

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 535 827**

51 Int. Cl.:

A61K 31/13 (2006.01)
A61K 47/18 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)
A61K 31/00 (2006.01)
A61K 47/10 (2006.01)
A61K 47/12 (2006.01)
A61K 31/137 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.02.2012 E 12703537 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.03.2015 EP 2672962**

54 Título: **Nueva composición antifúngica**

30 Prioridad:

11.02.2011 SE 1150107

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

18.05.2015

73 Titular/es:

**MOBERG PHARMA AB (100.0%)
Gustavslundsvägen 42, 5 tr
167 51 Bromma, SE**

72 Inventor/es:

LINDAHL, ÅKE

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 535 827 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

Nueva composición antifúngica

5 Campo técnico

Esta invención comprende composiciones para el tratamiento de la infección fúngica de la uña. La composición está destinada al tratamiento local de las uñas y permite la penetración de sustancias antifúngicas dentro de y a través de la uña.

10

Antecedentes de la técnica

El problema de las infecciones fúngicas de la uña (onicomicosis) seguidas de la destrucción de la uña ha sido objeto de numerosos esfuerzos pero hasta ahora no hay al alcance una solución clínicamente satisfactoria. Sin embargo, hay un acuerdo general que si una cantidad suficiente de un compuesto antifúngico potente puede distribuirse a lo largo de la uña y en el lecho de la uña, la infección se curará y la destrucción de la uña acabará.

15

Técnica anterior

20 En la técnica anterior se han descrito varios intentos de aumentar la penetración de un agente antifúngico.

El documento US 7.820.720 describe una formulación farmacéutica adecuada para el suministro tópico de terbinafina, que comprende, en una solución acuosa, i) terbinafina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma en una cantidad que varía de aproximadamente el 0,5 % a aproximadamente el 10 % en peso, ii) un fosfolípido en una cantidad que varía de aproximadamente el 4 % a aproximadamente el 7 % en peso y iii) un tensioactivo no iónico en una cantidad que varía de aproximadamente el 1 % a aproximadamente el 4 %.

25

El documento US 7.678.366 describe un esmalte de uñas terapéutico de liberación sostenida para tratar una infección fúngica de la uña y/o del tejido circundante, que comprende: a. una cantidad antifúngica de naftifina o de terbinafina; b. un agente queratolítico; c. al menos aproximadamente un 3 % de un humectante en el que el humectante es sorbitol, glicerol o una mezcla de los mismos; d. agua en una cantidad del 0,5 a menos de aproximadamente el 5 % de la solución de esmalte; e. un polímero metacrílico hidrófobo en una cantidad de aproximadamente el 8 % a aproximadamente el 35 % basada en el peso total de los componentes no volátiles; y f. un disolvente volátil seleccionado del grupo que consiste en un alcohol, una cetona y mezclas de los mismos en una cantidad de aproximadamente el 60 % a aproximadamente el 90 %, con respecto al peso total de la composición.

30

35

El documento US 7.074.392 describe un esmalte de uñas terapéutico de liberación sostenida que comprende: (a) una cantidad eficaz antifúngica de un agente antifúngico; (b) un agente queratolítico en una cantidad suficiente para aumentar y facilitar la penetración del agente antifúngico en la uña; (c) más del 3 % (p/p) de humectantes, (d) agua en una cantidad suficiente para hidratar la uña; (e) un componente laca de uñas que comprende un agente polimérico formador de película y un disolvente volátil, dicho agente seleccionado para formar una película de liberación sostenida después de la aplicación de dicha composición en una uña y de la evaporación de dicho disolvente.

40

45 El documento US 2008/188568 se publicó el 7 de agosto de 2008 y se titula "Eficacia aumentada de compuestos farmacológicos de alilamina para el tratamiento tópico de infecciones fúngicas de la piel y los apéndices de la piel".

El documento JP 2006 182733 se publicó el 13 de julio de 2006 y se titula "Composición de Preparación Externa".

50

El documento WO 2006/103638 se publicó el 5 de octubre de 2006 y se titula "Composiciones Farmacéuticas Tópicas de Terbinafina y Procesos para su Preparación".

El documento US 2006/078599 se publicó el 13 de abril de 2006 y se titula "Composición farmacéutica aplicable al tejido corporal".

