolimus, torin-1, torin-2, WYE-354 y metformina, que pueden tener una actividad similar.

25 Como se usa en el presente documento, "cantidad eficaz" o "cantidad terapéuticamente eficaz" de un inhibidor de mTOR, tal como rapamicina, se refiere a una cantidad suficiente de inhibidor para realizar una tarea prevista y lograr un resultado previsto. Por ejemplo, una cantidad terapéuticamente eficaz de rapamicina puede ser una cantidad que sea suficiente para tratar una indicación de diana particular, por ejemplo, la hiperproliferación de queratinocitos u otra afección para la que se puede usar un inhibidor de mTOR. Se entiende que distintos factores biológicos pueden afectar a la capacidad de un determinado agente para realizar su tarea prevista. Por lo tanto, una "cantidad eficaz" o una "cantidad terapéuticamente eficaz" puede depender, en algunos casos, de dichos factores biológicos. Además, aunque el logro de los efectos terapéuticos puede ser medido por un médico u otro personal médico cualificado usando evaluaciones conocidas en la técnica, se reconoce que la variación individual y la respuesta a los tratamientos pueden hacer que el logro de los efectos terapéuticos sea una decisión algo subjetiva. La determinación de una cantidad eficaz está dentro de la habilidad habitual en la técnica de las ciencias farmacéuticas y la medicina.

Las expresiones "comprende", "que comprende/n", "que contiene/n" y "que tiene/n" y similares pueden tener el significado atribuido a las mismas en la ley de patentes de EE.UU., y pueden significar "incluye", "que incluye/n", y similares, y, en general, se interpretan como términos abiertos. Las expresiones "que consiste/n en" o "consiste/n en" son expresiones cerradas e incluyen solo los componentes, las estructuras, las etapas o similares enumerados específicamente junto con dichas expresiones, así como lo que está de acuerdo con la ley de patentes de EE. UU. Las expresiones "que consiste/n esencialmente en" o "consiste esencialmente en" tienen el significado generalmente

atribuido a las mismas por la ley de patentes de EE.UU. En particular, dichas expresiones, en general, son expresiones cerradas, a excepción de permitir la inclusión de artículos, materiales, componentes, etapas o elementos adicionales, que no afecten de manera material a las características o funciones básicas y novedosas del/de los artículo/s usado/s en relación con las mismas. Por ejemplo, los oligoelementos presentes en una composición, pero que no afectan a la naturaleza ni las características de las composiciones serían permisibles si estuvieran presentes en la expresión "que consisten esencialmente en", aunque no se citen expresamente en una lista de artículos que sigan a dicha terminología. Cuando se use una expresión abierta, como "que comprende/n" o "que incluye/n", se entiende que también se debe brindar apoyo directo a la expresión "que consiste/n esencialmente en", así como a la expresión "que consiste/n en" como se indica explícitamente.

Como se usa en el presente documento, la expresión "sustancialmente" se refiere al alcance o grado completo o casi completo de una acción, característica, propiedad, estado, estructura, artículo o resultado. Por ejemplo, un objeto que está "sustancialmente" encerrado significaría que el objeto está completamente encerrado o casi completamente encerrado. El grado exacto permitido de desviación de la integridad absoluta puede en algunos casos depender del contexto específico. Sin embargo, en términos generales, la cercanía de la finalización será para tener el mismo resultado general que si se obtuviera la finalización absoluta y total. El uso de "sustancialmente" es igualmente aplicable cuando se usa en una connotación negativa para referirse a la falta total o casi completa de una acción, característica, propiedad, estado, estructura, artículo o resultado. Por ejemplo, la expresión "sustancialmente exenta de", referida a la presencia o falta de una composición o un ingrediente o un componente en particular en una formulación dada, se refiere a la ausencia total o casi total del ingrediente de la formulación de manera que el ingrediente, si está presente, solo forma un componente minoritario o una impureza de la formulación. Cuando la expresión "sustancialmente exenta de" se refiere a compuestos, separados del disolvente, que solvatan el inhibidor de mTOR, la cantidad del componente presente no debe disolver una cantidad del inhibidor de mTOR para impactar negativamente en el efecto terapéutico de la formulación.

Como se usa en el presente documento, el término "aproximadamente" se usa para proporcionar flexibilidad a un punto final de un intervalo numérico haciendo que un valor dado pueda estar "un poco por encima" o "un poco por debajo" del punto final.

Como se usan en el presente documento, los compuestos, las formulaciones u otros artículos pueden estar presentes en una lista común por conveniencia. Sin embargo, estas listas han de interpretarse como si cada elemento de la lista se identificase individualmente como un elemento separado y único. De este modo, ningún miembro individual de dicha lista debe interpretarse como un equivalente de facto de ningún otro miembro de la misma lista únicamente basándose en su presentación en un grupo común sin indicaciones en contrario.

Las concentraciones, cantidades y otros datos numéricos pueden expresarse o presentarse en el presente documento en un formato de intervalo. Ha de entenderse que dicho formato de intervalo se usa simplemente por conveniencia y brevedad y, por tanto, debe interpretarse de manera flexible que incluye no solo los valores numéricos enumerados explícitamente como los límites del intervalo, sino que también incluye todos los valores numéricos individuales o subintervalos comprendidos dentro de ese intervalo como si cada valor numérico y subintervalo se enumerase explícitamente. A modo ilustrativo, se ha de interpretar que un intervalo numérico de "aproximadamente 0,5 a 10 g" no solo incluye los valores citados explícitamente de aproximadamente 0,5 g a aproximadamente 10,0 g, sino que también incluye valores individuales y subintervalos dentro del intervalo indicado. De este modo, en este intervalo numérico, se incluyen valores individuales, tales como 2, 5 y 7, y subintervalos tales como de 2 a 8, de 4 a 6, etc. Este mismo principio se aplica a los intervalos que citan un solo valor numérico. Además, debe aplicarse una interpretación de este tipo independientemente de la amplitud del intervalo o las características que se describen.

A menos que se defina de otra manera, todos los términos técnicos y científicos usados en el presente documento tienen el mismo significado que el que entiende comúnmente un experto en la materia a la que pertenece la presente invención. Aunque pueden usarse en la práctica o el ensayo de la invención cualquier método, dispositivo y material similar o equivalente a los descritos en el presente documento, a continuación, se describen métodos, dispositivos y materiales representativos.

