

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 543 957**

51 Int. Cl.:

A61K 8/36 (2006.01)
A61K 8/34 (2006.01)
A61K 8/42 (2006.01)
A61Q 19/00 (2006.01)
A61P 17/06 (2006.01)
A61K 47/10 (2006.01)
A61K 47/12 (2006.01)
A61K 47/18 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.02.2014 E 14157373 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.05.2015 EP 2777689**

54 Título: **Nueva composición farmacéutica para el tratamiento de infecciones fúngicas**

30 Prioridad:

15.03.2013 WO PCT/GB2013/050654

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

26.08.2015

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**KARLSSON, EWA;
ASHKAR, SAHAR FEIZOLLAHI y
KAUFMANN, PETER**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 543 957 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 farmacéutica para el tratamiento de infecciones fúngicas

- 5 La presente invención se refiere a nuevas composiciones farmacéuticas que son útiles en aplicación tópica para el tratamiento de infecciones fúngicas de las uñas, en particular la onicomicosis.

10 Las infecciones fúngicas de las uñas son mucho más prevalentes de lo que normalmente se percibe. Con frecuencia se consideran un problema especializado, que afecta solo a muy poca gente. De hecho, es la enfermedad más común de las uñas, que afecta a aproximadamente 100 millones de pacientes en Europa y Norteamérica. La prevalencia es de aproximadamente el 10 % de la población general y más del 25 % en los mayores de 50 años.

15 La onicomicosis es la enfermedad fúngica más común de las uñas y afecta a aproximadamente de un 6 a un 8 % de la población adulta. La onicomicosis puede afectar tanto a las uñas de los pies como a las uñas de las manos y se manifiesta principalmente por un engrosamiento y decoloración de las uñas. Esto da como resultado la formación de lesiones de las uñas opacas, espesas y/o friables causadas por la invasión de hongos. Las uñas se vuelven secas, y quebradizas o con escamas, exhibiendo con frecuencia un color amarillento.

20 Las uñas que se vuelven duras y gruesas hacen más difícil el cuidado de las mismas. Las uñas de los pies infectadas pueden crecer tan gruesas que puede llegar a ser incómodo llevar zapatos. En casos extremos, se puede producir la destrucción de las uñas. Además, la fealdad que se percibe en las uñas infectadas puede llevar a problemas de confianza en sí mismo y autoestima en situaciones en las que las manos y/o los pies han de estar necesariamente expuestos.

25 Además de la onicomicosis, aproximadamente el 40 % de todos los pacientes con psoriasis se ven afectados por cambios en las uñas. La sequedad y/o los daños superficiales también pueden dar como resultado uñas feas y descoloridas.

30 Los hongos de las uñas son también una dolencia muy difícil de tratar. Los tiempos de tratamiento con frecuencia son largos; puede llevar un año o más el desprendimiento de una uña infectada y el crecimiento de una nueva uña sana. Se sabe que esta larga duración de tratamiento causa un escaso cumplimiento del mismo, lo que significa que la mayor parte de pacientes están tratados pésimamente o, en esencia, sin tratar.

35 Se han dirigido esfuerzos significativos hacia la investigación de tratamientos alternativos y/o mejores de las infecciones fúngicas de estructuras queratinosas tales como las uñas.

40 Muchos de estos esfuerzos en investigación se han dirigido hacia formulaciones farmacéuticas que intentan administrar un compuesto antifúngico reconocido, tales como imidazoles, triazoles, tiazoles, equinocandinas y alilaminas (en adelante "compuestos de fármacos antifúngicos") en la estructura de las uñas. Sin embargo, el problema de conseguir la distribución de concentraciones suficientes de tales compuestos de fármacos antifúngicos a través de las uñas y en el lecho de las uñas ha demostrado ser difícil de resolver. Hasta ahora, una solución completamente satisfactoria resulta esquiva para los médicos. A resultados prometedores en el laboratorio para nuevas formulaciones que comprenden compuestos de fármacos antifúngicos les han seguido con frecuencia resultados clínicos decepcionantes.

45 Una formulación farmacéutica eficaz que no comprende un compuesto de fármaco antifúngico como tal (incluyendo cualquiera de los listados anteriormente o en el presente documento en adelante) se desvela en la solicitud de patente internacional WO 87/04617, la patente de Estados Unidos N° 5.525.635 y la patente europea N° EP 292 495 B1. En esta, se desvela una composición para el tratamiento, entre otros, de la micosis de la piel y las uñas que comprende, como sus componentes activos principales, el propilenglicol y la urea, si bien se puede incluir también el ácido láctico.

50 La solicitud internacional WO 2012/110430 desvela una composición para aplicación tópica sobre las uñas que comprende un 2,5-32 % en peso de propilenglicol, un 0,25-6 % en peso de ácido láctico, un 0,5-8 % en peso de urea y 1-5 % en peso de glicerol.