55

El documento WO 2004/021968 se publicó el 18 de marzo de 2004 y se titula "Solución para Aplicación Ungular y Peri-Ungular".

El documento WO 2008/121709 se publicó el 9 de octubre de 2008 y se titula "Formulaciones Farmacéuticas para el Suministro Iontoforético de un Fármaco Anti-fúngico".

60

El documento DE 199 21 794 se publicó el 23 de noviembre de 2000 y se titula "Nueva Composición Farmacéutica".

Sumario de la invención

65

Es deseable tener composiciones antifúngicas para el tratamiento de la onicomicosis con alta penetración.

Adicionalmente, es deseable tener una formulación con una alta concentración de un compuesto antifúngico activo.

Además, es a menudo deseable tener un compuesto antifúngico disuelto en la formulación, esto es, que no está precipitado.

5 Un objetivo de la presente invención es abordar al menos algunas de las cuestiones descritas anteriormente. Se proporciona por lo tanto, en un primer aspecto principal de la invención, una composición farmacéutica para el tratamiento de la infección fúngica de la uña que comprende un compuesto de alilamina antifúngico presente en una cantidad de más del 5 %, un ácido orgánico o un éster de mismo, un diol y un agente secuestrante como se define a
10 continuación en el presente documento en la que dicha composición farmacéutica está esencialmente libre de agua.

Descripción detallada

15 A continuación, seguirá una descripción detallada de la invención.

Como se usa en el presente documento, salvo que se indique de otro modo, las cantidades de los componentes en porcentaje se refieren al porcentaje en peso y están basados en el peso total de la composición.

20 El término "aproximadamente" se usa para denotar una desviación de +/- el 10 % del valor indicado, donde sea aplicable. Por ejemplo, "aproximadamente el 20 %" denota un valor del 18 % al 22 %.

25 La composición está esencialmente libre de agua. No se ha añadido agua a la formulación. Sin embargo, pueden no obstante quedar todavía cantidades traza de agua en la composición, ya que ciertos componentes pueden contener pequeñas cantidades de agua. Las cantidades traza de agua son menos del 5 %, más preferentemente menos del 3 %, más preferentemente el 2 %, más preferentemente menos del 1 %, más preferentemente menos del 0,5 % y más preferentemente menos del 0,3 %.

30 Si se añade agua a la formulación, el compuesto antifúngico precipitará y, por lo tanto, se volverá inactivo, lo que es indeseable en este sistema porque estará terapéuticamente disponible una cantidad limitada de terbinafina después de la aplicación.

Una ventaja adicional de la invención es que contiene una alta concentración, más del 5 %, de la sustancia antifúngica. Esto aumenta la eficiencia de la composición antifúngica.

35 La alilamina antifúngica está disuelta en la composición. De esta manera, la formulación está presente como una solución, esto es, un sistema de una fase.

40 Los agentes antifúngicos de alilamina, en particular la terbinafina y la naftifina, son los agentes antifúngicos preferidos de la presente invención. Estos inhiben el crecimiento de los hongos bloqueando la enzima escualeno epoxidasa, una enzima clave en la biosíntesis fúngica del ergosterol. Los ejemplos de agentes antifúngicos de alilaminas adecuados incluyen un agente antifúngico de alilamina seleccionado del grupo que consiste en amorolfina, butenaína, terbinafina y naftifina y mezclas de las mismas. Estos son ejemplos no limitantes de agentes antifúngicos de alilamina. La terbinafina es el agente antifúngico de alilamina más preferido de acuerdo con la
45 invención.

50 La cantidad de alilamina en la formulación es del 1 % al 12 %. Preferentemente, la cantidad de alilamina es de aproximadamente el 10 %. El 12 % es el límite aproximado de la solubilidad de una alilamina en la formulación de la invención. Preferentemente, la cantidad de alilamina es del 5 % al 12 %, más preferentemente del 8 % al 12 % y lo más preferentemente del 10,5 % al 12 %. Sin embargo, la solubilidad de una alilamina puede variar dependiendo de la temperatura y de la calidad de los compuestos incluidos. De manera alternativa, cuando el límite superior de solubilidad de la alilamina en la composición es el 11,5 % la cantidad preferida de alilamina es del 5 % al 11,5 %, más preferentemente del 8 % al 11,5 % y lo más preferentemente del 10,5 % al 11,5 %.