Los inhibidores de mTOR son una clase potente de agentes farmacéuticamente activos que pueden ser útiles en el tratamiento de una variedad de afecciones. Existe una necesidad en el mercado de la formulación tópica para administrar inhibidores de mTOR. Las formulaciones para los inhibidores de mTOR pueden suponer un desafío debido a sus estructuras y a los problemas de solubilidad que existen para muchos de estos compuestos. Por ejemplo, La rapamicina tiene una polaridad intermedia y, por lo tanto, se disuelve mal en las composiciones acuosas, composiciones etanólicas, triglicéridos, alcanos y sistemas de silicona. El alcohol bencílico se ha identificado como un disolvente que puede disolver eficazmente la rapamicina. En particular, el alcohol bencílico puede soportar soluciones del 20 % en peso y más de rapamicina. Sin embargo, el alcohol bencílico no forma convenientemente emulsiones estables con una carga superior al 10 % en peso de alcohol bencílico usando tensioactivos farmacéuticos típicos. Por ejemplo, las formulaciones que utilizan Span 80 y/o Tween 20 como tensioactivos solo lograron una carga de alcohol bencílico del 20 % en peso o menos. Además, las emulsiones preparadas con Span 80 y/o Tween 20 demostraron una baja estabilidad con almacenamiento a temperatura ambiente durante la noche, produciendo una separación del 5 % con gotas formadas diferenciadas visibles.

Teniendo en cuenta lo anterior, los presentes inventores han desarrollado una formulación transdérmica estable y eficaz para administrar inhibidores de mTOR, tales como la rapamicina, y se describe en el presente documento. En particular, la presente invención proporciona formulaciones y composiciones para la administración transdérmica de inhibidores de mTOR. En la invención, una formulación para la administración transdérmica de inhibidores de mTOR incluye una cantidad terapéuticamente eficaz del inhibidor de mTOR, tal como rapamicina, un polímero tensioactivo que comprende un ácido poliacrílico modificado hidrófobamente; un polímero espesante que comprende un copolímero de acrilato reticulado modificado hidrófobamente; un disolvente para disolver el inhibidor de mTOR; un glicol; un ácido graso C₁₀-C₂₀; agua; trietanolamina, y en donde la formulación está exenta de triglicéridos. En una realización, una formulación para la administración transdérmica de rapamicina puede incluir de aproximadamente el 55 % en peso a aproximadamente el 98 % en peso de agua, de aproximadamente el 0,1 % en peso a aproximadamente el 8,0 % en peso de rapamicina, de aproximadamente el 0,05 % en peso a aproximadamente el 0,5 % en peso de un polímero que tiene propiedades tensioactivas, de aproximadamente el 0,4 % en peso a aproximadamente el 1,0 % en peso de un polímero que tiene propiedades espesantes, de aproximadamente el 0,5 % en peso a aproximadamente el 4,0 % en peso de un glicol, de aproximadamente el 1 % en peso a aproximadamente el 40 % en peso de alcohol bencílico, de aproximadamente el 0,2 % en peso a aproximadamente el 2,5 % en peso de un ácido graso C₁₀-C₂₀ y de aproximadamente el 0,1 % en peso a aproximadamente el 0,5 % en peso de una base.

La cantidad de mTOR presente en la formulación puede variar dependiendo del inhibidor de mTOR que se use en particular. En una realización, la formulación puede incluir del 0,1 % en peso a aproximadamente el 20 % en peso de inhibidor de mTOR. En otra realización, el inhibidor de mTOR puede comprender de aproximadamente el 0,5 % en peso a aproximadamente el 10 % en peso de la formulación. En otra realización, el inhibidor de mTOR puede comprender de aproximadamente el 0,5 % en peso a aproximadamente el 8 % en peso. En otra realización, el inhibidor de mTOR puede comprender de aproximadamente el 0,5 a aproximadamente el 5 % en peso. En una realización adicional más, el inhibidor de mTOR puede comprender de aproximadamente el 0,5 a aproximadamente el 3 % en peso. En una realización, el inhibidor de mTOR puede comprender el 0,5 % en peso a aproximadamente el 2 % en peso de la formulación. En una realización adicional más, el inhibidor de mTOR puede comprender aproximadamente el 1 % en peso de la formulación. En algunas realizaciones, las formulaciones de la presente invención pueden incluir rapamicina como inhibidor de mTOR y pueden estar presentes en una cantidad de aproximadamente el 0,1 % en peso a aproximadamente el 10 % en peso de la formulación. En una realización, el inhibidor de mTOR puede ser rapamicina y puede comprender del 0,5 % en peso a aproximadamente el 8 % en peso. En otra realización, el inhibidor de mTOR puede ser rapamicina y puede comprender de aproximadamente el 0,5 % en peso a aproximadamente el 4 % en peso de la formulación. En una realización adicional más, la realización de mTOR puede ser rapamicina y puede comprender de aproximadamente el 0,5 % en peso a aproximadamente el 3 % en peso de la formulación. En otra realización, el inhibidor de mTOR puede ser rapamicina y puede comprender de aproximadamente el 0,5 % en peso a aproximadamente el 1,5 % en peso de la formulación.

Los polímeros que tienen propiedades tensioactivas (polímeros tensioactivos) pueden incluir una amplia selección de tensioactivos o polímeros emulsionantes que se conocen en la técnica. Los polímeros que tienen propiedades tensioactivas o emulsionantes incluyen ácido poliacrílico modificado hidrófobamente comercializado con el nombre comercial Pemulen™ TR-1 y TR-2 por Lubrizol Corp. Los polímeros que tienen propiedades tensioactivas también pueden incluir copolímeros solubles en agua o hinchables en agua a base de ácido acrilamidoalquilsulfónico y *N*-vinilcarboxamidas cíclicas comercializados con el nombre comercial Aristoflex® AVC por Clariant Corporation; copolímeros hidrosolubles o hinchables en agua a base de ácido acrilamidoalquilsulfónico y ácido metacrílico modificado hidrófobamente comercializados con el nombre comercial Aristoflex® HMB por Clariant Corporation y un homopolímero de ácido acrilamidoalquilsulfónico comercializado con el nombre comercial Granthix APP por Grant Industries, Inc. Otra clase de emulsionante polimérico notable incluye copolímeros acrílicos aniónicos, reticulados, modificados hidrófobamente, incluyendo polímeros aleatorios, pero también puede existir en otras formas tales como en forma de bloque, estrella, injerto y similares. En una realización, el copolímero acrílico aniónico, reticulado, modificado hidrófobamente se puede sintetizar a partir de al menos un monómero ácido y al menos un monómero etilénicamente insaturado hidrófobo. Los ejemplos de monómeros ácidos adecuados incluyen aquellos monómeros ácidos etilénicamente insaturados que pueden ser neutralizados por una base. Los ejemplos de monómeros etilénicamente insaturados hidrófobos adecuados incluyen aquellos que contienen una cadena hidrófoba que tiene una longitud de cadena de átomos de carbono de al menos aproximadamente 3 átomos de carbono.

