

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 437 395**

51 Int. Cl.:

A01N 31/08 (2006.01)

A61K 31/05 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.03.2010 E 10754148 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.10.2013 EP 2408299**

54 Título: **Composiciones de monoglicéridos de ácidos grasos**

30 Prioridad:

28.05.2009 US 213313 P

20.03.2009 US 202635 P

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

10.01.2014

73 Titular/es:

STIEFEL LABORATORIES, INC. (50.0%)

255 Alhambra Circle

Coral Gables, FL 22134, US y

STIEFEL RESEARCH AUSTRALIA PTY LTD

(50.0%)

72 Inventor/es:

LENN, JON;

HUNT, BARRY;

HSIA, EDWARD y

HOFLAND, HANS

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 437 395 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 de monoglicéridos de ácidos grasos

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas tópicas usadas en el tratamiento o la prevención de una infección causada por hongos.

Antecedentes de la invención

10 Las infecciones fúngicas de la uña (conocidas como onicomicosis) y de la piel adyacente son antiestéticas y, en ciertos casos, pueden provocar la pérdida de la uña. Estas infecciones están causadas por dermatofitos, *Candida* y hongos no dermatofíticos. Dermatófitos habituales que infectan la uña y la piel adyacente incluyen *Trichophyton rubrum* y *Trichophyton mentagrophytes*.

15 Las opciones de tratamiento actuales de la onicomicosis incluyen tratamiento oral con terbinafina, itraconazol, griseofulvina o fluconazol. Las opciones alternativas incluyen el tratamiento tópico con amorolfina o ciclopirox. Una de estas composiciones tópicas se describe en el documento US 4.957.730 que da a conocer un barniz de uñas que comprende un componente que forma una película insoluble en agua y un derivado de 1-hidroxi-2-piridona (tal como ciclopirox).

El documento US 6.455.592, concedido a Laugier et al., da a conocer una composición que comprende una cantidad farmacológicamente efectiva de hidrocloreto de terbinafina, un medio disolvente que comprende agua y al menos un alcohol C₂-C₈ de cadena lineal o ramificada, y un agente de penetración hidrófilo.

20 La Solicitud de Patente Publicada de EE.UU. N° 2003/0190340, concedida a Bohn et al., describe una preparación que comprende un agente hidrófilo formador de gel, agua y un compuesto tal como 1-hidroxi-4-metil-6-ciclohexil-2(1H)-piridona.

La Solicitud de Patente Publicada de EE.UU. N° 2004/0028721, concedida a Colombo et al., describe películas de capa única para la administración dérmica o transdérmica de ingredientes activos, que comprenden un ingrediente activo, un agente formador de película y un polímero adhesivo hidrófilo.

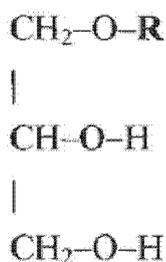
25 El documento US 6.596.763, concedido a Thormar et al., describe el uso de lípidos, incluida moncaprina, para el tratamiento de infecciones de HSV-1 (virus del herpes simple-1).

El documento alemán DE 19540465 A1, concedido a Wolf et al., describe ésteres de ácidos monocarboxílicos de mono-, di- y triglicerol como agentes antimicóticos para el tratamiento de infecciones de levaduras, específicamente de *Pityrosporum ovale*.

30 Persiste en la técnica la necesidad de composiciones tópicas que sean eficaces para tratar o prevenir las onicomicosis y otras afecciones fúngicas. La presente invención aborda estas necesidades.

Compendio de la invención

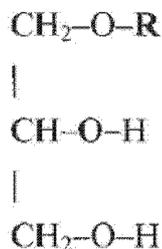
35 Según un aspecto, la presente invención ofrece una composición farmacéutica para utilizar en el tratamiento o la profilaxis por vía tópica de una afección fúngica causada por *Trichophyton rubrum*, que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un monoéster de ácido graso de glicerol de la fórmula general Ia



(Ia)

en la cual R es un grupo acilo de cadena ramificada o de cadena lineal, que tiene de 4 a 22 átomos de carbono (es decir, -C(O)-C₄₋₂₂), y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable del mismo y, opcionalmente, un segundo agente farmacéuticamente activo.

Según un aspecto adicional, la presente invención ofrece una composición farmacéutica para usar en un método para el tratamiento o la profilaxis de una afección fúngica causada por *Trichophyton rubrum* en un paciente, en donde el método comprende aplicar al paciente, por vía tópica, una composición farmacéuticamente aceptable que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un monoéster de ácido graso de glicerol de la fórmula la



(Ia)

5 en la cual R es un grupo acilo de cadena ramificada o de cadena lineal, que tiene de 4 a 22 átomos de carbono (es decir, -C(O)-C₄₋₂₂), y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable del mismo y, opcionalmente, un segundo agente farmacéuticamente activo.

10 Según un aspecto adicional, la presente invención se refiere al uso de las composiciones descritas en este documento para la preparación de un medicamento para el tratamiento o la profilaxis de una afección fúngica causada por *Trichophyton rubrum*.

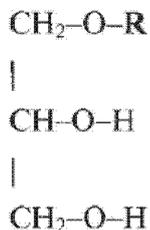
Breve descripción de los dibujos

15 Figura 1 muestra las concentraciones inhibitorias mínimas (CIM) de diversos compuestos antifúngicos en cultivos líquidos (caldo) de *Trichophyton rubrum* y *Trichophyton mentagrophytes* según se describe en el Ejemplo 1. "P" indica que el cultivo fue positivo para el crecimiento del hongo, es decir, se encontraron más de 2 colonias por placa; "-" indica que no se observó crecimiento.

20 Figura 2 identifica la viabilidad de *Trichophyton rubrum* en el Modelo de Uña Infectada (que se describe en el Ejemplo 2) después de la aplicación del barniz de uñas de 1-monocaprina preparado de acuerdo con el Ejemplo 3, y del barniz de uñas PENLAC®, junto con placebo y muestras de control. Las barras representan la media ± EEM, n = 6.