55 La solicitud internacional WO 03/090736 se refiere a una composición que comprende un 15 % en peso de peróxido de carbamida hidrato, un 10,0 % en peso de propilenglicol, un 10,0 % en peso de glicerina, agua purificada y un 2,0 % en peso de ácido cítrico.

60 La eficacia y seguridad de esta formulación se han documentado en diversos ensayos clínicos (véanse, por ejemplo, Emtestam, Kaaman y Rensfeldt (2012), Mycoses, 55, 532 (2012) y Faergemann, Gullstrand y Rensfeldt, Journal of Cosmetis Products, Dermatological Sciences and Applications, 1, (2011)). Asimismo, un producto basado en esta formulación se vende bajo la marca comercial Emtrix®, o Nalox®. Está indicado fundamentalmente en el tratamiento de los daños y la decoloración de las uñas causados por la infección fúngica de las uñas o la psoriasis.

65

Los ingredientes del Emtrix® son todos compuestos listados como GRAS (Generalmente Reconocidos como Seguros por la FDA, la Agencia para la Administración de Medicamentos y Alimentos de Estados Unidos) y son completamente biodegradables. El producto no contiene conservantes ni fragancias. Se aplica en forma de solución directamente a la uña dañada.

5 A pesar de la eficacia de este producto, los presentes inventores han descubierto que la estabilidad química de la solución podría mejorar a temperaturas de almacenamiento más altas. En particular, la urea en tales formulaciones se degrada químicamente. Esta inestabilidad se resuelve inesperadamente mediante la adición de un triol, tal como el glicerol, a la formulación líquida.

10 El glicerol se usa comúnmente como constituyente en formulaciones farmacéuticas y cosméticas. Véase, por ejemplo, la solicitud de patente internacional WO 03/090736 y la patente de Estados Unidos N° 8.158.138.

15 El uso de peróxido de hidrógeno y urea (o peróxido de carbamida) como agente blanqueante es conocido de la patente de Estados Unidos N° 6.573.301 y la solicitud de patente de Estados Unidos N° 2007/0098654. En la solicitud de patente japonesa N° 2001-019610, se estabiliza una composición para aplicación en la piel (tópica) que comprende urea mediante la adición de un nucleótido en combinación con un éster derivado de un ácido graso de cadena corta y glicerol.

20 La solicitud de patente internacional WO 2012/110430 describe composiciones farmacéuticas que comprenden disolventes, en los que la urea se da en estado sólido antes de la aplicación de la composición, por ejemplo, a las uñas de un sujeto y la evaporación de un disolvente orgánico. El glicerol se menciona como un agente que se puede incluir para mejorar la "lavabilidad" de la composición tras haber evaporado el disolvente orgánico.

25 Hasta donde conoce el presente solicitante, no hay divulgación en el estado de la técnica del uso de un triol, tal como el glicerol, para estabilizar químicamente la urea cuando esta última está disuelta o presente en composición farmacéutica basada en una solución o en un líquido.

30 De acuerdo con un primer aspecto de la invención se proporciona una composición farmacéutica basada en una solución líquida adecuada para aplicación tópica a la piel y/o, preferentemente, a las uñas, comprendiendo la composición:

- (a) por ejemplo de un 1 % a un 35 % en peso basado en el peso total de la composición de un componente basado en urea;
- 35 (b) por ejemplo de un 40 % a un 80 % en peso basado en el peso total de la composición de un componente de diol;
- (c) por ejemplo de un 1 % a un 20 % en peso basado en el peso total de la composición de un componente de ácido orgánico; y
- (d) por ejemplo 4,5% a un 12 % en peso basado en el peso total de la composición de un componente de triol; y
- 40 (e) una cantidad de base acuosa suficiente para proporcionar un pH final de la composición en el intervalo de 2 a 6.

Tales composiciones se denominan en el presente documento en adelante "las composiciones de la invención".

45 La base acuosa se puede incluir en composiciones de la invención debido a la presencia de un componente de ácido orgánico. A este respecto, puede ser necesario elevar el pH de la formulación final para cumplir, por ejemplo, con los requerimientos normativos, mediante la adición de una pequeña cantidad de base acuosa (tal como hidróxido sódico acuoso, por ejemplo NaOH (ac.) 10 M). Los pH finales de las formulaciones son preferentemente de 3,5 a 5, por ejemplo a 4,5. En cualquier caso se puede incluir hasta un 30 % de agua en las composiciones de la invención.

50 Siempre que se emplea la palabra "aproximadamente" en el presente documento en el contexto de cantidades (por ejemplo cantidades relativas, tales como cantidades en porcentaje, de los constituyentes individuales en una composición o un componente de una composición y dosis absolutas (que incluye proporciones) de los principios activos y/o excipientes), temperaturas, presiones, tiempos, valores de pH, valores de pKa, concentraciones, etc., se entenderá que tales variables son aproximadas y como tal pueden variar en \pm un 10 %, por ejemplo \pm un 5 % y preferentemente \pm un 2 % (por ejemplo \pm un 1 %) de los números especificados en el presente documento.