Otros materiales que pueden ser tensioactivos poliméricos adecuados pueden incluir copolímeros de bloque de óxido de etileno/óxido de propileno, comercializados con el nombre comercial PLURONIC®, disponible en BASF Corporation de Parsippany, NJ., polímeros de celulosa modificados tales como los polímeros de celulosa modificados descritos por el nombre comercial KLUCEL®, disponibles en Hercules Corporation of Wilmington, DE. Son realizaciones particularmente notables de la invención las composiciones que incluyen ácido poliacrílico modificado hidrófobamente, ácido acrilamidoalquilsulfónico, *N*-vinilcarboxamidas cíclicas, ácido acrilamidoalquilsulfónico, ácido metacrílico modificado hidrófobamente, un homopolímero de ácido acrilamidoalquilsulfónico o combinaciones de los mismos como emulsionantes poliméricos; y tensioactivos aniónicos monoméricos, tensioactivos anfóteros monoméricos o combinaciones de los mismos como agentes espumantes. Son realizaciones más particularmente notables de la invención las composiciones que incluyen ácido poliacrílico modificado hidrófobamente; copolímeros solubles en agua o hinchables en agua a base de ácido acrilamidoalquilsulfónico, *N*-vinilcarboxamidas cíclicas; copolímeros solubles en

agua o hinchables en agua a base de ácido acrilamidoalquilsulfónico, ácido metacrílico modificado hidrófobamente; un homopolímero de ácido acrilamidoalquilsulfónico o combinaciones de los mismos como emulsionantes poliméricos, e incluyen una betaína como el tensioactivo espumante. Son realizaciones especialmente notables de la invención las composiciones que incluyen copolímeros a base de ácidos acrilamido-alquilsulfónicos y *N*-vinilcarboxamidas cíclicas y/o *N*-vinilcarboxamidas lineales (por ejemplo, Aristoflex® AVC y Aristoflex® HMB de Clariant Corporation) como emulsionantes poliméricos y una betaína como tensioactivo espumante.

Los polímeros que tienen propiedades tensioactivas pueden potenciar la capacidad de una formulación para soportar emulsiones altamente cargadas de aceites de baja polaridad, y se ha descubierto que, en algunas circunstancias, es posible prolongar esta capacidad para formar emulsiones de un material de polaridad intermedia tales como el alcohol bencílico. Se probaron las prácticas comunes de dispersar previamente los polímeros tensioactivos en una fase dispersa no acuosa (es decir, alcohol bencílico) o dispersar conjuntamente el polímero tensioactivo con una fase oleosa en una fase acuosa, pero no fueron capaces de producir emulsiones estables. En cambio, la fase de alcohol bencílico humedeció el polvo de polímero tensioactivo y luego plastificó el polímero, creando grumos "gomosos" que no mostraron tendencia a disolverse en la fase acuosa continua, incluso con agitación prolongada de muchas horas. En un intento de crear una emulsión estable, se descubrió que el material polimérico tensioactivo se puede dispersar previamente y disolver por completo en una fase acuosa antes de que cualquier alcohol bencílico se haya dispersado en la solución. Esto evitó o previno sustancialmente la formación de los grumos gomosos que, por el contrario, se formaron con el procedimiento convencional descrito anteriormente. En algunas realizaciones, el polímero tensioactivo puede comprender de aproximadamente el 0,01 % en peso a aproximadamente el 3 % en peso. En una realización, el polímero tensioactivo puede comprender de aproximadamente el 0,1 % en peso a aproximadamente el 1,0 % en peso de las formulaciones de la presente invención. En una realización, el polímero tensioactivo puede comprender de aproximadamente el 0,1 % en peso a aproximadamente el 0,5 % en peso de la formulación total. En otra realización, el polímero tensioactivo puede comprender de aproximadamente el 0,15 % en peso a aproximadamente el 0,3 % en peso de la formulación total.

Sin desear quedar ligados a una teoría particular, se entiende que las fases oleosas de baja polaridad típicas de las formulaciones tópicas, tales como alcanos, triglicéridos y siliconas, pueden ser fácilmente dispersadas por un polímero que tenga propiedades tensioactivas como se ha descrito anteriormente. Sin embargo, se entiende que la polaridad intermedia del alcohol bencílico confiere una tendencia a plastificar el polímero seco. Se ha descubierto que es ventajoso disolver el polímero completamente en la fase acuosa antes de la dispersión de la fase de alcohol bencílico.

Las formulaciones de la presente invención también incluyen un polímero que tiene propiedades espesantes (polímero espesante).

El polímero que tiene propiedades espesantes comprende un copolímero de acrilato reticulado modificado hidrófobamente (Carbopol® Ultrez 20). También se pueden usar otros polímeros que tienen propiedades similares. Los ejemplos no limitantes de polímeros que tienen propiedades espesantes pueden incluir diestearato de PEG-150, gliceril-cocoato de PEG-7, palmitato de glicerilo hidrogenado de PEG-200, dioleato de metilglucosa de PEG-120, polímero de carboximetileno, polímero de carboxivinilo, acrilatos, polímeros cruzados de acrilato de alquilo C₁₀-C₃₀ y combinaciones de los mismos. En algunas realizaciones, el polímero que tiene propiedades espesantes puede comprender de aproximadamente el 0,1 % en peso a aproximadamente el 3 % en peso. En otra realización, los polímeros que tienen propiedades espesantes pueden estar presentes en cantidades del 0,4 % en peso a aproximadamente el 1,0 % en peso de la composición total. En una realización, el polímero que tiene propiedades espesantes comprende de aproximadamente el 0,5 % en peso a aproximadamente el 0,75 % en peso de la composición total. El polímero espesante se puede mezclar con el polímero tensioactivo y agua como componente de una fase acuosa.

Los polímeros espesantes tales como los descritos en el presente documento pueden aportar cualidades a la formulación más allá de simplemente alterar la reología de la fase continua. En el caso de que los polímeros espesantes presenten solubilidad o plastificación de alcohol bencílico, el disolvente farmacológico primario, dichos polímeros pueden influir en la disolución del fármaco que se administrará y/o en el potencial químico termodinámico del fármaco y del sistema disolvente, alterando las características de administración farmacológicas de la formulación en una variedad de efectos relacionados. Dichos efectos pueden incluir, pero sin limitación: cambio de la velocidad de evaporación del disolvente farmacológico; cambio del límite de solubilidad del fármaco en el sistema disolvente, cambio de la solubilidad del sistema de fármaco-disolvente en la piel, cambio de las características físicas (por ejemplo, del punto de congelación) del sistema de fármaco-disolvente o de la fase continua, entre otros. En la presente composición, lo más preferentemente, los polímeros se seleccionan para que interactúen mínimamente con el sistema de fármaco-disolvente, aumentando al máximo el potencial químico de ese sistema para potenciar la administración percutánea rápida del fármaco.