Descripción detallada de la invención

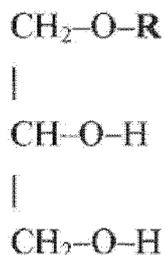
Según un aspecto, la presente invención ofrece una composición farmacéutica para usar en el tratamiento o la profilaxis por vía tópica de una afección fúngica causada por *Trichophyton rubrum*, que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un monoéster de ácido graso de glicerol de la fórmula general la



(Ia)

25 en la cual R es un grupo acilo de cadena ramificada o de cadena lineal, que tiene de 4 a 22 átomos de carbono (es decir, -C(O)-C₄₋₂₂), y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable del mismo y, opcionalmente, un segundo agente farmacéuticamente activo.

30 Según un aspecto adicional, la presente invención ofrece una composición farmacéutica para usar en un método para el tratamiento o la profilaxis de una afección fúngica causada por *Trichophyton rubrum*, en donde el método comprende aplicar al paciente, por vía tópica, una composición farmacéuticamente aceptable que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un monoéster de ácido graso de glicerol de la fórmula la



(Ia)

en la cual R es un grupo acilo de cadena ramificada o de cadena lineal, que tiene de 4 a 22 átomos de carbono (es decir, -C(O)-C₄₋₂₂), y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable del mismo y, opcionalmente, un segundo agente farmacéuticamente activo.

- 5 Según un aspecto adicional, la presente invención se refiere al uso de las composiciones descritas en este documento para la preparación de un medicamento para el tratamiento o la profilaxis de una afección fúngica causada por *Trichophyton rubrum*.

Según una realización, R es un grupo acilo de cadena ramificada o de cadena lineal, que tiene de 8 a 14 átomos de carbono (es decir, -C(O)-C₈₋₁₄).

- 10 En otra realización, R es un grupo acilo de cadena lineal, que tiene de 8 a 14 átomos de carbono, seleccionado del grupo consistente en:

-C(O)-C₇H₁₅ (C₈ de ácido octanoico),

-C(O)-C₈H₁₇ (C₉ de ácido nonanoico),

-C(O)-C₉H₁₉ (C₁₀ de ácido decanoico),

- 15 -C(O)-C₁₀H₂₁ (C₁₁ de ácido undecanoico),

-C(O)-C₁₁H₂₃ (C₁₂ de ácido dodecanoico),

-C(O)-C₁₂H₂₅ (C₁₃ de ácido tridecanoico), y

-C(O)-C₁₃H₂₇ (C₁₄ de ácido tetradecanoico).

- 20 En otra realización, R es un grupo acilo de cadena lineal, seleccionado del grupo consistente en -C(O)-C₉H₁₉ (C₁₀), -C(O)-C₁₀H₂₁ (C₁₁) y -C(O)-C₁₁H₂₃ (C₁₂).

En una realización, R es -C(O)-C₉H₁₉.

En otra realización, R es -C(O)-C₁₀H₂₁.

En otra realización, R es -C(O)-C₁₁H₂₃.

- 25 Según una realización adicional, la composición comprende un monoéster de ácido graso de glicerol de la fórmula general (Ia).

Según todavía otra realización, la composición comprende un monoéster de ácido graso de glicerol de la fórmula general (Ia), y R es un grupo acilo de cadena lineal que tiene de 8 a 14 átomos de carbono, seleccionado del grupo consistente en:

-C(O)-C₇H₁₅ (C₈ de ácido octanoico),

- 30 -C(O)-C₈H₁₇ (C₉ de ácido nonanoico),

-C(O)-C₉H₁₉ (C₁₀ de ácido decanoico),

-C(O)-C₁₀H₂₁ (C₁₁ de ácido undecanoico),

-C(O)-C₁₁H₂₃ (C₁₂ de ácido dodecanoico),

-C(O)-C₁₂H₂₅ (C₁₃ de ácido tridecanoico), y

-C(O)-C₁₃H₂₇ (C₁₄ de ácido tetradecanoico).

5 Según todavía otra realización, la composición comprende un monoéster de ácido graso de glicerol de la fórmula general (Ia), y R es un grupo acilo de cadena lineal seleccionado del grupo consistente en -C(O)-C₉H₁₉ (C₁₀), -C(O)-C₁₀H₂₁ (C₁₁) y -C(O)-C₁₁H₂₃ (C₁₂). Es decir, según esta realización, el monoéster de ácido graso de glicerol se selecciona del grupo consistente en 1-decanoil-rac-glicerol (C₁₀), 1-undecanoil-rac-glicerol (C₁₁) y 1-lauroil-rac-glicerol (C₁₂).

10 En una realización, la composición comprende un monoéster de ácido graso de glicerol de la fórmula general (Ia) y R es un grupo acilo de cadena lineal que es -C(O)-C₉H₁₉. Es decir, de acuerdo con esta realización, el monoéster de ácido graso de glicerol es 1-decanoil-rac-glicerol (C₁₀), conocido también como 1-monocaprina. En otra realización, el monoéster de ácido graso de glicerol es 1-undecanoil-rac-glicerol (C₁₁). En todavía otra realización, el monoéster es 1-lauroil-rac-glicerol (C₁₂), también conocido como 1-monolaurina.

15 Según una realización, el monoéster de ácido graso de glicerol está presente en una cantidad de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 20% en peso. En una realización, el monoéster de ácido graso está presente en una cantidad de aproximadamente 1% a aproximadamente 10% en peso. En otra realización, el monoéster está presente en una cantidad de aproximadamente 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9% o 10% en peso.

20 Las composiciones farmacéuticas de un monoéster de ácido graso de glicerol de la fórmula general Ia se pueden formular como un barniz, esmalte, pintura, solución, loción, crema, gel, espuma en aerosol, nebulizador en aerosol para uñas, o como cualquier otra forma de dosificación tópica apropiada, farmacéuticamente aceptable. Según una realización, la composición farmacéutica es un barniz de uñas. Según una realización alternativa, la composición farmacéutica es una espuma en aerosol.

Según una realización, la composición farmacéutica está libre o sustancialmente libre de agua.

Barniz de uñas

25 Según una realización, la composición farmacéutica comprende, además, al menos un disolvente volátil y un componente formador de película. Según esta realización, la composición es un barniz de uñas. La aplicación tópica del barniz de uñas permite depositar sobre la zona afectada una película flexible, es decir, una vez que se ha evaporado el disolvente volátil. Esta película flexible protege la zona afectada de las agresiones medioambientales y/o de la ropa, y actúa como un reservorio para el ingrediente activo.