60 El componente basado en urea puede comprender la propia urea, y/o puede comprender peróxido de urea, también conocido como peróxido de hidrógeno y urea (UHP), percarbamida o peróxido de carbamida, que es un aducto de peróxido de hidrógeno y urea, y se usa principalmente como agente blanqueante o desinfectante en productos cosméticos y productos farmacéuticos. Los presentes inventores han descubierto que la adición de peróxido de urea mejora el aspecto visual de las uñas más rápidamente cuando se emplean tales composiciones de la invención. Esto a su vez lleva a un mejor cumplimiento del tratamiento; una mejora del aspecto proporciona un incentivo al paciente para continuar el tratamiento.

65

El componente de diol comprende al menos un diol. Ejemplos no limitantes del componente de diol son el etilenglicol, el propilenglicol, el butanodiol, el pentanodiol (por ejemplo el 1,5-pentanodiol), el hexanodiol, y mezclas de los mismos. Si se desea, el componente de diol puede ser una mezcla de dioles tal como una mezcla de propilenglicol y otro diol, tal como el 1,5-pentanodiol. Un diol preferido es el propilenglicol.

Los componentes de ácido orgánico que se pueden emplear permiten proporcionar (en el sitio de aplicación de las composiciones de la invención) un pH de entre 2,0 (por ejemplo 3,5) y 6,5. Para los fines de la presente invención, el término incluye sustancias que son seguras de usar en mamíferos, tales como ácidos débiles. Los pKa típicos de los ácidos débiles están en el intervalo de entre -1,5 (por ejemplo -1,74, tal como 1,00, por ejemplo 2,00) y 16 (por ejemplo 15,74) (por ejemplo véase Vollhardt, Organic Chemistry (1987)). Un intervalo preferido es entre 1 y 10.

El componente de ácido orgánico puede comprender, por tanto, un ácido carboxílico C₁₋₁₀, que se puede proporcionar puro / solo y/o en solución (por ejemplo acuosa). Ejemplos de ácido carboxílico C₁₋₁₀ incluyen ácidos monocarboxílicos, dicarboxílicos y policarboxílicos, lineales y/o ramificados, saturados y/o insaturados que tienen 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 átomos de carbono, ácidos dicarboxílicos alquilarilo o aromáticos, ácidos oxo e hidroxilcarboxílicos (por ejemplo ácidos alfa-hidroxi) que tienen 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 o 8 átomos de carbono. Ejemplos de componentes de ácido orgánico adecuados incluyen uno o más de los siguientes: ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido butírico, ácido valérico, ácido caproico, ácido caprílico, ácido cáprico, ácido sórbico, ácido oxálico, ácido hidroxibutírico, ácido hidroxipropiónico (por ejemplo ácido 2-hidroxipropiónico, en el presente documento en adelante ácido láctico), ácido glicólico, ácido cítrico, ácido málico, ácido tartárico, ácido malónico, ácido fumárico, ácido succínico, ácido glutárico, ácido adípico, ácido pimélico, ácido oxalacético, ácido ftálico, ácido tartrónico y ácido pirúvico. Los ácidos orgánicos preferidos incluyen hidroxiaácidos, tales como ácido hidroxibutírico, ácidos hidroxipropiónicos (por ejemplo ácido láctico), ácido glicólico, ácido cítrico, ácido málico y ácido tartárico. Los ácidos orgánicos más preferidos incluyen el ácido láctico. El ácido láctico se puede proporcionar, por ejemplo, en forma de una solución acuosa al 90 %.

Los componentes basados en urea, los componentes de diol y/o los componentes de ácido orgánico se pueden emplear en cantidades farmacológicamente eficaces, que se refiere a cantidades de tales componentes que son capaces, en combinación, de conferir un efecto terapéutico deseado en un paciente tratado, tanto si se administran solos como en combinación con otro ingrediente. Tal efecto puede ser objetivo (es decir, medible mediante algún ensayo o marcador) o subjetivo (es decir, el sujeto da una indicación de un efecto positivo).

Las cantidades individuales de los componentes basados en urea, de diol y de ácido orgánico que se pueden emplear en combinación en composiciones de la invención pueden ser determinadas por el experto en la materia, con respecto a cuál será la más adecuada para un paciente individual. Si bien esto puede variar con el tipo y la gravedad de la dolencia que se va a tratar, y la respuesta del paciente particular que se va a tratar, las cantidades totales típicas que se pueden emplear en una composición de la invención de:

- (i) los componentes basados en urea están en el intervalo de un 1 % a un 35 %, tal como de un 3 % (por ejemplo un 5 %) a un 30 %, por ejemplo de un 8 % (por ejemplo un 10 %) a un 25 %; y
- (ii) los componentes de diol están en el intervalo de un 40 % a un 80 %, tal como de un 45 % a un 75 %, por ejemplo de un 50 % a un 70 %; y
- (iii) los componentes de ácido orgánico están en el intervalo de un 1 % (por ejemplo un 2 %) a un 20 %, preferentemente desde un 3 % (por ejemplo un 4 %) a un 15 %, y más preferentemente desde un 5 % (por ejemplo un 8 %) a un 12 %,

en peso basado en el peso total de la composición.