Las formulaciones de la presente invención incluyen trietanolamina como una base o sistema tampón, que está presente en la formulación para neutralizar y/o activar el polímero espesante a fin de facilitar la formación de una composición que tenga las cualidades reológicas deseables. La base puede incluir soluciones del 10 % de trietanolamina (TEA), ácido etilendiaminotetraacético tetrasódico (EDTA), hidróxidos de metales alcalinos como el hidróxido de sodio (NaOH), sales de ácidos débiles tales como el lactato de amonio, citrato de sodio, ascorbato de

- sodio o mezclas de los mismos. El componente base también es útil porque el pH de la composición general puede ajustarse a un intervalo favorable para reducir al mínimo la irritación de la piel debido a los efectos del pH. En algunas realizaciones, las formulaciones de la presente invención también pueden incluir un ácido o el componente ácido de un sistema tampón, y puede usarse cualquier ácido conocido en la técnica y apropiado para el contacto con la piel humana. Los ejemplos de ácidos útiles en la presente formulación y comúnmente usados para ajustar el pH de las formulaciones tópicas incluyen, pero sin limitación: ácido cítrico, ácido láctico, ácido ascórbico y ácido clorhídrico, y combinaciones de estos ácidos y ácidos similares. En general, el pH de las formulaciones de la presente invención puede estar entre aproximadamente 5,0 y aproximadamente 7,0.
- En una realización, la base puede ser una solución al 10 % de trietanolamina y el polímero espesante puede ser Carbopol® Ultrez 10, y la proporción (p/p) de la solución de TEA con respecto al polímero Carbopol® puede ser de aproximadamente 0,46:1. La adición de TEA con respecto a Carbopol® de hasta 0,6:1 produce una rotura rápida y sustancial de la emulsión. La emulsión es altamente sensible al pH con la adición de base que, a veces, produce aumentos locales de la viscosidad o "puntos calientes" de pH inferior que son propensos a la rotura de la emulsión. Por consiguiente, puede ser útil introducir la fase de alcohol bencílico (rapamicina y alcohol bencílico) después de la adición de la base de la composición acuosa de los polímeros, agua, glicol y ácido graso. Al hacer esto, también se simplifica la preparación de una nueva muestra de la crema formulada, porque se puede añadir una alícuota de solución de rapamicina/alcohol bencílico recién preparada como un solo componente a un recipiente en el que otro componente individual, la mezcla acuosa de polímero, glicol, ácido graso y base, se dispensa previamente. Después, se pueden mezclar los dos componentes. Esto se realiza de manera particularmente eficaz mediante el uso de un mezclador centrífugo "Flacktek", similar a los mezcladores de amalgamas dentales, que es de particular utilidad en la dispersión de mezclas de alta viscosidad.
- Las formulaciones de la presente invención también pueden incluir un glicol y/o éter glicólico. Los ejemplos no limitantes de glicoles y éteres glicólicos pueden seleccionarse entre butilenglicol, propilenglicol, dietilenglicol (Transcutol), trietilenglicol, monometiléter de etilenglicol u otros glicoles y éteres glicólicos, y combinaciones de los mismos. Las formulaciones también pueden incluir un ácido graso C₁₀-C₂₀. Los ejemplos no limitantes de ácido graso C₁₀-C₂₀ pueden incluir ácido oleico, ácido araquidónico, ácido linoleico, ácido linolénico, u otros ácidos grasos o combinaciones de ácidos grasos, y preferentemente, ácidos grasos de conformación *cis* insaturados. Sin pretender quedar vinculados a interpretación particular alguna, se entiende que dichas conformaciones interrumpen el empaquetamiento superficial de los lípidos estructurados del estrato córneo, potenciando de este modo la fluidización de estos lípidos y mejorando así la difusión del fármaco y/o disolvente en la piel, y se cree que desempeñan este papel en la presente formulación. En una realización, el ácido graso C₁₀-C₂₀ puede ser ácido oleico. La presencia de componentes de glicol y/o ácido graso en formulaciones con emulsiones de alcohol bencílico a veces puede provocar la rotura localizada de la emulsión, que es menos de lo idealmente robusta con cargas más altas (por ejemplo, del 25 % o más). Se ha descubierto que, para evitar algunos de estos problemas, puede ser ventajoso añadir el glicol o el ácido graso a la fase del polímero tensioactivo acuoso (con agua) para disolver completamente el glicol y dispersar el ácido graso en la fase del polímero acuoso antes de la adición del alcohol bencílico.
- La presencia de alcohol bencílico en las formulaciones facilita la solubilidad de la rapamicina. El alcohol bencílico puede comprender de aproximadamente el 1 % en peso a aproximadamente el 40 % en peso de la formulación. En una realización, el alcohol bencílico puede comprender de aproximadamente el 5 % en peso a aproximadamente el 30 % en peso de la formulación. En otra realización, el alcohol bencílico puede comprender de aproximadamente el 10 % en peso a aproximadamente el 27 % en peso de la formulación. Cuando la rapamicina se añade al alcohol bencílico, la rapamicina se disuelve en el alcohol bencílico. En una realización, el alcohol bencílico y la rapamicina en combinación pueden comprender de aproximadamente el 25 % en peso a aproximadamente el 32 % en peso de la formulación. En una realización, las formulaciones de la presente invención pueden estar exentas de componentes que disuelven la rapamicina fuera del alcohol bencílico.
- En algunas realizaciones, las formulaciones de la presente invención también pueden incluir un componente emoliente, por ejemplo, aceite mineral, dimeticona, o combinaciones de los mismos. El componente emoliente puede proporcionar múltiples ventajas, entre las que se incluyen, pero sin limitación, mejorar la sensación cosmética y el aspecto de la formulación durante la aplicación y tras secarse. Se conoce una amplia selección de aditivos emolientes en la técnica, y cualquiera de estos puede incluirse en las presentes composiciones. En general, los expertos en la materia entienden que la inclusión de materiales emolientes suprime la velocidad de evaporación y reduce el potencial químico del sistema de fármaco-disolvente con respecto a la absorción percutánea. Sorprendentemente, la inclusión de bien aceite mineral o dimeticona en la composición de la presente invención no redujo la administración del inhibidor de mTOR en la piel de ratones o seres humanos.
- Muchos emolientes son solubles junto con el disolvente farmacológico alcohol bencílico, y se pueden seleccionar emolientes particulares para influir en las características de administración de la composición. Por ejemplo, los triglicéridos son solubles en alcohol bencílico y, por lo tanto, reducirán la velocidad de evaporación y el potencial químico del sistema de fármaco-disolvente con respecto a la absorción percutánea. Sin desear quedar ligados a una interpretación particular, se cree que, debido a que el aceite mineral y la dimeticona son poco miscibles con el alcohol bencílico, se evitaban dichos efectos de dilución sobre el rendimiento de la administración del fármaco. También se cree que la tendencia del aceite mineral y la silicona a formar una película similar a una barrera en la superficie de la