Disolvente volátil

30 El barniz de uñas de la presente invención comprende uno o múltiples disolventes volátiles. De esta forma, cuando se administra el barniz de uñas a la uña y a la piel adyacente de un paciente, la evaporación del disolvente volátil deja sobre la superficie de la uña y la piel adyacente una matriz del ingrediente activo en el interior del componente formador de película. A su vez, esto permite la penetración eficaz del ingrediente activo en la uña y la piel adyacente.

35 De manera adecuada, el disolvente volátil se selecciona de etanol, alcohol propílico, alcohol isopropílico, alcohol n-butílico, alcohol t-butílico, butoxi etanol, acetona, acetato etílico, acetato butílico, o una combinación o mezcla de los mismos. Según una realización, el disolvente volátil es una mezcla de etanol y acetato etílico. Según una realización alternativa, el disolvente volátil es una mezcla de alcohol isopropílico y etanol. Según una realización, el disolvente volátil está presente en una cantidad de aproximadamente 40% a aproximadamente 99,85% en peso. Según otra realización, el disolvente volátil está presente en una cantidad de aproximadamente 60% a aproximadamente 90% en peso. Según todavía otra realización, el disolvente volátil está presente en una cantidad de aproximadamente 75% a aproximadamente 85% en peso.

Componente formador de película

45 Según una realización de la presente invención, el componente formador de película es un polímero formador de película. Polímeros formadores de película apropiados incluyen hidroxipropilmetil celulosa, hidroxipropil celulosa, polivinilpirrolidona, carbómero, polímero cruzado de PVM/MA decadieno, hidroxipropilguar, copolímero de octilacrilamida acrilatos, copolímero de alquilamino metacrilato, copolímero de amonio metacrilato, copolímeros de PVP/VA, PVA, un éster alquílico C₂-C₄ de copolímero de PVM/MA, shellac, o una combinación o mezcla de los mismos.

50 Según una realización, el polímero formador de película es un polímero hidrófilo. De manera adecuada, el polímero hidrófilo se selecciona de hidroxipropilmetil celulosa, hidroxipropil celulosa, polivinilpirrolidona, carbómero, polímero cruzado de PVM/MA decadieno o hidroxipropilguar.

Según una realización alternativa, el polímero formador de película es un polímero hidrófobo. De forma adecuada, el polímero hidrófobo se selecciona de copolímero de octilacrilamida acrilatos, copolímero de alquilamino metacrilato, copolímero de amonio metacrilato, copolímero de PVP/VA, PVA, un éster alquílico C₂-C₄ de copolímero de PVM/MA o shellac.

Según una realización, el éster alquílico C₂-C₄ de copolímero de PVM/MA es el éster etílico, éster isopropílico o éster butílico. Según una realización, el componente formador de película es el éster butílico de copolímero de PVM/MA.

5 Según una realización, el componente formador de película está presente en una cantidad de aproximadamente 0,05% a aproximadamente 40% en peso. En otra realización, el componente formador de película está presente en una cantidad de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 25% en peso. Según todavía otra realización, el componente formador de película está presente en una cantidad de aproximadamente 10% a aproximadamente 20% en peso.

10 Para el tratamiento "una vez al día", se prefiere utilizar como componente formador de película un polímero hidrófilo. Para el tratamiento "una vez a la semana", se prefiere utilizar como componente formador de película un polímero hidrófobo. El uso de un polímero hidrófobo de este tipo crea una película apropiada para un tratamiento prolongado (es decir, una aplicación menos frecuente), que es resistente al agua y a la fricción.

Composición de espuma en aerosol

De acuerdo con una realización alternativa, la composición farmacéutica comprende, además, agua, un componente tensioactivo y un propelente. Según esta realización, la composición es una composición de espuma en aerosol.

15 Según una realización, en la composición el agua está presente en una cantidad de aproximadamente 80% a aproximadamente 96% en peso. En otra realización, el agua está presente en una cantidad de aproximadamente 90% a aproximadamente 95% en peso, tal como aproximadamente 90%, 91%, 92%, 93%, 94% o 95% en peso.

20 La presente composición tópica de espuma en aerosol comprende un componente tensioactivo. Se cree que el tensioactivo emulsionará el monoéster de ácido graso de glicerol en el componente de agua, es decir, formará una emulsión de aceite en agua.

De manera adecuada, el tensioactivo está presente en la composición en una cantidad de aproximadamente 0,01% a aproximadamente 10% en peso. En otra realización, el tensioactivo está presente en la composición en una cantidad de aproximadamente 0,25% a aproximadamente 2% en peso, tal como aproximadamente 0,25%, 0,5%, 0,75%, 1%, 1,25%, 1,5%, 1,75% o 2% en peso.

25 El balance hidrófilo/lipófilo (HLB, por sus siglas en inglés) de un tensioactivo describe la afinidad del tensioactivo por el agua o el aceite. La escala de HLB va desde 1 (totalmente lipófilo) hasta 20 (totalmente hidrófilo), en donde 10 representa el equilibrio de ambas características. Los tensioactivos lipófilos tienden a formar emulsiones de agua en aceite (w/o), y los tensioactivos hidrófilos tienden a formar emulsiones de aceite en agua (o/w). El HLB de una mezcla de dos tensioactivos es igual a la fracción en peso del tensioactivo A multiplicada por su valor HLB, más la fracción en peso del tensioactivo B multiplicada por su valor HLB (promedio ponderado).

30 En una realización, el componente tensioactivo comprende un tensioactivo hidrófilo. De forma apropiada, el componente tensioactivo está libre o sustancialmente libre de un tensioactivo lipófilo.

En otra realización, el tensioactivo hidrófilo es un tensioactivo no iónico hidrófilo. En una realización, el tensioactivo no iónico hidrófilo es un éter de alcohol graso etoxilado hidrófilo o un derivado de sorbitan hidrófilo.

35 Según una realización, el tensioactivo no iónico hidrófilo es un éter de alcohol graso etoxilado hidrófilo. De manera adecuada, el éter de alcohol graso etoxilado hidrófilo se selecciona del grupo consistente en steareth-10, steareth-20, cetareth-6, cetareth-10, cetareth-12, cetareth-15, cetareth-20, cetareth-21, cetareth-22, cetareth-25, cetareth-30, cetareth-31, cetareth-32, cetareth-33, laureth-5, laureth-9, laureth-10, laureth-12, laureth-15, laureth-20, laureth-21, laureth-22, laureth-23, nonoxinol-9, oleth-10, oleth-20, y sus mezclas.