55 La composición de la invención contiene un ácido orgánico o un éster del mismo y un alcohol. Esto da como resultado una solubilidad y un suministro sorprendentemente altos dentro de y a través del tejido queratinizado de un compuesto antifúngico de alilamina.

60 El ácido orgánico es un ácido carboxílico C1-8. Los ejemplos de un ácido carboxílico C1-8 incluyen uno cualquiera o más de ácidos saturados o insaturados, lineales o ramificados alifáticos mono-, di- y policarboxílicos que tienen 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 átomos de carbono, ácidos aralifáticos o aromáticos dicarboxílicos, ácidos oxi e hidroxí carboxílicos (por ejemplo ácidos alfa-hidroxi) que tienen 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 átomos de carbono. Los ejemplos de componentes ácidos orgánicos adecuados incluyen uno o más de ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido butírico, ácido valérico, ácido caproico, ácido sórbico, ácido oxálico, ácido cítrico, ácido malónico, ácido fumárico, ácido succínico, ácido glutárico, ácido apídico, ácido pimélico, ácido oxalacético, ácido málico, ácido tartárico, ácido tartrónico, ácido hidrobutírico, ácido hidroxipropiónico y ácido pirúvico. Un ácido orgánico preferido es el ácido
65 láctico.

Como una alternativa al ácido orgánico, la composición puede incluir un éster de alquilo C1-4 de un ácido orgánico adecuado, o una mezcla de un ácido orgánico adecuado y un éster del ácido orgánico. Un éster preferido es un éster de ácido láctico. Los ejemplos no limitantes de los ésteres adecuados son lactato de metilo, lactato de etilo, lactato de butilo y lactato de propilo.

5 El ácido orgánico o el éster del mismo o la mezcla de los mismos está presente en la composición en cantidades del 1 % al 30 %, más preferentemente del 5 % al 25 %, incluso más preferentemente del 7 % al 22 % y lo más preferentemente del 8 % al 20 %.

10 Los dioles adecuados son propanodiol, butanodiol, pentanodiol y hexanodiol, donde el propanodiol y el butanodiol son particularmente adecuados. También son adecuadas las mezclas de los dioles mencionados.

15 Los dioles, o las mezclas de los mismos, deberían usarse preferentemente en una cantidad de más del 50 %, más preferentemente del 50 % al 95 %, incluso más preferentemente del 50 % al 90 %, incluso más preferentemente del 60 % al 90 % y lo más preferentemente de aproximadamente el 67,5 % a aproximadamente el 84 %.

20 La composición comprende un agente secuestrante que es un ácido aminoacético. La adición de un agente secuestrante sorprendentemente aumenta el suministro de alilamina en la uña. Los agentes secuestrantes pueden ser agentes complejantes de metales que pueden formar un complejo con metales tales como los metales alcalinos o los metales alcalinotérreos. Un agente secuestrante preferido es el ácido etilendiaminotetraacético (EDTA). Los ejemplos de las cantidades adecuadas del agente secuestrante incluyen del 0,01 % al 5 %, preferentemente del 0,02 % al 3 %, más preferentemente del 0,03 % al 1 %.

25 La composición preferentemente comprende de aproximadamente el 67,5 % a aproximadamente el 84 % de propanodiol, del 8 % al 20 % de ácido láctico, del 0,03 % al 0,1 % de EDTA y del 8 % al 12 % de terbinafina.

Las composiciones preferidas de acuerdo con la invención son también aquellas de los ejemplos A, B, C, D, E, F, G, H, I, J, K, L, ISM09024, ISM09017, ISM09018 e ISM09016 en la sección de ejemplos.

30 La formulación puede comprender otros componentes que pueden ser beneficiosos para el efecto y la estabilidad de la formulación. Los ejemplos de tales ingredientes son urea, aminoácidos que contienen un grupo sulfhidrilo y otros agentes degradantes de queratina. Los ejemplos de agentes degradantes de queratina son cisteína, acetil cisteína y ácidos mercapto.

35 Pueden añadirse también componentes que mejoran la textura de la formulación tales como polímeros y otros potenciadores de la viscosidad, así como agentes de enmascaramiento y colorantes. Adicionalmente, pueden añadirse componentes dermatológicos convencionales con capacidad tamponante y propiedades antimicrobianas a la formulación, con la condición de que los ingredientes sean solubles en y compatibles con la composición nueva.

