

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 532 133**

51 Int. Cl.:

A61K 47/10 (2006.01)
A61K 47/14 (2006.01)
A61K 47/24 (2006.01)
A61K 31/675 (2006.01)
A61K 31/454 (2006.01)
C07F 9/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.12.2008 E 08868777 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.12.2014 EP 2234621**

54 Título: **Composiciones y métodos para el tratamiento de enfermedades de la uña**

30 Prioridad:

03.01.2008 US 6531

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

24.03.2015

73 Titular/es:

DOW PHARMACEUTICAL SCIENCES, INC.
(100.0%)
1330 REDWOOD WAY
PETALUMA CA 94954-6542, US

72 Inventor/es:

WINCKLE, GARETH y
FIELDSON, GREGORY, T.

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 532 133 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 y métodos para el tratamiento de enfermedades de la uña

5 **Campo de la invención**

La invención pertenece al campo del tratamiento de enfermedades de la uña y del lecho ungueal. En particular, la invención se refiere a métodos para el tratamiento de afecciones tales como la onicomycosis o la psoriasis en las uñas.

10

Antecedentes de la invención

La onicomycosis, una enfermedad fúngica de la uña causada por levaduras, dermatofitos y otros mohos, representa aproximadamente el 50 % de las afecciones ungueales de los seres humanos. En aproximadamente el 80 % de los casos de onicomycosis, la infección afecta a las uñas de los pies, mientras que en el 20 % restante afecta a las manos. Los síntomas de esta enfermedad incluyen láminas ungueales separadas, engrosadas, endurecidas y ásperas.

15

Otra afección corriente de las uñas es la psoriasis ungueal que afecta hasta al 50 % de los pacientes con psoriasis. Entre los síntomas característicos de la psoriasis ungueal cabe incluir los hoyuelos, que se presentan a modo de depresiones puntiformes o irregulares sobre la superficie del cuerpo de la uña; decoloración del lecho ungueal; onicólisis o separación del cuerpo de la uña del lecho ungueal; queratosis subungueal; o anomalías en el cuerpo de la uña. Otras enfermedades o afecciones que afectan a las uñas de los seres humanos y de otros animales incluyen la oniquia, onicocriptosis, onicodistrofia, onicogriposis, onicólisis, onicomadesis, onicofosis, onicoptosis, paroniquia, coiloniquia, hematoma subungueal y laminitis.

20

25

La lámina ungueal es gruesa, dura y densa, y representa una barrera formidable para la penetración de fármacos. Aunque el material de la uña es parecido en varios aspectos a la capa córnea de la piel, la uña se compone, principalmente, de queratina dura, rica en enlaces disulfuro, y es unas 100 veces más gruesa que la capa córnea.

30

Se han propuesto varias terapias tópicas para el tratamiento de las afecciones ungueales, tales como la onicomycosis. Se han descrito lacas, recubrimientos, brillos, esmaltes y barnices de uñas. Bohn, Patente Estadounidense n.º. 4.957.730, describe un barniz de uñas que contiene una sustancia formadora de película insoluble en agua y un compuesto antimicótico. Ferro, Patente Estadounidense n.º. 5.120.530, describe un barniz para uñas antimicótico que contiene amorolfina en un copolímero acrílico de amonio cuaternario. El formador de película insoluble en agua es un copolimerizado de ésteres de ácido acrílico y ésteres de ácido metacrílico que tiene un bajo contenido de grupos amonio cuaternario. Bohn, Patente Estadounidense n.º. 5.264.206, describe una laca de uñas con actividad antimicótica, que contiene un agente antimicótico y formadores de película insoluble en agua que incluyen acetato de polivinilo, un copolímero de acetato de polivinilo y ácido acrílico, copolímeros de acetato de vinilo y ácido crotonico. Wohlrab, Patente Estadounidense n.º. 5.346.692, describe una laca de uñas para el tratamiento de la onicomycosis compuesta por un agente formador de película, una sustancia antimicóticamente activa y urea, con la cual, al aplicar la laca, el agente antimicótico y la urea se liberan de la laca. Una formulación preferente contiene derivados de celulosa como formador de película, clotrimazol como agente antimicótico, ftalato de dibutilo como plastificante, y una mezcla de acetona y etanol como disolvente. Nimni, Patente Estadounidense n.º. 5.487.776, describe una composición de una laca de uñas que forma una película permeable al agua que contiene griseofulvina cuando el sistema disolvente orgánico se evapora, en donde una porción de la griseofulvina está en solución y una porción de la griseofulvina se encuentra presente a modo de suspensión coloidal. Chaudhuri, Patente Estadounidense n.º. 6.143.794, describe una formulación tópica para el tratamiento de infecciones fúngicas de las uñas que incluye un antifúngico, disolvente, un agente gelificante, un agente fomentador de la adhesión, un agente fomentador de película, un tensioactivo y, opcionalmente, un agente queratolítico. El agente fomentador de la adhesión era un poliuretano con grupos terminales hidroxílicos tal como poliolprepolímero-2. En todas estas patentes y publicaciones se describen productos que cuando se aplican a la uña forman un revestimiento o película sustancial sobre la uña que contienen un fármaco y cuyo fármaco penetra en la uña. Ninguno de estos métodos ha demostrado resultar sistemáticamente eficaz en el tratamiento de afecciones de las uñas, tales como la onicomycosis.

35

40

45

50

55

Se han descrito varias terapias tópicas en las que se utilizan los compuestos químicos presentados para mejorar la penetración a través de la uña. Knowles, Patente Estadounidense n.º. 5.652.256, describe el uso de acetato de metilo como compuesto mejorador de la penetración en combinación con naftifina o sulconazol y naftifina como gel tópico para el tratamiento fúngico de las uñas. Sorenson, Patente Estadounidense n.º. 5.972.317, desvela que una enzima proteolítica como la papaína, administrada mediante torundas empapadas con la solución enzimática, produce una uña más permeable. Sun, Patente Estadounidense n.º. 6.231.875, describe composiciones aciduladas de antifúngicos para mejorar el transporte a través de las uñas y la

60

65

piel. Reeves, Patente Estadounidense n°. 6.391.879, describe la combinación de un agente antifúngico disuelto en una mezcla anhidra de poliglicol y DMSO. Aunque se informó de que estas y otras formulaciones de penetración mejorada aumentaban la penetración a través de la uña, no han demostrado resultar clínicamente efectivas bajo condiciones de tratamiento de la uña, tales como la onicomicosis.