40 Según una realización, el éter de alcohol graso etoxilado hidrófilo es cetareth-20.

En otra realización, el tensioactivo no iónico hidrófilo es un derivado de sorbitan hidrófilo. De manera adecuada, el derivado de sorbitan hidrófilo se selecciona de polisorbato 20, polisorbato 40, polisorbato 60 o polisorbato 80, o una combinación o mezcla de los mismos.

45 Las presentes composiciones tópicas de espuma en aerosol comprenden un propelente con el fin de producir la espuma tras su activación. Según una realización, el propelente se selecciona del grupo consistente en un hidrocarburo, un clorofluorocarbono, éter dimetílico, un hidrofluorocarbono y mezclas de los mismos.

En una realización, el propelente es una mezcla de hidrocarburos. En una realización adicional, la mezcla de hidrocarburos es una mezcla de propano, n-butano e isobutano.

50 Típicamente, el propelente está presente en una cantidad de aproximadamente 3% a aproximadamente 15% en peso. En una realización, el propelente está presente en una cantidad de aproximadamente 5% a aproximadamente 10% en peso tal como, aproximadamente, 5%, 6%, 7%, 8%, 9% o 10% en peso.

La composición de espuma en aerosol está envasada en un recipiente presurizado tal como un dispensador de aerosol convencional.

5 Cuando se libera la composición del envase presurizado, la composición es una espuma en aerosol (también conocida como "mousse"). En una realización, la espuma en aerosol se degrada fácilmente con el cizallamiento tal como una suave acción mecánica, por ejemplo, la de frotar o extender.

Los dispensadores de aerosol convencionales para usar en este documento incluyen envases de aluminio, hojalata y vidrio.

10 En una realización, el envase presurizado es un envase de aluminio de una pieza en el que la superficie interior está revestida con un recubrimiento químicamente inerte. Un recubrimiento apropiado de la superficie para usar en este documento es poliamida-imida (PAM) tal como la suministrada por Exal Corporation de Youngstown, Ohio. El envase puede estar equipado con una válvula para uso vertical o para uso invertido y un dispositivo que activa la salida de espuma.

Agentes activos adicionales

15 Según una realización de la presente invención, las composiciones farmacéuticas pueden comprender un segundo agente farmacéuticamente activo.

En una realización, el segundo agente farmacéuticamente activo se selecciona del grupo consistente en un agente antibacteriano, un agente antifúngico, un corticosteroide y un análogo de vitamina D.

20 Según una realización adicional, el segundo agente farmacéuticamente activo es un agente antibacteriano. De manera adecuada, el agente antibacteriano se selecciona del grupo consistente en gentamicina, neomicina, estreptomina, cefpodoxima proxetilo, clindamicina, lincomicina, eritromicina, bacitracina, gramicidina, vancomicina, doxiciclina, minociclina, oxitetraciclina, tetraciclina, fosfomicina, ácido fusídico, mupirocina, sulfacetamida, metronidazol, dapsona, triclosán, sales de amonio cuaternario, sulfadiazina de plata, y sales y ésteres de los mismos.

25 Según otra realización, el segundo agente farmacéuticamente activo es un agente antifúngico. De forma adecuada, el agente antifúngico se selecciona del grupo consistente en equinocandinas tales como anidulafunina, caspofungina y micafungina; polienos tales como anfotericina B, candicidina, filipina, fungicromina, hachimicina, hamicina, lucensomicina, mepartricina, natamicina, nistatina, pecilocina, perimicina; alilaminas tales como butenafina, naftifina y terbinafina; imidazoles tales como bifonazol, butoconazol, clormidazol, cloconazol, clotrimazol, econazol, enilconazol, fenticonazol, flutrimazol, isoconazol, ketoconazol, lanconazol, miconazol, neticonazol, omoconazol, nitrato de oxiconazol, sertaconazol, sulconazol y tioconazol; tiocarbamatos tales como liranaftato, tolclato, tolindato y tolnaftato; triazoles tales como albaconazol, pramiconazol, fluconazol, itraconazol, luliconazol, posaconazol, ravuconazol, saperconazol, terconazol y voriconazol; y otros agentes antifúngicos tales como acrisorcina, amorolfina, bifenamina, bromosalicilcloranilida, buclosamida, propionato de calcio, clorfenesina, ciclopirox, cloxiquina, coparfinato, exalamida, flucitosa, haloprogina, hexetidina, loflucarban, nifuratel, yoduro de potasio, ácido propiónico, piritona, salicilanilida, propionato sódico, sulbentina, tenonitrozol, triacetina, ácido undecilénico, propionato de cinc, griseofulvina, oligomicinas, pirrolnitrina, sicanina, viridiana, y las sales y ésteres de los mismos.

35

Según una realización, el agente antifúngico es albaconazol.

Según una realización, el monoéster de ácido graso de glicerol es 1-decanoil-rac-glicerol (es decir, 1-monocaprina), y el segundo agente farmacéuticamente activo es albaconazol.

40 Según otra realización, el segundo agente farmacéuticamente activo es un corticosteroide. De manera adecuada, el corticosteroide se selecciona del grupo consistente en alclometasona, amcinonida, beclometasona, betametasona, budesonida, clobetasol, clobetasona, cortisona, desonida, desoximetasona, diflorasona, diflucortolona, flucorolona, flumetasona, fluocinolona, fluocinonida, fluocortin butilo, fluocortolona, fluprednidenol, flurandrenolida, flurandrenolona, fluticasona, halcinonida, halobetasol, hidrocortisona, metilprednisolona, mometasona, prednisona, triamcinolona acetónido, prednicarbamato, y las sales y ésteres de los mismos.

45 Según todavía otra realización, el segundo agente farmacéuticamente activo es un análogo de la vitamina D. De forma adecuada, el análogo de vitamina D se selecciona del grupo consistente en calcidiol, calcitriol, calcipotrieno, paricalcitol, 22-oxacalcitriol, dihidrotaquisterol, calciferol, y las sales y ésteres de los mismos.