40 La formulación de la invención está destinada a aplicarse a una uña. La formulación está destinada a usarse para tratar las infecciones fúngicas de una uña. Sin embargo, la formulación de la invención puede usarse también para tratar las infecciones fúngicas de otros tipos de tejido queratinizado, tal como un callo.

45 En un segundo aspecto principal de la invención se proporciona el uso de la composición de la invención para el tratamiento de la infección fúngica de la uña.

En un tercer aspecto principal de la invención se proporciona el uso de la composición de la invención para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la infección fúngica de la uña.

50 Ejemplos

55 Para evaluar el efecto de las formulaciones de la invención los presentes inventores han usado un método de penetración *in vitro*, la celda de Franz. Los presentes inventores han usado membranas de pezuñas como sustituto de las uñas. La pezuña es un modelo aceptable para uñas humanas en este tipo de experimento (Mertin, D. Lippold, B. C. "In-vitro permeability of the human nail and of a keratin membrane for bovine hooves: prediction of the penetration rate of antimycotics through the nail plate and their efficacy" J Pharm Pharmacol, 1997, 49 (9), 866-72) (cit. Mertin y Lippold 1997).

60 Los experimentos de penetración de fármacos *in vitro* se llevan a cabo como se describe en Mertin y Lippold, 1997. Los experimentos se llevaron a cabo como sigue. Se usó como solución receptora tampón citrato 0,1 M, pH 3,7 en la celda de Franz. La solución receptora se desgasificó 10 minutos con helio antes del experimento. Solo se usaron membranas de pezuñas de la suela de pezuñas bovinas. Se usó terbinafina en la forma de clorhidrato de terbinafina.

65 Las membranas de pezuñas se montaron en las celdas de difusión después de 15 minutos de hidratación. El muestreo se hizo después de permitir la difusión durante seis horas. Todos los experimentos de penetración *in vitro* se han realizado por triplicado.

El flujo se normalizó al flujo de un 1 % de terbinafina. Por lo tanto, el flujo se describe aquí como μg de terbinafina/ $\text{cm}^2 \cdot \text{h}$ y los resultados de los experimentos de penetración se han calculado de acuerdo con la ecuación:

5 **Flujo normalizado = $\Delta m / (\Delta t \cdot A \cdot \% \text{ tbf})$**

Donde:

Δm = aumento de masa de terbinafina en el fluido receptor en μg

10 Δt = tiempo entre las observaciones en horas

A = área de la superficie de la membrana en cm^2

15 % tbf = el porcentaje en peso de terbinafina en la composición.

Ejemplo 1 Flujo de terbinafina a diferentes niveles de ácido láctico en la formulación.

En este experimento se demuestra el efecto del ácido láctico en la formulación. El aumento de ácido láctico del 0 % al 20 % generó un flujo que era dos veces mayor (composición C en comparación con la composición E en la Tabla 1).

Tabla 1.

Composición	C	D	E
Ingredientes/Prot Lab			
Propanodiol	90 g	80 g	70 g
Ácido láctico	-	10 g	20 g
Terbinafina	10 g	10 g	10 g
Datos de penetración			
Flujo $\mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{hora}$	37,97	58,88	74,5
Desviación típica relativa	26,2	12,5	1,38
Flujo normalizado	0,65	1	1,27

25 Ejemplo 2

En este ejemplo el propanodiol se ha reemplazado parcialmente por otros dioles. El pentanodiol parece tener el mismo efecto en la penetración que el propanodiol, que actúa mejor que el hexanodiol, desde un punto de vista de la penetración.

Tabla 2

Composición	F	G	H
Ingredientes/Prot Lab			
Propanodiol	69 g	35 g	28 g
Ácido láctico	10 g	10 g	10 g
Urea	10 g	10 g	10 g
Pentanodiol	-	-	42 g
Hexanodiol	-	35 g	-
Terbinafina	10 g	10 g	10 g
Datos de penetración			
Flujo normalizado	1	0,92	1

Ejemplo 3

Se investigó la relación entre la cantidad de urea y la penetración de terbinafina. La introducción de urea en la formulación no tuvo efecto en la penetración de la terbinafina.