5 piel ayuda a potenciar la absorción percutánea de forma análoga al efecto de un apósito oclusivo, bien conocido por mejorar la administración tópica de algunos fármacos. Por consiguiente, en algunas realizaciones, la formulación puede incluir materiales emolientes que sean poco miscibles con el disolvente para disolver el inhibidor de mTOR. En pruebas de productos, la inclusión de dichos emolientes inmiscibles proporcionó además una mejor sensación cosmética y también evitó la formación de un residuo en polvo visible de los componentes poliméricos, lo que se cree que se debe a la simple humectación del polvo residual por el componente emoliente. Las formulaciones producidas sin la inclusión de estos emolientes inmiscibles dejaron un depósito de polvo blanco visible distinto.

10 En un aspecto, las formulaciones de la presente invención pueden estar en forma de lociones o cremas acuosas. Las formulaciones pueden ser tales que, tras su aplicación en la superficie de la piel, la superficie de la piel se seca, o se seca sustancialmente, al tacto en de aproximadamente 1 minuto a aproximadamente 5 minutos. En una realización, tras la aplicación de la formulación en una superficie de la piel, la superficie de la piel se seca, o se seca sustancialmente, al tacto en de aproximadamente 1 minuto a aproximadamente 2 minutos. En otra realización, tras la aplicación de la formulación en la superficie de la piel, la superficie de la piel se seca, o se seca sustancialmente, al tacto en menos de aproximadamente 1 minuto. La formulación de la presente invención está sustancialmente exenta de triglicéridos. También puede estar sustancialmente exenta de ceras o tensioactivos líquidos que, tras la aplicación en la superficie de la piel y dejar que se seque, queden en la superficie de la piel (es decir, dejen un residuo). Después del secado, las formulaciones de la presente divulgación, normalmente, no dejan residuos en la superficie de la piel. Esto es ventajoso, porque el riesgo de transferencia de las sustancias, particularmente, de la rapamicina, desde la piel se reduce significativamente en comparación con otras formulaciones no acuosas (por ejemplo, pomadas). Además, al reducirse los residuos superficiales en la superficie de la piel, se reduce la presencia de materiales que podrían disolver la rapamicina localmente en la superficie de la piel sin ayudar a su transporte hacia la piel, tendencia que, de lo contrario, podría actuar comprometiendo la eficacia de la composición. Por ejemplo, si quedara un residuo de triglicéridos en la superficie de la piel mientras los otros componentes se evaporarán o se absorbieran en la piel, el triglicérido residual probablemente disolvería una fracción del principio activo de rapamicina, que, por tanto, estaría menos disponible para su administración por las partes absorbentes percutáneas de la formulación, ya que no se entiende que los triglicéridos aplicados por vía tópica penetren significativamente en la piel.

30 La composición de las formulaciones desveladas en el presente documento puede ser tal que tenga un bajo valor de rendimiento, lo que las permite aplicarse fácilmente en áreas sensibles de la piel sin requerir una presión sustancial para frotarla o extenderla. No obstante, el valor de rendimiento de las composiciones sigue siendo lo suficientemente alto como para proporcionar una aplicación conveniente, localizada y no desordenada. Esto es particularmente ventajoso, porque muchas afecciones que pueden tratarse con las formulaciones de la presente invención suelen dar lugar a piel delicada o sensible. Por consiguiente, las formulaciones de la presente invención pueden proporcionar un mejor cumplimiento del paciente.

Ejemplos

40 Los siguientes ejemplos se proporcionan para potenciar una comprensión más clara de ciertas realizaciones de la presente invención, y de ninguna manera se entienden como una limitación al respecto. Las composiciones pueden ser modificadas adecuadamente por un experto en la materia.

Ejemplo 1 - Producción de una formulación de administración de rapamicina

45 Una formulación para la administración transdérmica de rapamicina puede incluir las composiciones que se exponen en la Tabla I:

Tabla I

| Fase | Componente | Fabricante | INCI | Concentración | Fracción | Masa | Masa en procesamiento |
|------|--------------------------------|--------------------|----------------------------------------------------------------------|---------------|----------|--------|-----------------------|
| A | WFI | Calbiochem | Agua para inyección | 100 % | 65,05 % | 13,010 | 13,010 |
| A | Pemulen™ TR-1 o TR-2 | Lubrizol Corp | Polímero cruzado de acrilatos/acrilato de alquilo C ₁₀₋₃₀ | 100 % | 0,24 % | 0,048 | 13,058 |
| A | Carbopol® Ultrez 10 o 20 | Lubrizol Corp | Polímero cruzado de acrilatos/acrilato de alquilo C ₁₀₋₃₀ | 100 % | 0,66 % | 0,132 | 13,190 |
| B | Butilenglicol o propilenglicol | Spectrum Chemicals | Butilenglicol | 100 % | 2,50 % | 0,500 | 13,690 |
| B | Ácido oleico | Spectrum Chemicals | Ácido oleico | 100 % | 1,25 % | 0,250 | 13,940 |
| C | Alcohol bencílico | Spectrum Chemicals | Alcohol bencílico | 100 % | 24,00 % | 4,800 | 18,490 |
| C | Rapamicina API | LC Labs | Rapamicina | 100 % | 6,00 % | 1,200 | 15,140 |
| D | Trietanolamina | Spectrum Chemicals | Trietanolamina | 10 % | 0,30 % | 0,060 | 15,200 |

Ejemplo 2 - *Formulación de administración de rapamicina*

Una formulación para la aplicación tópica/administración transdérmica de rapamicina puede incluir las composiciones que se exponen en la Tabla II:

5

TABLA II

| INGREDIENTES | CANTIDAD (% en peso) | FUNCIÓN |
|---------------------|----------------------|---------------------------------------------------|
| Rapamicina | 1,0 | inhibidor de mTOR |
| Alcohol bencílico | 4,0 | Disolvente para disolver mTOR |
| Propilenglicol | 2,9 | Potenciadores de la permeación |
| Ácido oleico | 1,4 | Potenciadores de la permeación |
| Aceite mineral | 1,0 | Emoliente |
| Carbopol® Ultrez 10 | En conjunto, un 1 % | Modificador de la reología (espesante polimérico) |
| Pemulen™ TR-1 | | Emulsionante (tensioactivo polimérico) |
| Trietanolamina | 0,03 | ajuste del pH |
| Agua para inyección | c.s. | Vehiel |

Ejemplo 3 - *Producción de una formulación de administración de rapamicina*

10 Se prepara una formulación para la administración transdérmica de rapamicina utilizando las composiciones expuestas en la Tabla I o II y de acuerdo con las etapas descritas a continuación. Se proporciona un recipiente que contiene el agua de la Fase A y se inicia la agitación al nivel de un vórtice rápido, pero por debajo de la cavitación. Los polímeros de la Fase A, Pemulen™ (TR-1 o TR-2) y Carbopol® Ultrez (Ultrez 10 o 20) se añaden al agua de agitación lentamente para evitar la formación de polvo o la aglutinación. La composición de la Fase A preparada hasta ahora se agita a alta velocidad (>400 rpm para un agitador magnético) hasta que los polímeros se disuelven por completo. Se mantiene la agitación de las composiciones de la Fase A y los componentes de la Fase B, butilenglicol y ácido oleico, se añaden a la mezcla de Fase A y se mezclan completamente. Cabe señalar que la Fase A, o la mezcla de Fase A y Fase B juntas, pueden almacenarse bajo refrigeración o conservarse hasta que sea necesario para mezclarse con la Fase C. Los componentes de la Fase C, en concreto, el alcohol bencílico y la rapamicina, se pueden añadir rápidamente a una mezcla agitada de las Fases A y B, y dejar que se mezclen a alta velocidad (por ejemplo, a 1000 rpm) durante más de 5 minutos. La Fase D se puede añadir a la mezcla resultante de las Fases A-C. La composición resultante puede usarse inmediatamente o puede colocarse en un recipiente cerrado y almacenarse a 1-10 °C hasta que esté lista para su uso.

25 En ciertas realizaciones donde las Fases A y B se preparan y se almacenan hasta mezclarse con las otras fases, la mezcla de las Fases A y B (como se preparó anteriormente) se puede mezclar con las Fases C y D. La Fase C es una mezcla de rapamicina y alcohol bencílico en las proporciones relativas entre sí que se muestran en la Tabla I (alcohol bencílico con respecto a rapamicina de 4:1). La mezcla de las Fases A y B se mezcla con las Fases C y D en las proporciones relativas que se muestran en la Tabla III.

30

Tabla III

| Contiene | Porcentaje del total | Masa para el micro-lote típico de 1 g |
|----------------------------------|----------------------|---------------------------------------|
| Fase A + B anterior | 67 % | 0,6700 |
| Fase C (Rapamicina/OH bencílico) | 30 % | 0,3000 |
| Fase D 10 % de TEA (D anterior) | 3 % | 0,0300 |

35 La composición se puede preparar mezclando la mezcla de las Fases A y B con la Fase C en un recipiente. La mezcla resultante se puede mezclar con cizalla para formar una emulsión blanca lechosa de aspecto homogéneo. Se puede añadir la Fase D, y la composición se puede mezclar completamente. La composición final puede usarse inmediatamente o puede colocarse en un recipiente cerrado y almacenarse a 1-10 °C hasta que esté lista para usar.

Ejemplo 4 - *Evaluación del alcohol bencílico como disolvente para la formulación tópica de mTOR*

40 Para evaluar si el alcohol bencílico tiene efectos nocivos sobre la actividad de la rapamicina, se disolvió rapamicina en alcohol bencílico (y se comparó con otros disolventes como se indica), y se evaluó para determinar su capacidad para bloquear la fosforilación de la proteína ribosómica S6, un método comúnmente usado para evaluar la inhibición de la vía de mTOR por parte de la rapamicina, en queratinocitos HaCaT humanos y queratinocitos derivados de pacientes. Como se muestra en la FIG. 1A, la rapamicina disuelta en alcohol bencílico u otros disolventes de uso común, incluyendo DMSO, etanol y diglicol inhiben eficazmente la fosforilación de la proteína ribosómica S6 (P-S6) con poco o ningún efecto sobre los niveles totales de proteína S6. En los ensayos que se describen a continuación, un anticuerpo específico de P-S6 reconoce solo la forma fosforilada de S6, mientras que el otro anticuerpo reconoce la proteína S6 total (es decir, tanto P-S6 como S6 sin fosforilar). Se observó una inhibición similar de la fosforilación

45

de S6 con respecto a la proteína S6 total en los queratinocitos derivados de pacientes con PC (desarrollados a partir de una biopsia) tratados con rapamicina (datos no mostrados). Las formulaciones tópicas, con o sin rapamicina disuelta en alcohol bencílico, se administraron en la piel del ratón, incluyendo las orejas, y se demostró que disminuyeron la fosforilación de S6, aunque en menor medida que lo observado en las células de cultivo tisular. La inhibición de S6 fosforilada se observó tanto mediante análisis de transferencia Western de extractos de proteínas de piel de ratón tratada (FIG. 1B) como mediante inmunohistoquímica (IHC) de secciones congeladas preparadas a partir de piel de ratón tratada (FIG. 1C-F). Estos estudios indican que, como era de esperar, la fosforilación de S6 se inhibe en relación con la proteína S6 total tras la administración de la rapamicina por vía tópica, indicando que la formulación tópica está permitiendo la administración del fármaco a través de la barrera cutánea. Además, en el examen general de las orejas, los costados y las almohadillas plantares de ratones tratados por vía tópica, no se observaron cambios en comparación con la piel no tratada o tratada con placebo, lo que sugiere poca o ninguna irritación (datos no mostrados).

Ejemplo 5 - *Efecto de los inhibidores de mTOR sobre la proteína ribosómica*

Los inhibidores de mTOR de próxima generación tienen efectos similares sobre la fosforilación de la proteína ribosómica S6 (p-S6) en comparación con la rapamicina. Se trataron queratinocitos HaCaT humanos que crecían en suero ("Suero") con rapamicina u otros inhibidores de mTOR indicados durante los tiempos indicados, y luego se sometieron a análisis de transferencia Western (Parte superior) como en la FIG. 2A. También se muestran los queratinocitos que estuvieron privados de suero (ss) durante 14 horas. Estos resultados indican que la inanición de suero o el tratamiento con inhibidores de mTOR tienen un efecto similar en la fosforilación de S6. Se cuantificaron los niveles de p-S6, y la proporción de p-S6 con respecto a S6 total (datos de S6 total no mostrados) se representaron en la FIG. 2B de manera similar a la FIG. 1. La inhibición de la fosforilación de S6 indica que la vía de mTOR ha sido inhibida, ya que la fosforilación de S6 está en dirección 3' de mTOR, la diana de la rapamicina.