50 El segundo agente farmacéuticamente activo está presente en una cantidad terapéuticamente efectiva. Según una realización, el segundo agente farmacéuticamente activo está presente en una cantidad de aproximadamente 0,005% a aproximadamente 15% en peso.

Otros ingredientes

La presente composición farmacéutica puede comprender excipientes adicionales, tal como se conoce en la técnica. De manera adecuada, el excipiente se selecciona de agentes para ajustar el pH, humectantes, extensores de película, agentes quelantes, antioxidantes, conservantes, plastificantes, potenciadores de la penetración, fragancias,

colorantes, tensioactivos, emolientes, agentes gelificantes, sustancias para eliminar los radicales, o una combinación o mezcla de los mismos.

Agente para ajustar el pH

5 Las presentes composiciones farmacéuticas pueden comprender, adicionalmente, un agente para ajustar el pH. En una realización, el agente para ajustar el pH es una base. Bases adecuadas para el ajuste del pH incluyen aminas, bicarbonatos, carbonatos, e hidróxidos tales como hidróxidos de metales alcalinos o alcalino-térreos, así como hidróxidos de metales de transición. En otra realización, el agente para ajustar el pH es un ácido, una sal ácida o mezclas de los mismos. De acuerdo con todavía otra realización, el agente para ajustar el pH es una solución tampón. De manera adecuada, la solución tampón se selecciona de citrato/ácido cítrico, acetato/ácido acético, 10 fosfato/ácido fosfórico, formiato/ácido fórmico, propionato/ácido propiónico, lactato/ácido láctico, carbonato/ácido carbónico, amonio/amoniaco, edetato/ácido edético, o una combinación o mezcla de los mismos.

Según una realización, el agente para ajustar el pH está presente en una cantidad de aproximadamente 0,01% a aproximadamente 10% en peso. Según otra realización, el agente para ajustar el pH está presente en una cantidad suficiente para ajustar el pH de la composición a un valor entre aproximadamente 4 y aproximadamente 6,5.

15 Humectante

Las presentes composiciones farmacéuticas pueden comprender, adicionalmente, un humectante. Ejemplos no limitantes de humectantes útiles en este contexto incluyen glicerol, sorbitol, maltitol, polidextrosa, triacetina, propilenglicol, ésteres de polietilenglicol (PEG) que incluyen estearato de PEG-20, estearato de PEG-40, estearato de PEG-150, diestearato de PEG-150 y estearato de PEG-100, alcoholes etoxilados que incluyen laureth-12, 20 cetareth-20, laureth-23, glicereth-7, glicereth-12, glicereth-26, PEG-4, PEG-6, PEG-8, PEG-12, PEG-32, PEG-75, PEG-150, o una combinación o mezcla de los mismos. En una realización preferida, el humectante es glicerol.

En una realización, las presentes composiciones comprenden aproximadamente 0,1% a aproximadamente 10% en peso de un humectante. En una realización adicional, las presentes composiciones comprenden aproximadamente 0,5% a aproximadamente 5% en peso de un humectante.

25 Extensores de película

Las presentes composiciones farmacéuticas, en particular las composiciones de barniz de uñas, pueden comprender adicionalmente al menos un extensor de película. Ejemplos no limitantes de extensores de película útiles en este sentido incluyen carbonato de calcio, fosfato de calcio, estearato de calcio, estearato de magnesio, estearato de cinc, sulfato de calcio, dióxido de silicio coloidal, caolín, carbonato de magnesio, silicato de magnesio, estearil fumarato 30 sódico, talco, dióxido de titanio, óxido de cinc, o una combinación o mezcla de los mismos. En una realización, el extensor de película está presente en una cantidad de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 2% en peso.

Agentes quelantes

Las presentes composiciones farmacéuticas pueden comprender, además, un agente quelante. Ejemplos no limitantes de agentes quelantes útiles en este sentido incluyen ácido cítrico, (mono)-citrato isopropílico, citrato estearílico, citrato de lecitina, ácido glucónico, ácido tartárico, ácido oxálico, ácido fosfórico, tetrapirofosfato sódico, monofosfato de potasio, hexametáfosfato sódico, hexametáfosfato de calcio, sorbitol, glicina (ácido aminoacético), metil glucamina, trietanolamina (trolamina), EDTA, DEG (dihidroxietilglicina), DPTA (ácido dietilentriamina pentaacético), NTA (ácido nitrilotriacético), HEDTA (ácido N-(hidroximetil)-etilentriamino-triacético), aminocarboxilatos, dimercaperol (BAL), ácido larixínico (maltol), ligandos unidentados (iones fluoruro y cianuro), 40 difeniltiocarbazona, o-fenantrolina, difenilamina sulfonato de bario, glucoheptonato sódico, 8-hidroxiquinolina, complejos olefínicos (tales como hierro dicitlopentadienilo), porfirinas, fosfonatos, o una combinación o mezcla de los mismos. En una realización, el agente quelante está presente en una cantidad de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 1% en peso.

Antioxidantes

45 Las presentes composiciones farmacéuticas pueden comprender, además, un antioxidante. Ejemplos no limitantes de sustancias que pueden actuar como antioxidante en este documento incluyen hidroxitolueno butilado, hidroxianisol butilado, tocoferol, galato de propilo, vitamina E TGPS, o una combinación o mezcla de los mismos. En una realización, las presentes composiciones comprenden un antioxidante en una cantidad de aproximadamente 0,001% a aproximadamente 1% en peso.

50 Conservantes

Las presentes composiciones farmacéuticas pueden comprender, además, un conservante. Ejemplos no limitantes de sustancias que pueden actuar como conservante en este documento incluyen alcohol bencílico, diazolidinil urea, metilparabeno, etilparabeno, propilparabeno, butilparabeno, fenoxietanol, ácido sórbico, ácido benzoico, sus sales, o

una combinación o mezcla de los mismos. En una realización, las presentes composiciones comprenden un conservante en una cantidad de aproximadamente 0,001% a aproximadamente 2% en peso.