5 Dada la dificultad de obtener concentraciones de medicación clínicamente efectivas para el lecho ungueal por aplicación tópica de una composición farmacéutica en la uña afectada, las afecciones ungueales, tales como la onicomicosis, normalmente se tratan con medicaciones sistémicas o con medicaciones tópicas tras la extracción de la uña. El tratamiento sistémico de la onicomicosis y de otras afecciones ungueales no suelen resultar satisfactorios ya que la terapia debe continuarse durante largos períodos de tiempo, normalmente muchas semanas o meses, y la medicación tiene efectos en tejidos distintos a la uña afectada. Compuestos antifúngicos, como el miconazol y el ketoconazol, han demostrado resultar efectivos en el tratamiento tópico de la onicomicosis tras la extracción de la uña. No obstante, está claro que la extracción de la uña es una medida que la mayoría de las personas que padecen onicomicosis preferirían evitar en caso de existir un método terapéutico eficaz menos drástico.

20 Pitre, Publicación de Patente Estadounidense n°. 2007/0041910, presentada como Solicitud de Patente Estadounidense n°. 11/432,410; y Mallard, Publicación de Patente Estadounidense n°. 2006/0147383, presentada como Solicitud de Patente Estadounidense n°. 11/315,259, revelan que la aplicación de una composición farmacéutica que contiene un excipiente, una silicona volátil, y una fase oleosa no volátil, proporciona una penetración mejorada de un compuesto farmacéuticamente activo tras su aplicación tópica en la piel o en la membrana mucosa. Esta penetración mejorada se obtiene sin el uso de glicoles, como propilenglicol, que se sabe que aumentan la penetración de los compuestos farmacéuticos en la piel pero también se sabe que irritan la piel. Las formulaciones de Pitre y Mallard contienen al menos un 25% p/p de una silicona volátil y, si se formulan con un excipiente alcohólico, contienen al menos un 15% de alcohol. Todas las composiciones alcohólicas divulgadas por Pitre y Mallard contienen más de un 50 % de silicona volátil y la concentración de la silicona volátil es al menos el doble que la concentración de alcohol en la composición.

30 Ni Pitre ni Mallard divulgaron o sugirieron el uso de tales composiciones para el tratamiento de enfermedades de la uña, como la onicomicosis. Además, se han realizado estudios, incluyendo estudios realizados en los laboratorios de los presentes inventores, que demuestran que la capacidad de penetración de un agente activo de una composición en la piel no puede correlacionarse con la capacidad de penetración del agente activo de la composición en o a través de la uña.

35 Sigue existiendo una necesidad importante de que exista una composición farmacéutica que proporcione una penetración mejorada de un agente farmacéutico contenido dentro de la composición en y a través de una uña intacta. Dicha composición sería valiosa para el tratamiento tópico de afecciones que afectan a la uña o al lecho ungueal, como la onicomicosis.

40 **Breve descripción de los dibujos**

La Figura 1 es un gráfico en el que se muestra la penetración in vitro de KP-103 a través de la piel a partir de una formulación de la invención y de tres formulaciones del estado de la técnica.

45 La Figura 2 es un gráfico en el que se muestra la penetración in vitro de KP-103 a través del tejido ungueal a partir de una formulación de la invención y de tres formulaciones previas al estado de la técnica.

DESCRIPCIÓN

50 La invención se define en las reivindicaciones. Se ha descubierto inesperadamente que una composición farmacéutica que contiene un ingrediente farmacéutico activo (IFA), un disolvente, denominado en el presente documento el "excipiente" o el "excipiente volátil", un agente humectante que puede ser o no el mismo compuesto que el excipiente, y un disolvente no volátil que posee una miscibilidad en agua limitada, proporciona una mejor penetración del IFA en y a través de una la intacta. Preferentemente, la composición de la invención no contiene compuestos poliméricos formadores de película. Se concibe que dichas composiciones pueden ser utilizadas para administrar un IFA con objeto de tratar afecciones médicas que afectan a la uña y/o al lecho ungueal subyacente.

60 En una realización, la invención es una composición farmacéutica para el tratamiento de afecciones de la uña o del lecho ungueal. La composición farmacéutica de la invención contiene un excipiente volátil y/o penetrante, un disolvente no volátil disuelto, suspendido, dispersado o emulsionado dentro del excipiente, un IFA soluble en el disolvente no volátil y/o una mezcla del excipiente y el disolvente no volátil y es opcionalmente soluble en el excipiente, y un agente humectante, que puede ser o no el propio excipiente

En otra realización, la invención es una formulación farmacéutica para la administración de un IFA en la uña o en el lecho ungueal con objeto de tratar afecciones en esta área. Según esta realización, la formulación contiene un excipiente volátil y/o penetrante, un disolvente no volátil disuelto, suspendido, dispersado o emulsionado dentro del excipiente, y un agente humectante, que puede ser o no el propio excipiente. El IFA a utilizar con la formulación de la invención es uno soluble en el disolvente no volátil y/o la mezcla del excipiente y el disolvente no volátil y es opcionalmente soluble solo en el excipiente.

En otra realización, la invención es una composición para su uso en el método de tratar una afección de la uña o del lecho ungueal. Según esta realización de la invención, una composición farmacéutica que contiene un excipiente volátil y/o penetrante, un disolvente no volátil disuelto, suspendido, dispersado o emulsionado dentro del excipiente, un IFA soluble en el disolvente no volátil y/o una mezcla del excipiente y el disolvente no volátil y es opcionalmente soluble solo en el excipiente, y un agente humectante, que puede ser o no ser el propio excipiente, se aplica de forma tópica en la superficie de la uña afectada en cantidad y tiempo suficientes para mejorar los síntomas de la afección.

Tal como se utiliza en el presente documento, el término "volátil", cuando se refiere al excipiente, significa que el excipiente es un compuesto que se evapora de la superficie de la uña cuando se aplica. Los excipientes volátiles son compuestos que tienen una presión de vapor mensurable y, preferentemente, son compuestos que tienen una presión de vapor superior a 100 Pa a temperatura ambiente. Ejemplos de excipientes volátiles incluyen: acetona, 2-amino-2-metil-1-propanol, 1,2-butanodiol, 1,4-butanodiol, 2-butanol, ciclometicona-4, ciclometicona-5, ciclometicona-6, etanol, acetato de etilo, n-heptano, isobutanol, alcohol isopropílico, 1-propanol y 2-propanol.

Tal como se utiliza en el presente documento, el término "penetrante", cuando se refiere al excipiente, significa que el excipiente es un compuesto que penetra rápidamente en la uña cuando se aplica en la superficie de la misma de modo que, pasados 10 minutos tras la aplicación de una capa fina del excipiente sobre la superficie de la uña, no queda más de un 10 % de la cantidad aplicada sobre la superficie de la uña. Así, el término "penetrante" incluye excipientes tanto volátiles como no volátiles.