Las proporciones de concentraciones adecuadas del componente de ácido orgánico y el componente de diol son de 1:20 a 1:1, preferentemente de 1:15 a 1:2 y más preferentemente de 1:12 a 1:4, en peso basado en el peso total de la composición.

La concentración combinada total del componente de diol y del componente de ácido orgánico en la formulación están preferentemente en el intervalo del 50 % al 90 %, tal como del 55 % al 85 %, por ejemplo del 60 % al 80 %.

Las composiciones de la invención comprenden además un componente de triol, que incluye glicerol y derivados del mismo. Tal y como se ha mencionado en el presente documento, los presentes inventores han descubierto que el glicerol aumenta sorprendentemente la estabilidad química de las composiciones de la invención cuando se comparan con composiciones similares tales como las divulgadas en la solicitud de patente internacional WO 87/04617, la patente de Estados Unidos N° 5.525.635 y la patente europea N° EP 292 495 B1.

Las composiciones de la invención son químicamente más estables, por ejemplo, a temperaturas más altas y, por tanto, pueden ser más fácilmente almacenadas en climas más cálidos.

Por "estabilidad química", los presentes inventores incluyen que las composiciones de la invención puedan ser almacenadas en condiciones normales de almacenamiento, con un grado insignificante de degradación o

descomposición química. Ejemplos de "condiciones normales de almacenamiento" incluyen temperaturas de entre menos 80 y más 50 °C (preferentemente entre 0 y 40 °C y más preferentemente temperatura ambiente, tal como entre 15 y 30 °C), presiones de entre 10 kPa y 200 kPa (preferentemente presión atmosférica), humedades relativas de entre el 5 y el 95 % (preferentemente del 10 al 60 %), y/o exposición a 460 lux de luz UV/visible, durante periodos prolongados (es decir, superiores o iguales a seis meses). En tales condiciones, las composiciones de la invención pueden encontrarse menos de aproximadamente un 15 %, más preferentemente menos de aproximadamente un 10 %, y especialmente menos de aproximadamente un 5 %, químicamente degradadas/descompuestas, o transformadas en estado sólido, según sea apropiado. El experto en la materia entenderá que los límites superiores e inferiores anteriormente mencionados para la temperatura y la presión representan extremos de condiciones normales de almacenamiento, y que ciertas combinaciones de estos extremos no se experimentarán durante el almacenamiento normal (por ejemplo una temperatura de 50 °C y una presión de 10 kPa).

En particular, la estabilidad química del componente basado en urea es mejorada por la presencia del componente de triol.

De acuerdo con otro aspecto de la invención, se proporciona un método para mejorar la estabilidad de almacenamiento de una composición farmacéutica adecuada para aplicación tópica a las uñas y/o, particularmente, a la piel (y particularmente la estabilidad química de un componente basado en urea en tal composición) que comprende:

- (a) dicho componente basado en urea; así como
- (b) un componente de diol;
- (c) un componente de ácido orgánico; y
- (d) opcionalmente, una base acuosa,

comprendiendo el método añadir entre un 5 % y un 12 % en peso basado en el peso total de la composición de un componente de triol a esa composición antes de dicho almacenamiento.

Las cantidades totales típicas de triol, tal como el glicerol y/o derivados, que se pueden emplear en una composición de la invención pueden estar en el intervalo del 5 % (por ejemplo el 6 %) al 12 % (por ejemplo el 10 %), en peso basado en el peso total de la composición.

Las composiciones de la invención opcionalmente comprenden un disolvente orgánico volátil. Véase por ejemplo la solicitud de patente internacional WO 2011/019317. Si se emplea, el disolvente orgánico volátil se puede seleccionar de modo que se evapore en aproximadamente 5 minutos, más preferentemente en aproximadamente 3 minutos tras la aplicación a temperatura ambiente. Se puede usar un disolvente orgánico volátil con una presión de vapor de al menos 2 kPa a 20 °C, por ejemplo disolventes polares tales como ésteres, alcoholes, cetonas e hidrocarburos saturados con una elevada presión de vapor (superior a 2 kPa a 20 °C). Ejemplos de disolventes orgánicos volátiles adecuados incluyen acetato de metilo, isopropanol (alcohol isopropílico), etanol, acetona, metil etil cetona y metil isobutil cetona, particularmente acetato de etilo y/o acetato de butilo.