Métodos de tratamiento

5 Las presentes composiciones son especialmente eficaces en el tratamiento del dermatofito específico *Trichophyton rubrum*. Según una realización, la presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos de fórmula la para ser usadas en el tratamiento o la profilaxis por vía tópica de una afección fúngica causada por una infección de *Trichophyton rubrum*. En una realización, la afección fúngica se selecciona del grupo consistente en onicomiosis, tiña del pie (pie de atleta), tiña crural (ingle) y dermatofitosis (tiña). De acuerdo con una
10 realización, la afección fúngica es onicomiosis. Las presentes composiciones también son eficaces para tratar afecciones fúngicas causadas por *Trichophyton mentagrophytes* y *Epidermophyton floccosum*.

Terapia de combinación

En otra realización, las presentes composiciones se pueden usar en combinación con una forma de dosificación adicional (separada) para reforzar el tratamiento de la afección fúngica. Esta forma de dosificación adicional se puede aplicar o administrar al mismo tiempo que las presentes composiciones, es decir, de forma concomitante. De
15 manera alternativa, una de las presentes composiciones se administra por la mañana y la forma de dosificación adicional, por la tarde (o viceversa).

En una realización, la presente composición se administra en combinación con una composición oral separada que contiene un agente antifúngico, preferiblemente un agente antifúngico que es diferente de los monoésteres de ácido graso de la presente invención. Ejemplos de agentes antifúngicos adecuados para ser usados en la composición oral incluyen, sin limitaciones, terbinafina, albaconazol, pramiconazol, itraconazol, griseofulvina o fluconazol.
20

Según una realización alternativa, las presentes composiciones farmacéuticas se usan como terapia de mantenimiento. La terapia de mantenimiento se inicia después de un alivio sustancial o completo de los síntomas de la afección fúngica, después del tratamiento primario. Según una realización particular, la composición para la terapia de mantenimiento es una espuma en aerosol que comprende 1-decanoil-rac-glicerol (C₁₀), es decir, 1-monocaprina.
25

Definiciones

Como se usa en este documento, los términos “administrado”, “administrar” y “administración” hacen referencia a cualquier método que, en la práctica médica correcta, suministra la composición a un paciente, ejerciendo un efecto terapéutico.

30 Se debe entender que los términos “un” y “una”, según se han usado anteriormente y en el resto del documento, hacen referencia a “uno o más” de los componentes enumerados. Para el experto en la técnica resultará evidente que el uso del singular incluye el plural, a menos que se indique específicamente lo contrario. Por lo tanto, las expresiones “un”, “una” y “al menos uno” se utilizan en esta solicitud de forma indistinta.

A lo largo de toda la solicitud, las descripciones de diversas realizaciones usan la expresión “que comprende”; sin embargo, el experto en la técnica deberá entender que en algunos casos específicos, una realización se puede describir alternativamente usando la expresión “consistente esencialmente en” o “consistente en”.
35

Como se usa en este documento, las expresiones “cantidad efectiva” o “una cantidad terapéuticamente efectiva” de un agente o ingrediente activo, o un agente o ingrediente farmacéuticamente activo, que son sinónimas en este documento, se refieren a una cantidad del agente farmacéuticamente activo que es suficiente para ejercer un efecto terapéutico tras su administración. Una cantidad terapéuticamente efectiva del agente farmacéuticamente activo tratará la afección fúngica, o se espera que lo haga. Las cantidades efectivas del agente farmacéuticamente activo variarán en función de la afección particular en tratamiento, la gravedad de la misma, la duración del tratamiento y de los componentes específicos de la composición utilizada.
40

Como se usa en este documento, el término “matriz” significa el espacio dentro de la estructura del polímero reticulado. Este espacio sirve también como “reservorio” en el que el o los ingredientes activos están contenidos antes de la administración.
45

Como se usa en este documento, la expresión “sales de los mismos” hace referencia a sales que son farmacéuticamente aceptables y que poseen la actividad farmacéutica deseada del compuesto original. Estas sales incluyen: (1) sales de adición de ácidos formadas con ácidos tales como, por ejemplo, ácido acético, ácido benzoico, ácido cítrico, ácido glucónico, ácido glutámico, ácido glutárico, ácido glicólico, ácido clorhídrico, ácido láctico, ácido maleico, ácido málico, ácido malónico, ácido mandélico, ácido fosfórico, ácido propiónico, ácido sórbico, ácido succínico, ácido sulfúrico, ácido tartárico, aminoácidos derivados de origen natural o sintético, y sus mezclas; o (2) sales formadas cuando un protón ácido presente en el compuesto original es (i) sustituido con un ion metálico, por ejemplo, un ion de metal alcalino, un ion de metal alcalino térreo, o un ion de aluminio; o (ii) produce la protonación
50

de una base orgánica tal como, por ejemplo, etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, trometamina y N-metilglucamina.

Como se usa en este documento, la expresión “sustancialmente libre” de un componente específico se refiere a una composición que tiene menos que aproximadamente 1% del componente especificado.

- 5 Como se usa en este documento, un “tratamiento” o “tratar” una afección abarca el alivio de al menos un síntoma de la misma, una reducción de su gravedad, o el retraso, la prevención o la inhibición de su progresión. Tratamiento no necesariamente significa la curación total de la afección. Una composición útil en este documento solo tiene que reducir la gravedad de una afección, reducir la intensidad de los síntomas asociados con la misma, proporcionar una mejoría de la calidad de vida del paciente, o retrasar, prevenir o inhibir el inicio de una afección.
- 10 Con el fin de comprender mejor las presentes enseñanzas, sin limitar en ningún caso su alcance, excepto que se indique lo contrario, todas las cifras que expresan cantidades, porcentajes o proporciones, así como otros valores numéricos utilizados en la descripción y reivindicaciones, se deben entender como modificados - en todos los casos - por el término “aproximadamente”.
- 15 Otros términos usados en este documento estarán definidos por sus significados conocidos en la técnica. A menos que se estipule lo contrario, todos los términos técnicos y científicos empleados en este documento tienen el mismo significado que el que entiende habitualmente el experto en la técnica a la que pertenece la invención descrita en este documento.

Los siguientes Ejemplos ilustran la presente invención.