Ejemplos de composiciones farmacéuticas que pueden ser utilizadas en el método de la presente invención se presentan en Pitre, Solicitud de Patente Estadounidense nº. 11/432,410; y en Mallard, Solicitud de Patente Estadounidense nº. 11/315,259. Según la presente invención, las composiciones farmacéuticas de Pitre y Mallard que pueden ser utilizadas para el tratamiento de afecciones médicas de la uña conforme a la presente invención pueden contener Vitamina D como IFA tal como se presenta en Pitre o clobetasol tal como se presenta en Mallard, o puede contener otros IFA en lugar de, o además de, estos IFA, tal como se presenta en el presente documento.

El IFA de la composición de la invención es uno que es útil en el tratamiento de una afección de la uña o del lecho ungueal. El IFA es soluble en el disolvente de la composición y/o en la combinación del disolvente y el excipiente de la composición. Ejemplos de IFA adecuados incluyen agentes antiinflamatorios, agentes antimicrobianos tales como antibióticos y agentes antifúngicos, agentes anestésicos, agentes esteroideos, vitaminas y derivados de las mismas, fármacos antipsoriásicos y agentes analgésicos.

En una realización preferente, el IFA de la composición de la invención es un compuesto químico antifúngico, especialmente aquellos que resultan efectivos en el tratamiento de la onicomicosis. Ejemplos de agentes antifúngicos adecuados incluyen agentes antimicóticos polienos tales como natamicina, rimocidina, filipina, nistatina, y anfotericina B; compuestos imidazoles tales como miconazol, ketoconazol, clotrimazol, econazol, bifonazol, butoconazol, fenticonazol, isoconazol, oxiconazol, sertaconazol, sulconazol y tioconazol; compuestos triazoles tales como fluconazol, itraconazol, ravuconazol, posaconazol, voriconazol, (2R,3R)-2-(2,4-difluorofenil)-3-(4-metilenpiperidin-1-il)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol (denominado en el presente documento "KP-103") y terconazol; compuestos alilaminas tales como terbinafina, amorolfina, naftifina y butenafina; compuestos equinocandinas tales como anidulafungina, caspofungina y micafungina; y otros fármacos antifúngicos tales como ciclopirox, flucitosina, griseofulvina, violeta de genciana, haloprogina, tolnaftato y ácido undecilénico. Cualquier compuesto antifúngico adecuado para su uso farmacéutico en seres humanos y mamíferos, y especialmente aquellos activos in vitro contra *Candida albicans*, *Trichophyton rubrum* o *Trichophyton mentagrophytes*, es adecuado para el IFA de la invención. Especialmente preferentes son los IFA antifúngicos que poseen una afinidad de unión a la queratina relativamente baja, tales como los compuestos triazoles como el KP-103.

Otros IFA adecuados para la composición de la invención incluyen aquellos que resultan efectivos en el tratamiento de enfermedades y afecciones de las uñas distintos de la onicomicosis, especialmente aquellas enfermedades y afecciones que afectan a los tejidos profundos respecto a la superficie externa de la uña, tales como la porción interna de la uña, la superficie profunda de la uña adyacente al lecho ungueal y el lecho ungueal. Tales enfermedades y afecciones pueden incluir oniquia, onicocriptosis, onicodistrofia, onicogriposis, onicólisis, onicomadesis, onicofosis, onicoptosis, paroniquia, coiloniquia, hematoma subungueal y laminitis.

El excipiente de la composición de la invención es un excipiente farmacéuticamente aceptable en el cual pueden disolverse, suspenderse, dispersarse o emulsionarse los constituyentes de la composición de la invención. Todos los constituyentes de la composición pueden encontrarse dentro de una sola fase en el excipiente. Por ejemplo, el IFA, el agente humectante y la fase no volátil pueden disolverse en el excipiente. Alternativamente, los constituyentes pueden ocupar fases separadas dentro del vehículo. Por ejemplo, el IFA puede disolverse en el excipiente y el resto de los constituyentes se pueden suspender, dispersar o emulsionar en el disolvente. En otro ejemplo, el IFA se puede disolver en el disolvente que se encuentra suspendido, dispersado o emulsionado en los excipientes y el resto de los constituyentes se pueden disolver bien en el excipiente o bien en el disolvente. Preferentemente, aunque no necesariamente, el IFA, el agente humectante y la fase no volátil son todos miscibles en el vehículo.

Ejemplos de excipientes adecuados incluyen uno o más de entre agua, alcoholes, polioles, éteres, ésteres, aldehídos, cetonas, ácidos grasos, alcoholes grasos y ésteres grasos. Ejemplos específicos de excipientes adecuados incluyen etanol; 3-propanodiol; 1,2-butanodiol; 1,2,3-propanotriol; 1,3-butanodiol; 1,4-butanodiol; alcohol isopropílico; y 2-amino-2-metil-1-propanol. En una realización preferente, el excipiente es un alcohol, y mejor aún un alcohol alifático inferior lineal o ramificado, tal como metanol, etanol, propanol o isopropanol.

El agente humectante de la composición de la invención es un compuesto químico que reduce la tensión superficial de las composiciones líquidas y no forma viscosidad. El agente humectante puede ser un tensioactivo que puede ser aniónico, catiónico o no iónico.

Preferentemente, el agente humectante es una silicona volátil. Tales siliconas volátiles incluyen compuestos poliorganosiloxanos lineales o cíclicos de fórmula $[R_1SiOR_2]_n$ en donde $n = 6$ o inferior y R_1 y R_2 son grupos alquilo que pueden ser iguales o diferentes, y cuyo compuesto tiene una presión de vapor mensurable bajo condiciones ambientales. Preferentemente, $n =$ de 3 a 6, y mejor aún $n = 4$ ó 5. Preferentemente, R_1 y $R_2 =$ metilo.

Ejemplos de siliconas volátiles cíclicas incluyen polidimetilciclosiloxanos, generalmente conocidos como ciclometiconas. Ejemplos particulares de siliconas volátiles cíclicas incluyen ciclopentasiloxano, ciclotetrasiloxano, decilmetilciclopentasiloxano y octilmetilciclotetrasiloxano. Ejemplos de siliconas volátiles lineales incluyen polisiloxanos lineales. Ejemplos particulares de siliconas volátiles lineales incluyen hexametildisiloxano, octametiltrisiloxano y dimeticonas.

En una realización particular de la invención, un solo compuesto forma tanto el excipiente como el agente humectante de la composición. Por ejemplo, el excipiente puede ser una silicona volátil. En esta situación, la silicona volátil también puede ser el agente humectante de la composición. En el caso en el que el agente humectante también actúa como excipiente, la concentración del agente humectante en la composición es lo suficientemente alta para funcionar como excipiente en el que se disuelven, suspenden, dispersan o emulsionan el resto de los componentes de la composición.