Las composiciones de la invención opcionalmente comprenden un compuesto de fármaco antifúngico, tal como uno del tipo mencionado anteriormente en el presente documento. Ejemplos de tales compuestos, por tanto, incluyen imidazoles, tales como el miconazol, el ketoconazol, el econazol, el bifonazol, el butoconazol, el fenticonazol, el isoconazol, el oxiconazol, el sertaconazol, el sulconazol, y el tioconazol; triazoles, tales como el fluconazol, el itraconazol, el isavuconazol, el ravuconazol, el posaconazol, el voriconazol, y el terconazol; tiazoles, tales como la abafungina; equinocandinas, tales como la anidulafungina, la caspofungina, y la micafungina; más preferentemente, alilaminas, tales como la amorolfina, la butenafina, particularmente la naftifina y, especialmente, la terbinafina; y mezclas de los mismos.

Si están presentes, los compuestos de fármacos antifúngicos estarán presentes en una cantidad farmacéuticamente eficaz, cantidad que puede variar dependiendo del componente o componentes antifúngicos particulares seleccionados, si bien pueden estar en el intervalo de aproximadamente el 0,01 % a aproximadamente el 15 % (por ejemplo aproximadamente el 10 %), más preferentemente de aproximadamente el 0,2 % a aproximadamente el 5 %, más preferentemente de aproximadamente el 0,75 % a aproximadamente el 2,5 %, más preferentemente de aproximadamente el 0,8 % a aproximadamente el 1,2 %, en peso basado en el peso total de la composición.

Si los compuestos de fármacos antifúngicos están presentes en las composiciones de la invención, el experto en la materia entenderá que puede ser necesario reducir correspondientemente los intervalos de concentración preferidos anteriormente indicados de otros componentes activos, tales como los componentes basados en urea y los componentes de diol (o los componentes de ácido orgánico).

El componente basado en urea puede actuar en parte como agente queratolítico. Las composiciones de la invención opcionalmente comprenden agentes queratolíticos adicionales que incluyen aminoácidos que contienen azufre, tales como la cisteína, la metionina, la N-acetilcisteína, la homocisteína, la metilcisteína, la etilcisteína, la N-carbomilcisteína, el glutatión, la cisteamina y derivados del mismo.

Asimismo, las composiciones de la invención pueden incluir compuestos que mejoran la textura durante la administración y sobre las uñas durante el tratamiento. Esto da como resultado un aumento de la viscosidad en la administración lo que facilita la dosificación. También permite que el producto permanezca en la superficie de las uñas para producir su efecto. Preferentemente, de acuerdo con una realización de la invención, la composición comprende un polímero que tiene propiedades de aumento de la viscosidad adecuadas (en el presente documento denominado en adelante "agente que aumenta la viscosidad"). Ejemplos no limitantes de tales compuestos incluyen derivados de celulosa tales como la etilcelulosa, el acetato butirato de celulosa y polimetacrilatos tales como Eudragit. Las concentraciones adecuadas de tales agentes que aumentan la viscosidad pueden ser determinadas por el experto en la materia.

Si se desea, la composición puede comprender además un agente secuestrante. Ejemplos no limitantes de tales agentes secuestrantes incluyen uno o más de los siguientes: ácidos aminoacéticos, fosfonatos, ácidos fosfónicos y mezclas de los mismos. Los agentes secuestrantes pueden ser agentes complejantes de metales y, por tanto, pueden formar un complejo con metales tales como los metales alcalinos o los metales alcalino-térreos. Un ácido aminoacético preferido es el ácido etilendiaminotetraacético (EDTA). Cuando se incluye en las composiciones, ejemplos de cantidades adecuadas del agente secuestrante incluyen de aproximadamente el 0,01 a aproximadamente el 5 % en peso, preferentemente de aproximadamente el 0,03 % a aproximadamente el 0,5 %.

Las composiciones de la invención pueden comprender además un detergente. Ejemplos no limitantes de detergentes adecuados incluyen Tween 80, Las concentraciones adecuadas de detergente están en el intervalo de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 5 %, más preferentemente de aproximadamente el 0,5 % a aproximadamente el 3 %, incluso más preferentemente de aproximadamente el 0,7 % a aproximadamente el 1,5 %.

Otros excipientes y vehículos farmacéuticamente aceptables, tales como estabilizantes, potenciadores de la penetración, y agentes colorantes se pueden añadir también a las composiciones de la invención según se desee.

Una realización preferida de la invención comprende de un 50 % a un 70 % de un componente de diol, tal como el propilenglicol, de un 5 % (por ejemplo un 7 %) a un 15 % (por ejemplo un 12 %) de un componente de ácido orgánico, tal como el ácido láctico, de un 8 % (por ejemplo un 15 %) a un 25 % de un componente basado en urea, tal como la urea y/o el peróxido de carbamida, de un 5 % a un 10 % (por ejemplo un 7,5 %) de un componente de triol, tal como el glicerol, y, opcionalmente, de un 2 % a un 5 % de base acuosa, tal como el hidróxido sódico 10 M.