Ejemplos biológicos

20 Ejemplo 1 - ensayo en caldos líquidos

Las concentraciones inhibitorias mínimas (CIM) de diversos agentes de ensayo se analizaron en un protocolo convencional frente a dos dermatofitos: *Trichophyton rubrum* y *Trichophyton mentagrophytes*:

1. Ciclopirox
2. Terbinafina HCl
- 25 3. Nitrato de econazol
4. Tioconazol
5. Ketoconazol
6. Ácido fusárico
7. monocaprina (1-decanoil-rac-glicerol)

- 30 *Trichophyton rubrum* y *Trichophyton mentagrophytes* se cultivaron sobre agar de dextrosa de patata (PDA) a 30°C durante 1 a 5 semanas. Se tomó al azar un clon y se cultivó en caldo de dextrosa sabouraud (SDB) hasta una densidad de 1×10^6 unidades formadoras de colonia (ufc) por ml. Se agregaron diferentes concentraciones de agentes de ensayo a los cultivos de dermatofitos y se incubó durante un periodo de hasta 4 semanas. Semanalmente, se retiró una parte alícuota del cultivo líquido y se depositó en una placa de PDA, incubando por
- 35 periodos de hasta 3 semanas para evaluar el crecimiento. Las placas se examinaron y fotografiaron a intervalos semanales. Los cultivos se consideraron positivos cuando se encontraron más de 2 colonias por placa.

Los resultados de la evaluación de la actividad antifúngica de diversos agentes en cultivos líquidos (caldo) de *Trichophyton rubrum* y *Trichophyton mentagrophytes* se presentan en la Figura 1.

- 40 Los resultados de los ensayos en caldo líquido indican una actividad antifúngica que se clasificó de la forma siguiente para ambos dermatofitos: 1) terbinafina y econazol; 2) tioconazol; 3) ketoconazol; 4) ciclopirox; 5) 1-monocaprina, y 6) ácido fusárico.

En este ensayo, terbinafina y econazol exhibieron la mayor actividad y tuvieron concentraciones inhibitorias mínimas (CIM) por debajo de la concentración más baja analizada (<3,9 µg/ml).

El ácido fusárico fue el menos activo, con una CIM de 500 µg/ml.

- 45 1-monocaprina tuvo una CIM de 250 µg/ml, y ciclopirox tuvo una CIM de 31,3 µg/ml.

Ejemplo 2 - modelo de uña infectada

El ejemplo siguiente ofrece una comparación de la eficacia de la composición según la Tabla 1a) con un comparador comercial, a saber el barniz de uñas PENLAC®.

5 El ensayo usado en la comparación fue un modelo de uña infectada *in vitro*. En el ensayo se utilizaron muestras de uñas de cadáver, infectadas con *Trichophyton rubrum*, para evaluar la eficacia de las formulaciones de prueba. Las investigaciones se llevaron a cabo bajo condiciones más parecidas a la situación clínica y tienen, por consiguiente, una relevancia práctica mayor que el ensayo en medio de cultivo líquido descrito anteriormente. El ensayo utiliza los niveles de ATP recuperado de los organismos viables como marcador biológico para mostrar la eficacia de diferentes formulaciones para reducir la viabilidad de las células del hongo.

10 La Figura 2 muestra la variación de la liberación de ATP a partir de muestras de uñas infectadas con *Trichophyton rubrum*, tras la aplicación de la composición de la Tabla 1a), el comparador comercial (barniz de uñas PENLAC®), placebos y controles (todos los conjuntos de experimentos se realizaron con n=6). Se observa que el ATP recuperado de las muestras de uña infectada tras la aplicación de la composición de la presente invención fue significativamente más bajo que la cantidad de ATP recuperada de muestras de uñas infectadas con *Trichophyton rubrum* tratadas con el barniz de uña PENLAC®. Se demuestra, de esta forma, que las composiciones de la
15 presente invención son significativamente más eficaces para reducir la viabilidad de las células de *Trichophyton rubrum* en presencia de *muestras de uña* en comparación con el producto comparador comercial.

Ejemplos de formulación

Ejemplo 3 - Barniz de uñas de 1-monocaprina

El ejemplo siguiente ilustra las composiciones de barnices de uñas de la presente invención, indicando el % p/p:

20 Tablas 1a y 1b

a) Componente	% p/p	b) Componente	% p/p
1-monocaprina	6%	1-monocaprina	6%
Acetato etílico	34%	Albaconazol	3%
Éster butílico del copolímero de PVM/MA (Gantrez ES-425)	29%	Acetato etílico	31%
Etanol (anhidro)	31%	Éster butílico del copolímero de PVM/MA (Gantrez ES-425)	29%
		Etanol (anhidro)	31%
Total	100%	Total	100%

25 (Observación: Gantrex ES-425 se suministra en forma de solución al 50% en etanol, es decir, 29% de Gantrex ES-425 equivale a 14,5% de la resina del polímero. De este modo, la Tabla 1a describe una composición con 6% de 1-monocaprina, 34% de acetato etílico, 45,5% de etanol y 14,5% del componente formador de película. De manera similar, la Tabla 1b describe una composición con 6% de 1-monocaprina, 3% de albaconazol, 31% de acetato etílico, 45,5% de etanol y 14,5% del componente formador de película).

Los barnices de uñas se prepararon de la siguiente forma:

1. disolver 1-monocaprina en el disolvente etanol, mientras se agita (y, a continuación, disolver el segundo ingrediente activo en el disolvente etanol, si es el caso);
2. cuando el o los ingredientes activos están completamente disueltos, agregar el disolvente acetato etílico,
30 mientras se agita;
3. agregar Gantrex ES-425 mientras se agita, y continuar la agitación hasta obtener una solución transparente.

Ejemplo 4 - Composición de espuma en aerosol de 1-monocaprina

El siguiente ejemplo ilustra una composición de espuma en emulsión en aerosol, según la presente invención. La espuma es adecuada para el tratamiento primario de la onicomicosis, o como terapia de mantenimiento.

35

Tabla 2

Espuma en aerosol	% p/p	% p/p
1-monocaprina	2	1,9
Cetomacrogol 1000 (ceteareth 20)	0,5	0,475
Agua	97,5	92,625
Propelente de hidrocarburo (P40/45)	-	5
Total	100,00	100,00

La base de la espuma en aerosol se preparó de la siguiente forma:

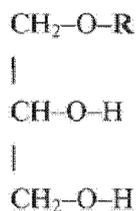
1. calentar 1-monocaprina (2%) con cetomacrogol 1000 (0,5%) hasta obtener una solución transparente;
- 5 2. agregar agua caliente (47,5 p/p) a la solución transparente de la etapa 1 para dar una solución traslúcida, ligeramente opalescente;
3. agregar agua fría (50% p/p) para dar una solución más opalescente, que constituye la base de la espuma.