El disolvente no volátil de la composición es un disolvente no acuoso que puede ser o no ser soluble o miscible en el excipiente de la composición. El IFA de la composición es preferentemente, aunque no necesariamente, soluble en el disolvente no volátil. En una realización preferente, en la que el IFA es hidrófilo, el disolvente no volátil es una molécula polar o semipolar. En otra realización preferente en la que el IFA es hidrófobo, el disolvente no volátil es no polar.

Disolventes no volátiles adecuados para fármacos hidrófobos se presentan en Pitre, Solicitud de Patente Estadounidense n.º. 11/432.410, en los párrafos del 0069 al 0082. Por ejemplo, el disolvente no volátil puede ser un éster de la fórmula RCOBOR', en donde R y R' pueden ser idénticos o diferentes y cada R y R' representa una cadena lineal o ramificada de un radical alquilo, alquenilo, alcoxycarbonilalquilo o alcoxycarboniloxialquilo que tiene de 1 a 25 átomos de carbono, preferentemente de 4 a 20 átomos de carbono. El disolvente no volátil puede ser un éster glicérico de un ácido graso, tal como ésteres grasos de ácidos grasos naturales o triglicéridos de origen animal o vegetal. El disolvente no volátil puede ser un glicérido de ácidos grasos, incluyendo ésteres glicéricos sintéticos o semisintéticos, tales como mono-, di- o triglicéridos de ácidos grasos que son aceites o grasas. El disolvente no volátil puede ser un hidrocarburo no volátil, tal como parafinas, isoparafinas y aceite mineral. El disolvente no volátil puede ser un éster Guerbet. El disolvente no volátil puede ser una silicona no volátil, siempre y cuando la presencia de la silicona no volátil en la composición no resulte en la formación de una película polimérica dura tras la aplicación de la composición sobre una uña. Incluidos dentro de tales siliconas no formadoras de película se encuentran los compuestos poliorganosiloxanos de fórmula $[R_1SiOR_2]_n$, en donde $n > 6$ y R_1 y R_2 son grupos alquilo que pueden ser iguales o diferentes, y cuyo compuesto puede tener o no tener una presión de vapor mensurable bajo condiciones ambientales.

Otros ejemplos de disolventes no volátiles adecuados para fármacos hidrófobos, además de los presentados en Pitre, incluyen esqualeno, sebacato de dibutilo, laurato de isopropilo, miristato de isopropilo, palmitato de isopropilo, estearato de isopropilo, alcohol miristílico, alcohol oleílico, ácido oleico, lactato de laurilo, lactato de miristilo, lactatos

5 mixtos de alquilo C12-15, adipato de diisopropilo, octildodecanol, ácido caproico, ácido caprílico, ácido caprílico, benzoato de laurilo, benzoato de miristilo, benzoatos mixtos de alquilo C12-15, benzoato de bencilo, neopentanoato de tridecilo, espermaceti, vaselina y alfa-terpineol. Ejemplos de disolventes no volátiles adecuados para fármacos hidrófilos incluyen éter monoetílico de dietilenglicol, n-metilpirrolidona, dimetilsulfóxido, lactato de etilo, hexilenglicol, glicerol, alcohol bencílico y triacetato de glicerol.

10 La composición de la invención puede contener componentes opcionales adicionales, tales como agentes humectantes, conservantes, estabilizadores, lubricantes, humectantes, reguladores de la humedad, agentes espumantes, aglutinantes, reguladores del pH, modificadores de la presión osmótica, emulsionantes, antioxidantes, colores, fragancias o enmascaradores de olores. Si se desea, la composición también puede contener modificadores adicionales para uñas o potenciadores de la penetración, tales como urea, propilenglicol, laurilsulfato sódico y ácido glicólico.

15 La composición está pensada para permanecer en estado líquido o semisólido tras su aplicación en la uña y no forme una laca, capa o película dura sobre la uña tras su aplicación, lo cual ocurre por un proceso de fusión con el disolvente tras la evaporación de un disolvente volátil que deja detrás un residuo sólido que forma una laca, capa o película. Por lo tanto, es preferente que los componentes de la composición sean miscibles en la composición y que también sean miscibles en la composición "secundaria" que permanece una vez que el excipiente volátil se haya evaporado o haya penetrado en la uña. También es adecuado que los componentes de la composición, aparte del excipiente, sean suspendibles, dispersables o emulsificables en la composición secundaria, como en el disolvente no volátil.

20 La composición de la invención puede prepararse de diversas formas diferentes tales como pomadas, cremas, leches, bálsamos, torundas impregnadas, soluciones, tinturas, linimentos, líquidos, pulverizadores, espumas, suspensiones, lociones o parches. La composición puede formularse de modo que permita la liberación inmediata o controlada del IFA de la composición.

25 La concentración de los distintos componentes esenciales y opcionales de la composición de la invención variará en función de los componentes particulares presentes en la composición, la forma de la composición, la enfermedad o afección particular a tratar con la composición, y si la formulación es para la liberación inmediata o controlada.

30 El IFA de la composición está a una concentración efectiva para tratar una afección o enfermedad de la uña o del lecho ungueal. Normalmente, la concentración del IFA será de entre un 0,0001 y un 30 % o superior en peso de la composición.

35 La concentración del agente humectante en la composición puede variar en función de varios factores, incluyendo la identidad del agente humectante y si el agente humectante también es el excipiente de la composición. Generalmente, la concentración del agente humectante, tal como una silicona volátil, será de entre un 0,001 % y un 95 % en peso de la composición. Preferentemente, la concentración del agente humectante es de entre un 5 % y un 80 %, mejor aún de entre un 7 % y un 60 %, y mejor aún todavía de entre un 10 % y un 40 % p/p de la composición. En una realización especialmente preferente, la concentración de agente humectante en la composición es de entre un 10 % y un 15 % p/p. En el caso en que el agente humectante no actúa como excipiente de la composición, la concentración de agente humectante en la composición normalmente irá hacia el extremo inferior del rango de concentración antedicho, como entre un 0,001 % y un 10 %.

40 La concentración del disolvente no volátil constituirá entre un 5 y un 90 % p/p de la composición. Generalmente, en el caso de las formas menos viscosas de las composiciones, habrá presentes menores concentraciones de fase no volátil y en el de formas más viscosas se utilizarán mayores concentraciones de la fase no volátil. Además, las pomadas y otras composiciones a base de aceite predominantemente, tienden a tener una mayor concentración de fase o componentes no volátiles que las composiciones a modo de pulverizadores, geles y lociones y, por lo tanto, tendrán una mayor concentración de disolventes no volátiles. Las concentraciones típicas de disolvente no volátil se encuentran entre un 10 y un 80 %, siendo las concentraciones preferentes de entre un 12 y un 60 %, y las concentraciones más preferentes entre un 15 y un 50 % p/p.