Las composiciones de la invención se pueden preparar mediante técnicas estándar, y usando un equipamiento estándar, conocidos para el experto en la materia. Se pueden incorporar otros ingredientes mediante mezclado estándar u otros principios de formulación.

Las composiciones de la invención, por tanto, se pueden incorporar en diversos tipos de preparaciones farmacéuticas previstas para administración tópica usando técnicas estándar (véanse, por ejemplo, Lachman et al., "The Theory and Practice of Industrial Pharmacy", Lea & Febiger, 3ª edición (1986) y "Remington: The Science and Practice of Pharmacy", Gennaro (ed.), Philadelphia College of Pharmacy & Sciences, 19ª edición (1995)), combinando las composiciones de la invención con aditivos y/o excipientes farmacéuticos convencionales usados en el estado de la técnica para tales preparaciones.

Las composiciones de la invención se administran preferentemente directamente a la piel y/o a las uñas. Por ejemplo, la composición se administra por encima y alrededor de las uñas del pie o las uñas de la mano humanas afectadas por una enfermedad fúngica, tal como la onicomicosis. Esto se puede efectuar cubriendo cada uña afectada con una composición líquida o en solución de aproximadamente dos o tres veces al día a aproximadamente una vez a la semana con una capa de la composición. La composición se puede aplicar también en el borde de las uñas. La administración de tal composición se puede conseguir mediante un dispositivo adecuado tal como un aplicador de gotas, un cepillito o una espátula.

Las composiciones de la invención muestran gran penetración en las uñas, por ejemplo. Esto se puede evaluar mediante un método *in vitro* para determinar la penetración en las uñas. Por ejemplo, se puede usar una célula de Franz para estudiar la penetración a través de una membrana de pezuña bovina tal y como se describe en los ejemplos que siguen.

De acuerdo con esto, las composiciones de la invención se pueden emplear en el tratamiento de enfermedades de las uñas, tales como las infecciones fúngicas de las uñas, por ejemplo la onicomicosis.

De acuerdo con otro aspecto de la invención se proporciona la composición de la invención para su uso en un método para tratar una enfermedad de las uñas que comprende administrar una composición de la invención a las uñas de un paciente.

De acuerdo con la invención, las composiciones de la invención se pueden combinar en el tratamiento con uno o más de otros tratamientos antifúngicos de las uñas, que incluyen terapia con láser, preparaciones antifúngicas orales, tales como la terbinafina y/o tratamientos antifúngicos tópicos, tales como preparaciones que comprenden

ciclopiroxolamina, amorolfina y similares.

Por "tratamiento" de enfermedades de las uñas y/o de la piel los presentes inventores incluyen el tratamiento terapéutico y/o cosmético, así como el tratamiento sintomático, profiláctico y paliativo de la enfermedad. El tratamiento, por tanto, incluye el alivio de los síntomas de enfermedades fúngicas así como la mejora del aspecto de las uñas y/o de la piel.

Las composiciones de la invención son sencillas y baratas de fabricar, se aplican tópicamente de modo sencillo, y pueden permitir el rápido alivio de los síntomas, tales como los descritos anteriormente en el presente documento.

Las composiciones de la invención pueden tener también la ventaja de que se pueden preparar usando métodos de procesamiento farmacéutico establecidos y emplean materiales que están aprobados para su uso en alimentos, productos farmacéuticos o productos cosméticos y/o de similar estatus normativo.

Las composiciones de la invención pueden tener también la ventaja de que pueden ser más eficaces que, menos tóxicas que, de acción más prolongada que, más potentes que, pueden producir menos efectos secundarios que, ser de más fácil absorción que, ser más aceptables por parte del paciente que, tener un mejor perfil farmacéutico que, y/o tener otras propiedades químicas, físicas o farmacológicas útiles con respecto a las composiciones farmacéuticas conocidas en el estado de la técnica, ya sea para su uso en el tratamiento de enfermedades de las uñas o de la piel o de otra manera.

La invención se ilustra por medio de los siguientes ejemplos, con referencia a la Figura 1 adjunta, que muestra una comparación de la estabilidad química de las composiciones de la invención comparadas con una composición comercial del estado de la técnica.

Ejemplo Comparativo 1

Formulación comercializada

Se preparó una composición con los ingredientes en las siguientes proporciones en tres tamaños de lote (450 kg, 150 kg y 20 kg), cada una de ellas disolviendo urea en propilenglicol antes de añadir ácido láctico y después NaOH acuoso 10 M.