Preparación de la espuma en aerosol:

Transferir la base de la espuma a un envase de aerosol, insertar una válvula, comprimir al vacío el envase de aerosol y agregar un propelente de hidrocarburo apropiado para dar una composición de espuma en aerosol.

REIVINDICACIONES

1. Una composición para usar en el tratamiento o la profilaxis por vía tópica de una afección fúngica causada por *Trichophyton rubrum* en un paciente, en donde la composición comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un monoéster de ácido graso de glicerol de la fórmula general Ia:



(Ia)

- 5 en la que R es un grupo acilo de cadena ramificada o de cadena lineal, que tiene de 4 a 22 átomos de carbono, y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable del mismo y, opcionalmente, un segundo agente farmacéuticamente activo.
- 10 2. La composición para usar según la reivindicación 1, en la que R es un grupo acilo de cadena lineal que tiene de 8 a 14 átomos de carbono seleccionados del grupo consistente en -C(O)-C₇H₁₅, -C(O)-C₈H₁₇, -C(O)-C₉H₁₉, -C(O)-C₁₀H₂₁, -C(O)-C₁₁H₂₃, -C(O)-C₁₂H₂₅, y -C(O)-C₁₃H₂₇.
3. La composición para usar según las reivindicaciones 1 o 2, en la que R es un grupo acilo de cadena lineal que es -C(O)-C₉H₁₉.
- 15 4. La composición para usar según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que el monoéster de ácido graso de glicerol está presente en una cantidad de 0,1% a 20% en peso.
5. La composición para usar según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en la que la composición es un barniz para uñas.
6. La composición para usar según la reivindicación 5, en la que la composición es un barniz de uñas y comprende, además, al menos un disolvente volátil y un componente formador de película.
- 20 7. La composición para usar según la reivindicación 6, en la que el al menos un disolvente volátil es una mezcla de acetato etílico y etanol.
8. La composición para usar según las reivindicaciones 6 o 7, en la que el componente formador de película es el éster butílico del copolímero de PVM/MA.
- 25 9. La composición para usar según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en la que la composición es una espuma en aerosol.
10. La composición para usar según la reivindicación 9, en la que la composición es una espuma en aerosol y comprende, además, agua, un componente tensioactivo, y un propelente.
11. La composición para usar según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en la que la composición comprende un segundo agente farmacéuticamente activo, preferiblemente albaconazol.
- 30 12. La composición para usar según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en la que la afección fúngica se selecciona del grupo consistente en tiña del pie, tiña crural, dermatofisis y onicomicosis.
13. La composición para usar según la reivindicación 12, en la que la afección fúngica es onicomicosis.

ES 2 437 395 T3

Ingrediente Activo		1:2	1:4	1:8	1:16	1:32	1:64	1:128	1:256	Organismo
	1000 µg/ml	500 µg/ml	250 µg/ml	125 µg/ml	62,5 µg/ml	31,3 µg/ml	15,6 µg/ml	7,8 µg/ml	3,9 µg/ml	
Ciclopirox	-	-	-	-	-	-	P	P	P	<i>T. rubrum</i>
	-	-	-	-	-	-	P	P	P	<i>T. mentagrophytes</i>
Terbinafina HCl	-	-	-	-	-	-	-	-	-	<i>T. rubrum</i>
	-	-	-	-	-	-	-	-	-	<i>T. mentagrophytes</i>
Nitrato de Econazol	-	-	-	-	-	-	-	-	-	<i>T. rubrum</i>
	-	-	-	-	-	-	-	-	-	<i>T. mentagrophytes</i>
Tioconazol	-	-	-	-	-	-	-	-	P	<i>T. rubrum</i>
	-	-	-	-	-	-	-	P	P	<i>T. mentagrophytes</i>
Ketoconazol	-	-	-	-	-	-	-	P	P	<i>T. rubrum</i>
	-	-	-	-	-	-	P	P	P	<i>T. mentagrophytes</i>
Ácido fusárico	-	-	P	P	P	P	P	P	P	<i>T. rubrum</i>
	-	-	P	P	P	P	P	P	P	<i>T. mentagrophytes</i>
Monocaprina	-	-	-	P	P	P	P	P	P	<i>T. rubrum</i>
	-	-	-	P	P	P	P	P	P	<i>T. mentagrophytes</i>

Figura 1

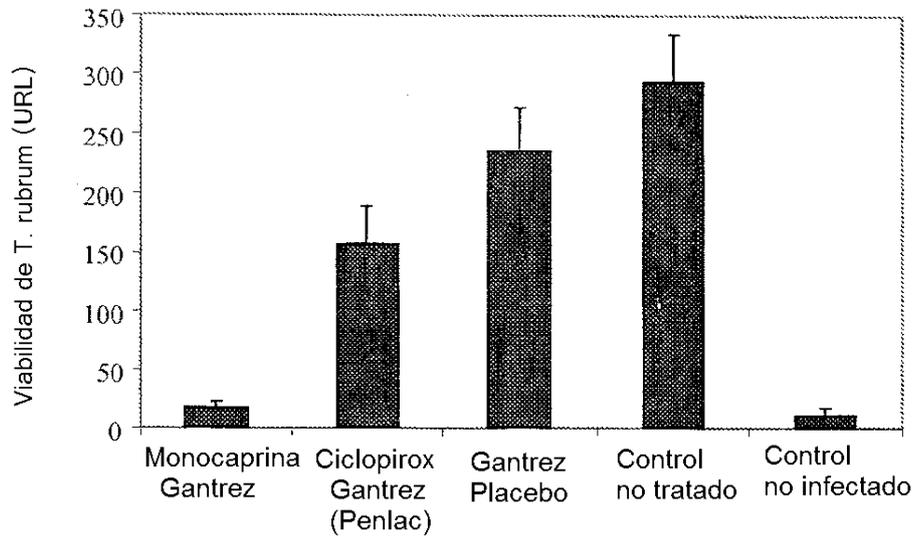


Figura 2