45 La concentración del excipiente será aquella suficiente para disolver, suspender, dispersar o emulsionar el resto de los componentes de la composición. En muchos casos, si bien no en todos, la concentración del excipiente será mayor que la cualquier otro constituyente de la composición. En algunos casos, la concentración del excipiente será mayor que la concentración combinada del resto de los constituyentes de la composición. En una realización preferente en la que el excipiente es un alcohol, la composición contendrá al menos un 10 % de alcohol, y con mayor frecuencia al menos un 15 % alcohol y con más frecuencia todavía al menos un 25 % de alcohol. La concentración de alcohol en la composición puede ser tan alta como un 80 %, o

mayor. En una realización preferente, la concentración de alcohol es de al menos un 50 % p/p de la composición.

5 En una realización especialmente preferente de la invención, la composición de la invención es una composición alcohólica que contiene una silicona volátil. En una primera realización preferente, la relación de alcohol a silicona volátil según el % p/p de la composición es de al menos 2:3, preferentemente al menos 1:1, y mejor aún al menos 2:1, y mucho mejor todavía de al menos 3:1. En una segunda realización preferente, la concentración de la silicona volátil en la composición es inferior a un 25 % p/p. En una tercera realización preferente, la concentración del alcohol en la composición es de al menos un 40 %, mejor aún de al menos un 45 %, y mejor aún todavía de al menos un 50 % p/p. La composición de la invención, según esta realización de la invención, puede ser tal que abarque una, dos o las tres realizaciones arriba descritas. Se ha determinado que, cuando se aplica a la superficie de una uña, la composición alcohólica de la invención que contiene una silicona volátil proporciona un alto grado de penetración de un IFA contenido en la misma en la uña.

15 Aunque las composiciones de la invención pueden ser utilizadas para tratar distintas enfermedades y afecciones de la piel o de las mucosas, su uso más ventajoso es para tratar afecciones relacionadas con las uñas de las manos o de los pies. Las composiciones y los métodos de la invención proporcionan una mayor penetración del IFA presente en la composición en y a través de la uña y hasta el lecho ungueal. Las composiciones de la invención pueden utilizarse de manera efectiva para el tratamiento de enfermedades y afecciones de seres humanos o de otros animales como gatos, perros, caballos, ganado bovino, ovejas, cabras, cerdos y aves. En pacientes humanos y veterinarios, pueden utilizarse las composiciones de la invención, dependiendo del animal particular que se esté tratando, para tratar afecciones relacionadas con las uñas, pezuñas, cuernos o picos.

25 Las composiciones de la invención son especialmente adecuadas para el tratamiento de onicomosis y de otros afecciones de la uña y del lecho ungueal. La composición se aplica de manera tópica sobre la superficie de la uña y el tejido circundante utilizando cualquier medio con el que pueda aplicarse la composición. El método de aplicación puede variar en función del estado físico de la composición, ya sea en forma líquida, semisólida o sólida, y de la viscosidad de la composición si se trata de un líquido. Así, por ejemplo, la composición se puede frotar, pintar, aplicar dando toquecitos, empapar, pulverizar, aplicar con una toallita, extender o verter sobre la uña afectada y los tejidos circundantes, o utilizar para dejar en remojo. La frecuencia del tratamiento y la duración de la terapia variarán en función de diversos factores, incluyendo la afección que se esté tratando, la identidad y concentración del IFA en la composición, y los constituyentes de la composición distintos del IFA. Típicamente, la frecuencia del tratamiento será de entre dos veces al día a una vez a la semana y, preferentemente, una vez al día.

Para ilustrar aún más la invención, se incluyen los ejemplos siguientes. Debe entenderse que estos ejemplos se ofrecen con fines ilustrativos y no deben considerarse como limitativos del alcance de la invención.

40 **Ejemplo 1 – Estudio de penetración en la piel**

Se analizaron cuatro formulaciones diferentes para determinar la penetrabilidad de un IFA en la piel. Cada una de las formulaciones contenía un 5,00 % p/p de un compuesto de un IFA antifúngico de triazol, el KP-103. Las composiciones de las cuatro formulaciones se muestran en la Tabla 1. Todas las concentraciones de los componentes de las formulaciones se indican en % p/p.

Formulación nº	078	080	082	107
KP-103	5,00	5,00	5,00	5,00
alcohol	19,35	20,00	59,998	---
triacetina	15,00	---	---	---
glicerina	35,00	24,998	---	---
1,3-butilenglicol	25,00	---	---	---
carbómero 980	0,50	---	---	---
diisopropanolamina	0,10	---	---	---
Vitamina E	0,05	0,002	0,002	0,05
propilenglicol	---	50,00	---	---
ciclometicona	---	---	13,00	---

adipato de diisopropilo	---	---	12,00	8,20
lactato de miristilo	---	---	10,00	---
miristato de isopropilo	---	---	---	5,48
vaselina blanca	---	---	---	51,27
urea	---	---	---	30,00

Tabla 1

5 En cada una de las formulaciones de la Tabla 1 se añadieron cantidades trazadoras de KP-103 radio etiquetado a 0,90 $\mu\text{Ci}/\text{dosis}$. Se aplicó una sola dosis clínicamente pertinente (5 mg/cm²) a la piel dermatomada de un ser humano, obtenida de un donante tras cirugía electiva.

10 Se evaluó la absorción percutánea montando el tejido dermatomado en celdas de difusión de flujo a través de Bronaugh a 32 °C. De cada formulación se realizaron seis réplicas.

15 Se bombeó de manera continua un fluido receptor nuevo, PBS que contenía un 0,1 % p/v de azida de sodio y un 1,5 % de Oleth-20, por debajo de la piel a un caudal nominal de 1 ml/hr y se recogió a intervalos de 6 horas. Tras 24 horas de exposición, se retiró la formulación residual que quedaba sobre la superficie de la piel aplicando repetidamente unas tiras de cinta adhesiva (5 tiras/celda). Posteriormente, la epidermis se separó físicamente de la dermis mediante un suave despellejado. Se determinó la cantidad de radioactividad presente en las muestras de tiras de cinta, epidermis, dermis y fluido receptor mediante recuento por escintilación líquida. Los resultados de la cantidad calculada de IFA recogido en el receptor de cada una de las formulaciones de la Tabla 1 se muestran en la Figura 1.