Componente	% p/p
Propilenglicol	66,4
Urea	20
Ácido láctico	10
NaOH (ac.) 10 M	3,6

Ejemplo 2

Composición que incluye Glicerol I

Se preparó una composición con los ingredientes en las siguientes proporciones en un tamaño de lote de 0,5 kg disolviendo urea en propilenglicol y glicerol antes de añadir ácido láctico y después NaOH acuoso 10 M.

Componente	% p/p
Propilenglicol	59,76
Glicerol	6,64
Urea	20
Ácido láctico	10
NaOH (ac.) 10 M	3,6

Ejemplo 3

Composición que incluye Glicerol II

Se preparó una composición con los ingredientes en las siguientes proporciones en un tamaño de lote de 50 g disolviendo peróxido de hidrógeno y urea en ácido láctico y glicerol antes de añadir propilenglicol y urea. Se añadió NaOH 10 M al final de la preparación de la muestra cuando se disolvió completamente la urea.

Componente	% p/p
Propilenglicol	56,76
Glicerol	6,64
Componente	% p/p

Urea	17
Peróxido de hidrógeno y urea	6
Ácido láctico	10
NaOH (ac.) 10 M	3,6

Ejemplo 4Composición que incluye Glicerol III

- 5 Se preparó una composición con los ingredientes en las siguientes proporciones en un tamaño de lote de 3 kg disolviendo urea en propilenglicol y glicerol antes de añadir ácido láctico y después NaOH acuoso 10 M.

Componente	% p/p
Propilenglicol	56,4
Glicerol	10
Urea	20
Ácido láctico	10
NaOH (ac.) 10 M	3,6

10 Ejemplo 5Composición que incluye Glicerol IV

- 15 Se preparó una composición con los ingredientes en las siguientes proporciones en un tamaño de lote de 5 kg disolviendo peróxido de hidrógeno y urea en ácido láctico y glicerol antes de añadir propilenglicol y urea. Se añadió NaOH 10 M al final de la preparación de la muestra cuando se disolvió completamente la urea.

Componente	% p/p
Propilenglicol	53,90
Glicerol	10
Urea	17,5
Peróxido de hidrógeno y urea	5
Ácido láctico	10
NaOH (ac.) 10 M	3,6

Ejemplo 620 Composición que incluye Glicerol V

Se preparó una composición con los ingredientes en las siguientes proporciones de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 2 en un tamaño de lote de 0,2 kg.

Componente	% p/p
Propilenglicol	61,4
Glicerol	5
Urea	20
Ácido láctico	10
NaOH (ac.) 10 M	3,6

25

Ejemplo 7Ensayo comparativo

- 30 Se estudió la descomposición química de la urea en los tres lotes diferentes de producto (tal y como se describe en el Ejemplo Comparativo 1) en tres diferentes estudios de estabilidad y se compararon con la de los Ejemplos 2 y 6. Se usó un método analítico (RP-HPLC-UV) para la determinación del contenido de urea.

- 35 Los resultados se muestran en la Tabla 1 a continuación y en la Figura 1. Los tres lotes del Ejemplo 1 están fuera de la especificación (FDE; más del 10 % de degradación) a los 6 meses. Uno está FDE a los 3 meses. Sin embargo, el contenido de urea del Ejemplo 2 está dentro de la especificación durante todo el estudio de los 6 meses, y el del Ejemplo 6 está dentro de la especificación después de 3 meses.

- 40 Por tanto, el glicerol mejora la estabilidad de la urea en una formulación de producto almacenada en condiciones aceleradas (40 °C).

ES 2 543 957 T3

Tabla 1

Estabilidad de la urea con y sin glicerol durante 6 meses a 40 °C						
Formulaciones	Meses					
	0	1	1,5	2	3	6
Ejemplo 1 (lote de 450 kg)	20,10	19,50	-	18,80	18,30	<i>17,20</i>
Ejemplo 1 (lote de 150 kg)	20,00	19,20	-	18,20	18,10	<i>16,40</i>
Ejemplo 1 (lote de 20 kg)	20,00	18,60	-	18,90	<i>17,80</i>	<i>16,90</i>
Ejemplo 2	20,16	-	19,22	-	18,44	18,31
Ejemplo 6	20,06	-	-	-	18,92	-

Los valores en cursiva están FDE.