5

Tabla 3

Composición	I	J	K	L
Ingredientes/Prot Lab				
Urea	0	2 g	5 g	10 g
Propanodiol	80 g	78 g	75 g	70 g
Ácido láctico	10 g	10 g	10 g	10 g
Terbinafina	10 g	10 g	10 g	10 g
Datos de penetración				
Flujo normalizado	1	0,9	1	1

Ejemplo 4 Composiciones que contienen combinaciones de urea y acetilcisteína

10

Tabla 4.

Composición	ISM09024	ISM09017	ISM09018	ISM09016
Ingredientes/Prot Lab				
Urea	10 g	10 g	10 g	15 g
Propanodiol	70 g	60 g	50 g	50 g
Ácido láctico	10 g	10 g	10 g	10 g
Acetilcisteína	-	10	20	15
Terbinafina	10 g	10 g	10 g	10 g
Datos de penetración				
Flujo normalizado	1	1,41	1,39	1,84

En este experimento se fabricaron cuatro composiciones. Las composiciones se listan en la tabla 4 y la fabricación se realizó disolviendo los ingredientes en propanodiol.

15

En la tabla 4 hay un 40 % de aumento en el flujo cuando la acetilcisteína se incorpora en la formulación. El aumento de la concentración de acetil cisteína no aumenta el flujo. Sin embargo, mantener la relación de urea a acetil cisteína en 1:1 y aumentar la concentración de ambos del 10 % al 15 % conduce a un aumento en el flujo del 40 %.

Ejemplo 5 Efecto del EDTA

En intentos por estabilizar los componentes de la composición de la invención se añadió EDTA a la formulación. En los experimentos *in vitro* los presentes inventores sorprendentemente encontraron que el flujo de terbinafina aumentó un 30 % desde un nivel ya alto. Los datos se presentan en la Tabla 5.

25

Tabla 5.

Composición	A	B
Ingredientes/Prot Lab		
Propanodiol	80 g	79,95 g
Ácido láctico	10 g	10 g
EDTA	-	0,05 g
Terbinafina	10 g	10 g
Datos de penetración		

ES 2 535 827 T3

Flujo $\mu\text{g}/\text{cm}^2\cdot\text{hora}$	45,0	58,18
Desviación típica relativa	4,89	6,29
Flujo normalizado	1,84	2,37

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una composición farmacéutica para el tratamiento de la infección fúngica de la uña, que comprende un compuesto de alilamina antifúngico presente en una cantidad de más del 5 %, un ácido orgánico o un éster del mismo, un diol y un agente secuestrante, agente secuestrante que es un ácido aminoacético, estando dicha composición farmacéutica esencialmente libre de agua.
- 10 2. La composición de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el compuesto de alilamina antifúngico está disuelto en la composición.
3. La composición de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, en la que el ácido orgánico es ácido láctico.
- 15 4. La composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que el ácido orgánico o el éster del mismo están presentes en una cantidad del 5 % al 25 %.
5. La composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en la que el diol se selecciona del grupo que consiste en propanodiol, butanodiol, pentanodiol y hexanodiol.
- 20 6. La composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en la que el diol está presente en una cantidad de más del 50 %.
7. La composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en la que el compuesto antifúngico de alilamina es terbinafina.
- 25 8. La composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el compuesto antifúngico de alilamina está presente en una cantidad del 5 % al 12 %.
9. La composición de acuerdo con la reivindicación 8, en la que el compuesto antifúngico de alilamina está presente en una cantidad del 8 % al 11,5 %.
- 30 10. La composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el ácido aminoacético es ácido etilendiaminotetraacético (EDTA).
- 35 11. La composición de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2 que comprende ácido láctico en una cantidad del 5 % al 25 %; un diol seleccionado del grupo que consiste en propanodiol, butanodiol, pentanodiol y hexanodiol en una cantidad de más del 50 %; terbinafina en una cantidad del 5 % al 12 %; y EDTA en una cantidad entre el 0,03 % y el 1 %.
- 40 12. La composición de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2 que comprende aproximadamente del 67,5 % a aproximadamente el 84 % de propanodiol, del 8 % al 20 % de ácido láctico, del 0,03 % al 0,1 % de EDTA y del 8 % al 12 % de terbinafina.
13. Una composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 para su uso en un método para tratar la infección fúngica de la uña.