20 Como muestra la Figura 1, las Formulaciones 080 y 107 demostraron una penetración en la piel considerablemente mayor que la de las Formulaciones 078 y 082. La Formulación 080 contiene propilenglicol, un potenciador conocido de penetración dérmica, y mostró una mayor penetración a través de la piel que el resto de las formulaciones. La Formulación 107 contiene urea, un potenciador conocido de penetración dérmica, y presentó la segunda penetración en la piel más alta de las cuatro formulaciones analizadas. La Formulación 082 es una formulación conforme a la presente invención y presentó la menor penetración dérmica de las formulaciones analizadas. La Formulación 078 es una composición que no se encuentra dentro del ámbito de la invención y presenta una penetración ligeramente mayor en y a través de la piel que la de la Formulación 082. De las cuatro formulaciones, la formulación con el nivel más bajo de penetración en la piel fue la formulación 082, la única formulación de las cuatro que es una composición de la invención.

30 Ejemplo 2 – Estudio de penetración en la uña

35 Se analizaron las Formulaciones 078, 080, 082 y 107 del Ejemplo 1 para determinar la penetración del IFA de la formulación en y a través de las láminas ungueales. En cada una de las formulaciones de la Tabla 1 se añadieron cantidades trazadoras de KP-103 radio etiquetado a 0,90 $\mu\text{Ci}/\text{dosis}$. Se siguió un protocolo clínicamente pertinente que implicaba la dosificación de 10 $\mu\text{L}/\text{cm}^2$ al día durante 14 días sobre láminas ungueales humanas de los dedos de las manos, que se obtuvieron de múltiples donantes.

40 La penetración en la uña se evaluó montando las láminas ungueales de los dedos de las manos en celdas de difusión personalizadas. Se realizaron cinco réplicas para cada formulación. Como receptor se utilizó una pequeña torunda de algodón humedecida con 0,1 mL de una solución salina normal. Cada día del estudio se lavó la superficie de la uña y se aplicaron 10 μL de formulación a la superficie. Cada dos días se cambió la torunda de algodón receptora. Tras catorce días de exposición, la lámina ungueal se seccionó en tres secciones, una sección dorsal central (superior), una sección ventral central (inferior) y el material periférico restante. Se determinó la cantidad de radioactividad en los lavados diarios de la superficie, en las torundas de algodón receptora, la uña dorsal, la uña ventral y la uña periférica mediante un recuento por escintilación líquida.

50 Los resultados se muestran en la Figura 2. Tal como se muestra en la Figura 2, la formulación de la invención, la Formulación 082, proporcionó una penetración a través de la uña y en la torunda de algodón receptora saturada 6 veces mayor que el resto de las formulaciones, calculado como un porcentaje de la dosis aplicada. Se esperaba que la penetración de las Formulaciones 080 y 107 fuera la más alta a través de la uña ya que habían presentado una penetración considerablemente mayor a través de la piel. No obstante, la penetración del IFA de las Formulaciones 080 y 107 fue, de hecho, menor que la de las otras formulaciones aún cuando estas Formulaciones 080 y 107 contenían potenciadores dérmicos bien conocidos. Este estudio

establece que la penetración del IFA de una formulación a través de la piel no permite predecir la penetración del IFA de la formulación a través del tejido ungueal. Este estudio también establece la capacidad insospechada de una formulación preferente de la invención, la Formulación 082, de aumentar la penetración del IFA presente en la formulación a través del tejido ungueal.

5

Ejemplo 3 – Evaluación clínica en un modelo animal de onicomicosis

Se evaluó la eficacia de una formulación de la invención, la Formulación 087, que contiene un 3,00% p/p de un IFA antifúngico de triazol, el API, KP-103, en un modelo animal de onicomicosis y, en dos estudios separados se comparó con la de varios productos comerciales destinados al tratamiento de la onicomicosis. La composición de la Formulación 087 se muestra en la Tabla 2.

10

FORMULACIÓN 087	
Componente	Concentración (% p/p)
KP-103	3,00
Alcohol	60,00
Vitamina E	0,002
Ciclometicona	13,00
Adipato de diisopropilo	10,00
Lactato de miristilo	13,998

Tabla 2

15

Para analizar la eficacia de la Formulación 087 y los productos comparados, se indujo una onicomicosis en cobayas Hartley de seis semanas. Cada una de las Formulaciones 087 y los productos comparados se analizó en cinco animales. Se inocularon doscientos (200) µL de una suspensión de *Trichophyton mentagrophytes* SM-110 (1×10^8 artrosporas/mL) en la piel plantar e interdigital de las patas traseras y, a continuación, se vendaron los pies en su totalidad. La venda se retiró a los 28 días de la inoculación fúngica. Se aplicaron tratamientos de ensayo durante 30 días, empezando el día 60 tras la infección.

20

Se retiraron las uñas infectadas de los pies 7 días después del tratamiento final y se desmenuzaron con tijeras. Las uñas se coloraron en un homogeneizador de vidrio y se añadió una PBS (solución tampón de fosfato) que contenía un 0,25 % de tripsina pancreática porcina a una velocidad de 1 mL/50 mg en peso de uña humedecida y la uña se homogeneizó. Se dejó reposar el homogenado a 37 °C durante 1 hora. Se extendieron cien microlitros del homogenado de la uña o su dilución sobre un medio de agar GPLP que contenía antibióticos y se cultivaron a 30 °C durante 7 días. Tras el cultivo, se contaron las colonias fúngicas que aparecieron sobre el medio y se calculó el número de unidades formadoras de colonias (CFU) de hongos en las uñas. La muestra de uñas se consideró negativa al cultivo cuando no apareció ninguna colonia fúngica sobre la placa.

25

30

En el Estudio 1, la eficacia de la Formulación 087, aplicada a las uñas a 30 µL/pie una vez al día durante 30 días, se comparó con animales de control no tratados y con un 5 % de Laca de amorolfina (Loceryl®) aplicada a las uñas en una cantidad de 30 µL/pie una vez a la semana durante 30 días. En el Estudio 2, se aplicaron a las uñas un 1 % de gel de naftifina (Naftin®) y un 8 % de laca ciclopirox (Penlac®), en una cantidad de 30 µL/pie una vez al día durante 30 días, y se compararon con las de animales de control sin tratar. Los resultados del Estudio 1 y del Estudio 2 se muestran en la Tabla 3.