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica basada en una solución líquida adecuada para aplicación tópica a la piel y/o a las uñas, que comprende:
- 5 (a) de un 1 % a un 35 % en peso basado en el peso total de la composición de un componente basado en urea;
 (b) de un 40 % a un 80 % en peso basado en el peso total de la composición de un componente de diol;
 (c) de un 1 % a un 20 % en peso basado en el peso total de la composición de un componente de ácido orgánico;
 10 (d) de un 5 % a un 12 % en peso basado en el peso total de la composición de un componente de triol; y
 (e) una cantidad de una base acuosa suficiente para proporcionar un pH final de la composición en el intervalo de 2 a 6.
2. Una composición de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende de un 8 % a un 25 % en peso de urea y/o peróxido de urea.
3. Una composición de acuerdo con una cualquiera de la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en la que el componente de diol comprende propilenglicol.
- 20 4. Una composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende de un 5 % a un 12 % en peso del componente de ácido orgánico, seleccionándose el componente ácido de entre el grupo de ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido butírico, ácido valérico, ácido caproico, ácido caprílico, ácido cáprico, ácido sórbico, ácido oxálico, ácido hidroxibutírico, ácidos hidroxipropiónicos, ácido láctico, ácido glicólico, ácido cítrico, ácido málico, ácido tartárico, ácido malónico, ácido fumárico, ácido succínico, ácido glutárico, ácido adipico, ácido pimélico, ácido oxalacético, ácido ftálico, ácido tartrónico, ácido pirúvico y mezclas de los mismos.
5. Una composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el componente de ácido orgánico comprende ácido láctico.
- 30 6. Una composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el componente de triol comprende glicerol.
7. Una composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la cantidad de base acuosa es suficiente para proporcionar un pH final de la composición en el intervalo de 3,5 a 4,5.
- 35 8. Una composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende de un 2 % a un 5 % en peso basado en el peso total de la composición de la base acuosa.
9. Una composición de acuerdo con la reivindicación 8, en la que la base es hidróxido sódico.
- 40 10. Una composición según lo definido en una cualquiera de las reivindicaciones anteriores para su uso en un método de tratamiento de una infección fúngica de las uñas.
11. Una composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 10, en la que la enfermedad de las uñas es la onicomycosis.
- 45 12. Una composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 10 o la reivindicación 11, en la que el tratamiento comprende aplicar la composición en forma de un líquido o una solución a la uña afectada.
- 50 13. Un método para mejorar la estabilidad de almacenamiento de una composición farmacéutica adecuada para aplicación tópica a la piel y/o a las uñas, que comprende:
- (a) un componente basado en urea;
 (b) un componente de diol;
 55 (c) un componente de ácido orgánico; y
 (d) opcionalmente, una base acuosa,
- comprendiendo el método añadir entre un 5 % y un 12 % en peso basado en el peso total de la composición de un componente de triol a esa composición antes de dicho almacenamiento.
- 60 14. Un método de acuerdo con la reivindicación 13 en el que la composición es tal y como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9.

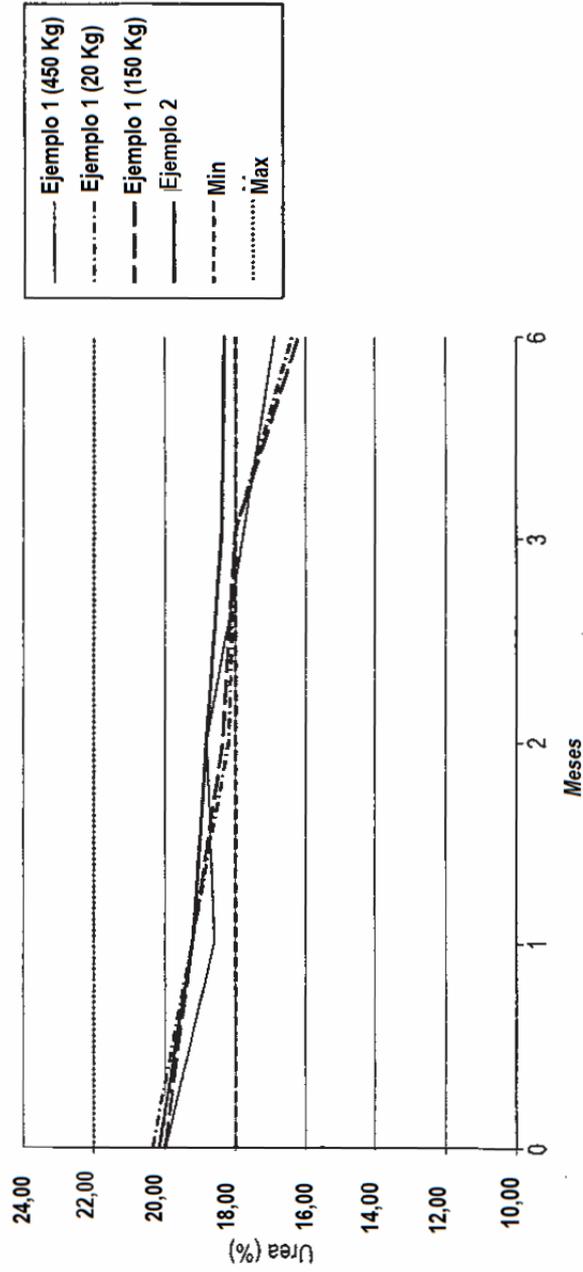


FIG. 1