Ejemplo 6 - *Distribución de rapamicina en piel de explante humana 16 horas después de la aplicación de la formulación de rapamicina*

Para probar la administración de rapamicina a partir de una formulación similar a la desvelada en el Ejemplo 2, se aplicó la formulación en explante de piel humana. La FIG. 3 muestra el análisis del perfil de profundidad de la distribución de la rapamicina tras la administración tópica en la piel humana, demostrando concentraciones de rapamicina presentes dentro de la epidermis (y la dermis) muy por encima del valor de CI_{50} requerido para inhibir la fosforilación de S6 en el cultivo celular. Esta prueba demuestra la eficacia de las formulaciones desveladas.

REIVINDICACIONES

1. Una formulación para la administración transdérmica de rapamicina y/u otros inhibidores de mTOR, que comprende:
- 5 un inhibidor de mTOR;
un polímero tensioactivo que comprende un ácido poliacrílico modificado hidrófobamente;
un polímero espesante que comprende un copolímero de acrilato reticulado modificado hidrófobamente;
un disolvente para disolver el inhibidor de mTOR;
un glicol;
- 10 un ácido graso C₁₀-C₂₀;
agua;
trietanolamina, y
en donde la formulación está exenta de triglicéridos.
- 15 2. La formulación de la reivindicación 1, en donde el polímero tensioactivo está en una cantidad del 0,1 % en peso al 0,5 % en peso de la composición total.
3. La formulación de la reivindicación 1, en donde el polímero espesante está en una cantidad del 0,4 % en peso al 1,0 % en peso de la composición total.
- 20 4. La formulación de la reivindicación 1, en donde el inhibidor de mTOR se selecciona del grupo que consiste en rapamicina (sirolimus), temsirolimus, everolimus, AP-23573, AP-23481 y combinaciones de los mismos en una cantidad del 0,1 % en peso al 20 % en peso de la formulación.
- 25 5. La formulación de la reivindicación 1, en donde el disolvente para disolver el inhibidor de mTOR es alcohol bencílico en una cantidad del 1 % en peso al 7 % en peso de la formulación.
6. La formulación de la reivindicación 1, en donde el inhibidor de mTOR es rapamicina que comprende del 0,5 % en peso al 5 % en peso de la formulación.
- 30 7. La formulación de la reivindicación 1, en donde el ácido graso C₁₀-C₂₀ es ácido oleico, ácido araquidónico, ácido linoleico, ácido linolénico, u otros ácidos grasos o combinaciones de ácidos grasos.
8. La formulación de la reivindicación 1, en donde el glicol se selecciona del grupo que consiste en butilenglicol, propilenglicol, dietilenglicol, trietilenglicol, monometiléter de etilenglicol u otros glicoles y éteres glicólicos, y combinaciones de los mismos.
- 35 9. La formulación de la reivindicación 1, en donde el disolvente es alcohol bencílico y el inhibidor de mTOR es rapamicina, y en conjunto, comprenden del 2 % en peso al 10 % en peso de la formulación.
- 40 10. La formulación de la reivindicación 1, en donde la formulación está exenta de ceras o tensioactivos líquidos.
11. La formulación de la reivindicación 1, en donde la formulación comprende además un emoliente seleccionado del grupo de aceite mineral, dimeticona y combinaciones de los mismos.
- 45 12. La formulación de la reivindicación 1, que comprende:
- del 55 % en peso al 98 % en peso de agua;
del 0,1 % en peso al 3 % en peso de rapamicina;
50 del 0,05 % en peso al 1,0 % en peso del polímero tensioactivo que comprende un ácido poliacrílico modificado hidrófobamente;
del 0,4 % en peso al 1,0 % en peso del polímero espesante que comprende un copolímero de acrilato reticulado modificado hidrófobamente;
del 0,5 % en peso al 4 % en peso del glicol;
- 55 del 1 % en peso al 10 % en peso de alcohol bencílico;
del 0,2 % en peso al 2,5 % en peso del ácido graso C₁₀-C₂₀; y
del 0,01 % en peso al 0,5 % en peso de la base.
- 60 13. La formulación de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 para usar en un método de tratamiento de la hiperproliferación de queratinocitos mediante la administración tópica.