35

Tratamiento	Promedio de CFU en uñas/pie tras el tratamiento (Registro 10)	Nº. de pies con uñas negativas al cultivo/nº. total de pies (%) tras el tratamiento
Estudio 1		

Control (sin tratamiento)	29512 (4.47 ± 0.37)	N/A
5 % de Laca de amorolfina (Loceryl [®])	2398 (3.38 ± 0.87)	0/10 (0%)
Formulación 087	63 (1,80 ± 0,53)	6/10 (60 %)
Estudio 2		
Control (sin tratamiento)	10964 (4,04 ± 0,69)	N/A
1 % de Laca de ciclopirox (Penlac [®])	214 (2,33 ± 1,10)	1/10 (10 %)
1 % de Gel de naftifina (Naftin [®])	501 (2,70 ± 1,45)	1/10 (10 %)

Tabla 3

5 Los datos de la Tabla 3 establecen que la formulación de la invención resultó más eficaz para el tratamiento de la onicomicosis en un modelo animal de enfermedad humana que lo que resultaron varias terapias actualmente disponibles para la onicomicosis. Con la Formulación 087 de la invención, el 60% de las uñas infectadas fueron negativas al cultivo tras el tratamiento. Con las composiciones del estado de la técnica, el 10% o menos de las uñas infectadas fueron negativas al cultivo tras el tratamiento.

10 **Ejemplo 4 – Evaluación clínica en un tratamiento humano**

15 A un adulto humano macho aquejado de onicomicosis en la uña del pulgar izquierdo del dedo del pie se le trató a diario con la aplicación tópica de un 10 % de una formulación tópica de la invención con que contiene KP-103. Los componentes adicionales del 10 % de formulación tópica eran alcohol, vitamina E, ciclometicona de hidroxitoluenobutilado, alcohol diisopropílico y lactatos de alquilo C12-15. La involucración de las uñas al inicio del tratamiento fue de un 80 % con onicólisis (separación de la lámina ungueal del lecho ungueal) y un engrosamiento del área subungueal. Tras seis meses de tratamiento, la porción proximal enferma de la uña había crecido más allá del extremo distal de la lámina ungueal (hiponiquio) y, posteriormente, se desprendió. No hubo ninguna involucración fúngica activa de la lámina ungueal, ni señales de onicólisis ni de engrosamiento del área subungueal, ni involucración de las uñas tras 6 meses de tratamiento.

20 **Ejemplo 5 – Formulaciones adicionales de la invención conteniendo KP-103**

25 Se realizaron otras muchas formulaciones adicionales de la invención que contenían componentes idénticos pero a distintas concentraciones, tal como se muestra en la Tabla 4.

MATERIAL	FUNCIÓN	SOLUCIÓN	5% SOLUCIÓN	EXCIPIENTE
Alcohol	excipiente	56,73	59,85	63,04
Ciclometicona 5	agente humectante	12,30	13,00	13,67
Adipato de diisopropilo	disolvente volátil no	11,36	12,00	12,62
Lactato de alquilo C12-15	disolvente volátil no	9,46	10,00	10,52
KP-103	IFA	10,00	5,00	0,00

Vitamina E	antioxidante	0,05	0,05	0,05
Hidroxitoluenobutilado	antioxidante	0,10	0,10	0,10

Tabla 4

- 5 Aunque se han descrito en detalle las realizaciones preferentes de la invención, será evidente para aquellos versados en la técnica que las realizaciones presentadas pueden modificarse. Se pretende que dichas modificaciones queden comprendidas en las reivindicaciones siguientes. Por lo tanto, la descripción siguiente debe considerarse más a modo de ejemplo que limitativa, y el ámbito de la invención es el definido a través de las reivindicaciones siguientes.

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto volátil, una silicona volátil, un antioxidante, uno o más ésteres de fórmula RCO-OR', en donde R y R¹ pueden ser idénticos o diferentes y cada R y R' representa una cadena lineal o ramificada de un radical alquilo, alquenilo, alcoxicarbonilalquilo o alcoxicarboniloxialquilo de 1 a 25 átomos de carbono, y en donde la cadena de R' tiene al menos 5 carbonos, y un agente antifúngico de triazol, en donde la silicona volátil se encuentra presente en la composición a una concentración inferior a un 25 % p/p, en donde la composición no forma una película cuando se aplica de manera tópica a la superficie de una uña.
2. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, en donde la relación de alcohol a silicona volátil en un % p/p de la composición es de 2:3 por lo menos.
3. La composición farmacéutica de las reivindicaciones 1 ó 2, en donde el éster es una combinación de adipato de diisopropilo y lactato de alquilo C12-15 o una combinación de adipato de diisopropilo y lactato de miristilo.
4. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el agente antifúngico de triazol es (2R,3R)-2-(2,4-difluorofenil)-3-(4-metilenpiperidin-1-il)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol.
5. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde el alcohol es etanol.
6. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde la silicona volátil es silicona cíclica.
7. La composición farmacéutica de la reivindicación 6, donde la silicona cíclica es una ciclometicona.
8. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde la concentración de silicona volátil es inferior a un 20 %.
9. La composición farmacéutica de la reivindicación 8, donde la concentración de silicona volátil es inferior a un 15%.
10. La composición farmacéutica de las reivindicaciones 1 ó 2 que comprende alcohol, ciclometicona, adipato de diisopropilo, bien lacto de alquilo C12-15 o miristato de isopropilo o ambos, un antioxidante y un agente antifúngico de triazol.
11. La composición farmacéutica de la reivindicación 10 que comprende los siguientes componentes en los siguientes rangos de concentraciones en % p/p:
- alcohol-10 % a 80 %
 - ciclometicona – 0,01 % a menos de un 25 %
 - adipato de diisopropilo más lactato de alquilo C12-15 o miristato de isopropilo o ambos – 5 % a 90 %
 - antioxidante – 0,001 % a 0,50 %
 - agente antifúngico de triazol – 0,0001 % a 30 %.
12. La composición farmacéutica de la reivindicación 11 que comprende:
- alcohol – 50 % a 70 %
 - ciclometicona – 10 % a 15 %
 - adipato de diisopropilo – 8 % a 15 %
 - bien lactato de alquilo C12-15 o miristato de isopropilo o ambos – 8 % a 15 %
 - antioxidante – 0,001 % a 0,50 %
 - agente antifúngico de triazol – 2 % a 15 %.
13. La composición farmacéutica de la reivindicación 8, en donde el agente antifúngico de triazol es (2R,3R)-2-(2,4-difluorofenil)-3-(4-metilenpiperidin-1-il)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol.
14. La composición farmacéutica de la reivindicación 2, en donde la relación de alcohol a silicona volátil es de 1:1 por lo menos.
15. La composición farmacéutica de la reivindicación 14, en donde la relación de alcohol a silicona volátil es de 2:1 por lo menos.
16. La composición farmacéutica de la reivindicación 15, en donde la relación de alcohol a silicona volátil es de 3:1 por lo menos.

17. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones precedentes que no contiene compuestos formadores de película polimérica.

5 18. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones precedentes que no contiene sustancialmente agua.

10 19. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde cada uno de los componentes de la composición es miscible en alcohol y es miscible en los ésteres que permanecen en la composición tras la evaporación del alcohol de la composición.

20. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones precedentes para el tratamiento tópico de una afección de la uña o del lecho ungueal.

15

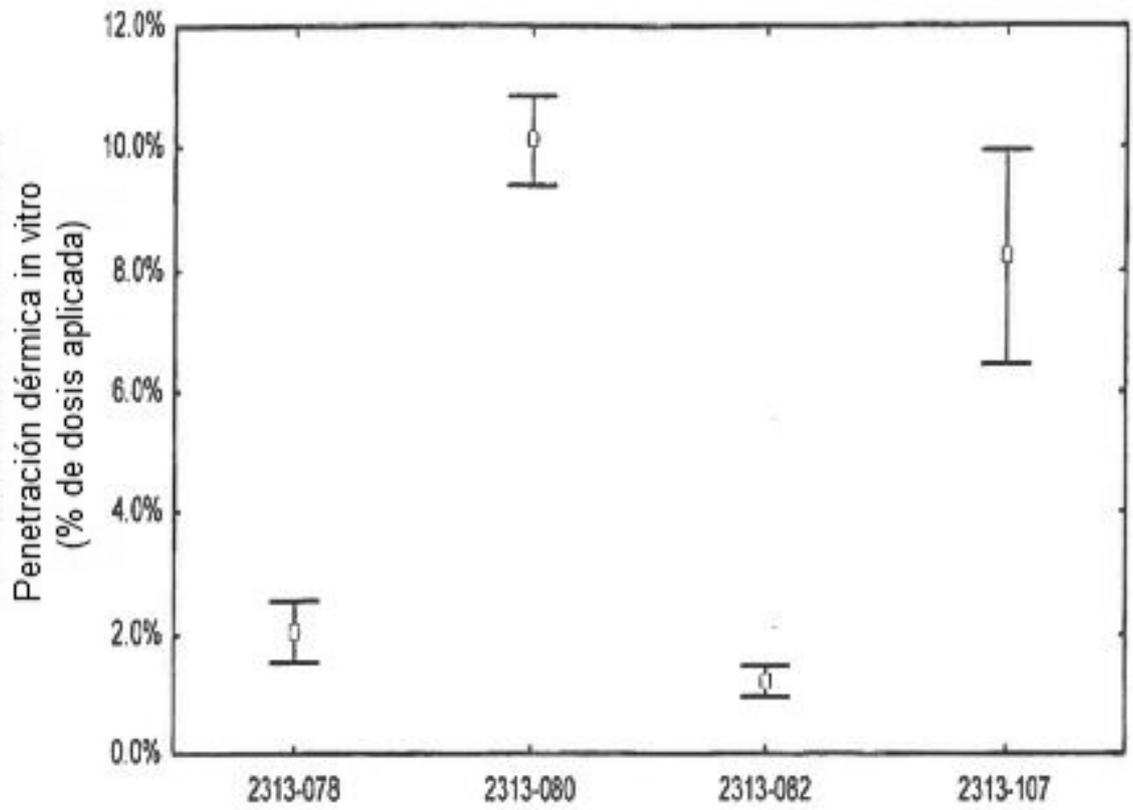


Figura 1

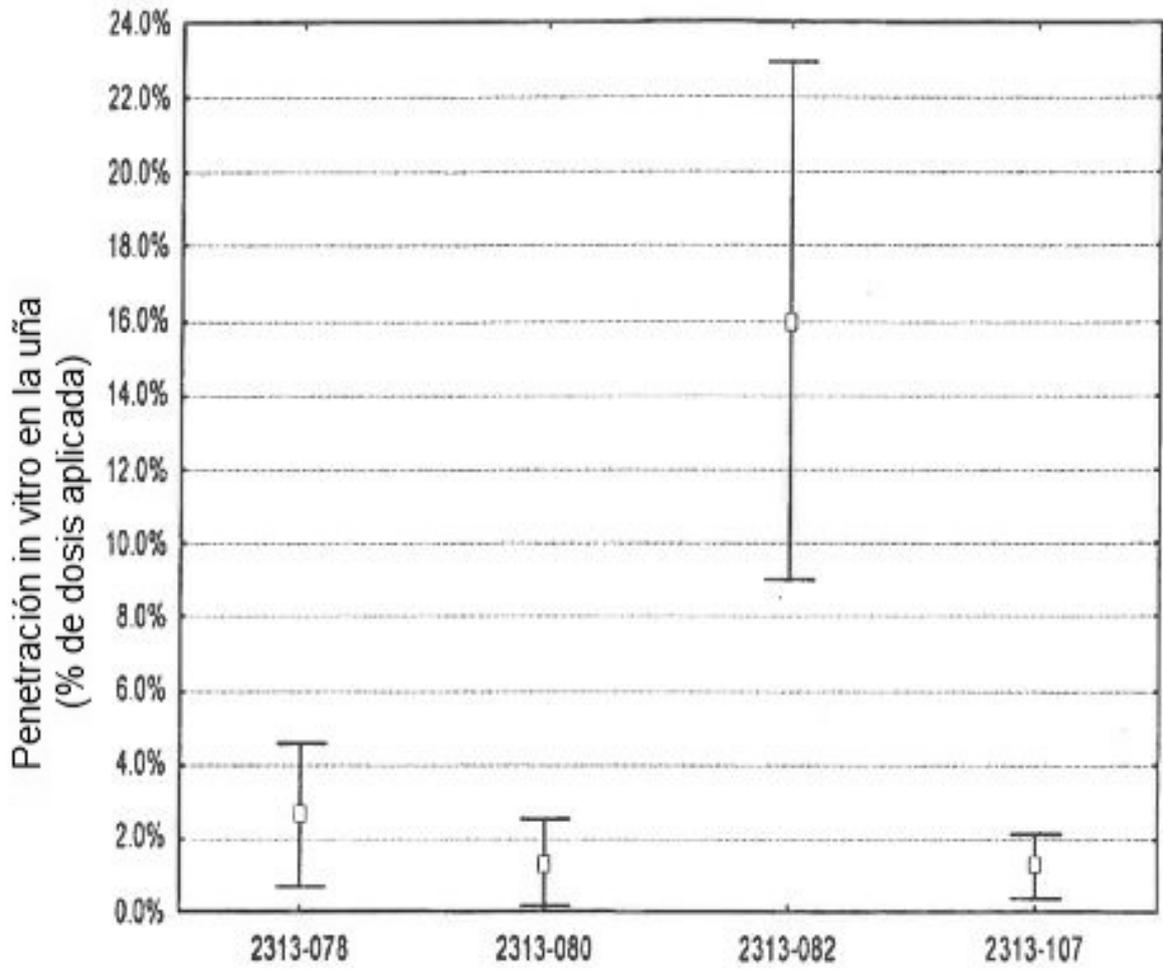


Figura 2