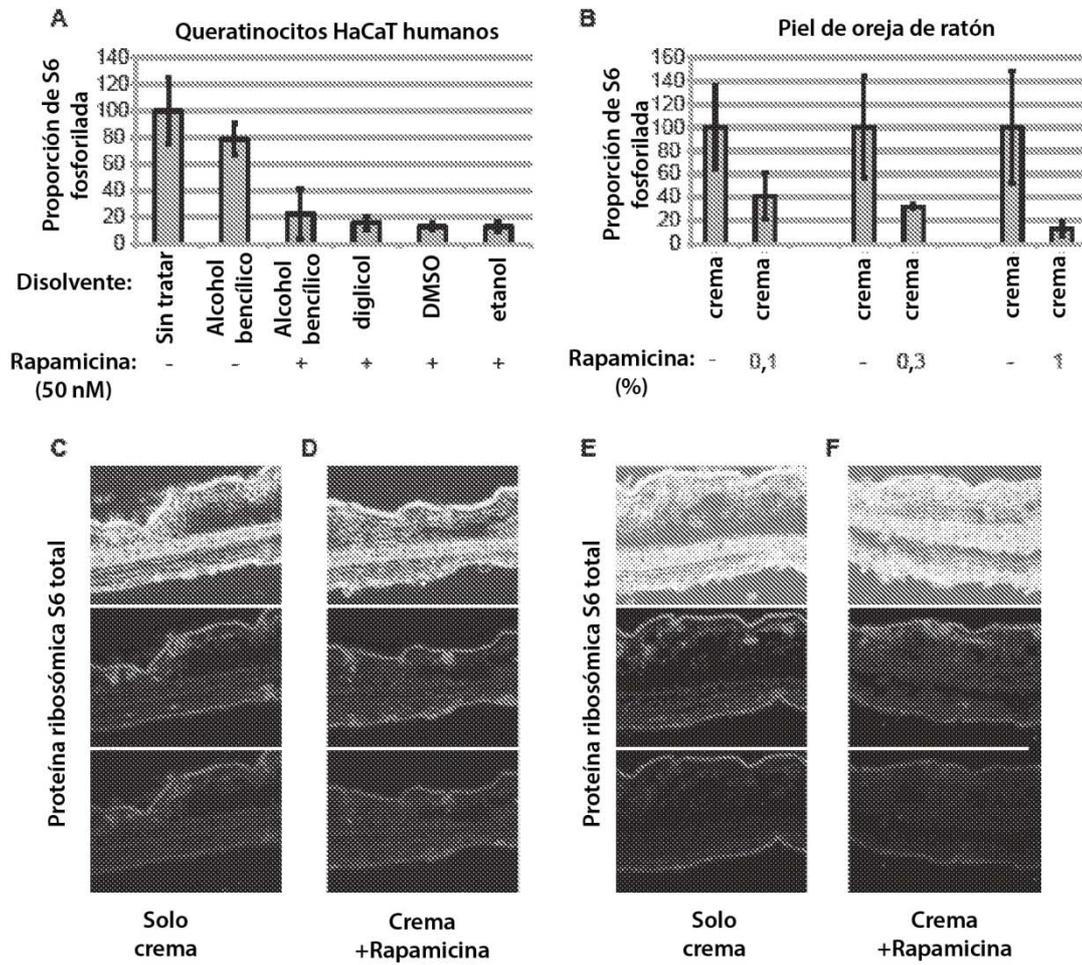


FIG. 1

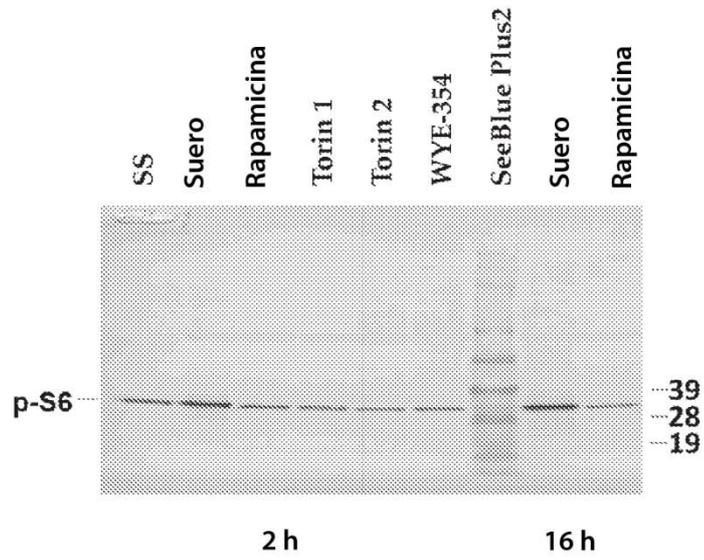


FIG. 2A

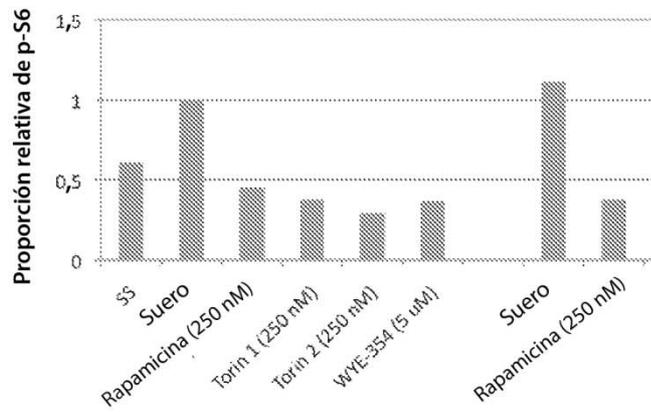


FIG. 2B

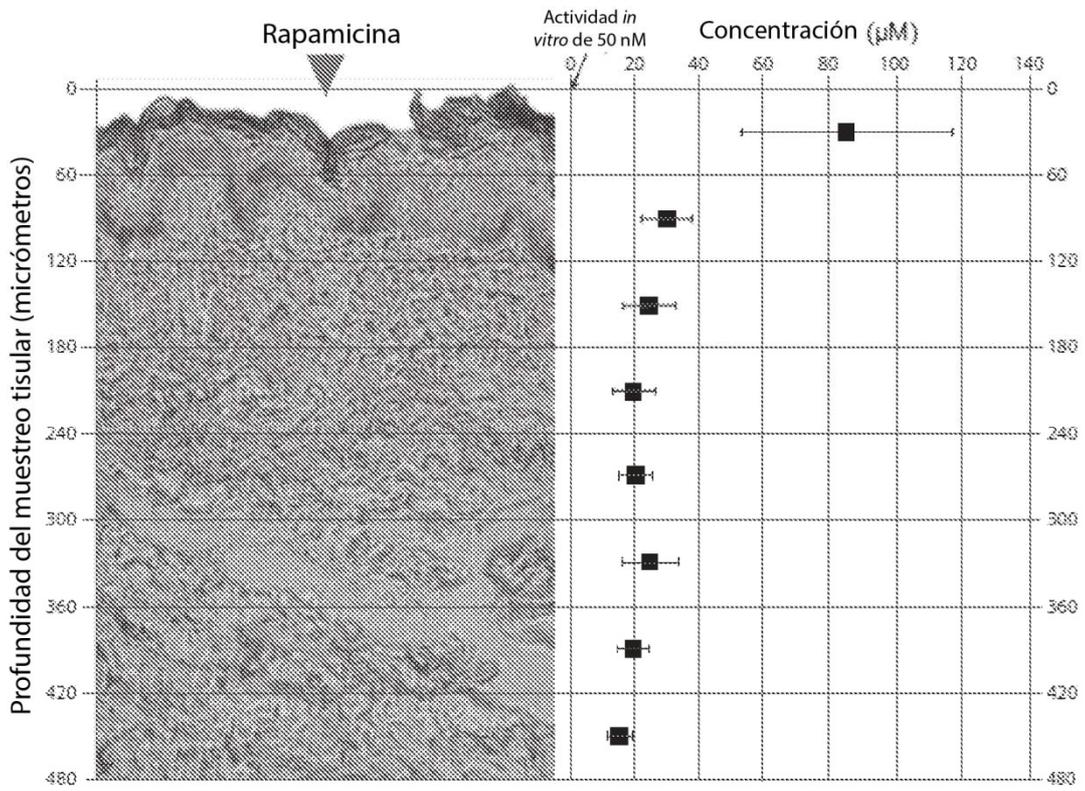


FIG. 3