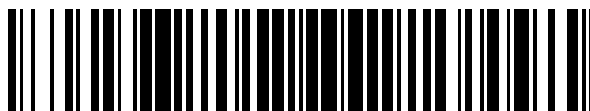


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 548 998**

51 Int. Cl.:

A01N 43/54 (2006.01)

A61K 31/517 (2006.01)

A61K 9/70 (2006.01)

A61K 9/00 (2006.01)

A61P 31/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.05.2010 E 10781187 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.08.2015 EP 2434892**

54 Título: **Composiciones antifúngicas de azol**

30 Prioridad:

29.05.2009 US 213335 P

04.09.2009 US 239811 P

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

22.10.2015

73 Titular/es:

PALAU PHARMA, S.A. (100.0%)
Av. Cami Reial 51-57 Pol. Ind. Riera de Caldes
08184 Palau-solità i Plegamans, Barcelona, ES

72 Inventor/es:

LENN, JON;
HOFLAND, HANS y
HSIA, EDWARD

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 548 998 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 antifúngicas de azol

5 CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a procedimientos de tratamiento tópico o prevención de una infección causada por hongos.

10 ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Las infecciones fúngicas de las uñas (conocidas como onicomiosis) y la piel circundante son antiestéticas y, en ciertos casos, pueden dar como resultado la pérdida de la uña. Estas infecciones están causadas por dermatofitos, *Candida* y mohos no dermatofitos. Los dermatofitos comunes que infectan la uña y piel circundante incluyen *Trichophyton rubrum* y *Trichophyton mentagrophytes*.

Las opciones de tratamiento actuales para onicomiosis incluyen tratamiento oral con terbinafina, itraconazol, griseofulvina o fluconazol. Las opciones alternativas incluyen tratamiento tópico con amorolfina o ciclopirox. Se describe una de dichas composiciones tópicas en el documento US 4.957.730 de Bohn *et al.*, que da a conocer un barniz de uñas que comprende una sustancia formadora de película y un derivado de 1-hidroxi-2-piridona (tal como ciclopirox).

El documento US 6.455.592 de Laugier *et al.* describe una composición que comprende una cantidad farmacológicamente eficaz de clorhidrato de terbinafina, un medio disolvente que comprende agua y al menos un alcohol C₂-C₈ de cadena lineal o ramificada y un agente de penetración hidrófilo.

La solicitud de patente de EE.UU. publicada nº 2003/0190340 de Bohn *et al.* da a conocer una preparación que comprende un agente formador de gel hidrófilo, agua y un compuesto tal como 1-hidroxi-4-metil-6-ciclohexil-2(1H)piridona.

La solicitud de patente de EE.UU. publicada nº 2004/0028721 de Colombo *et al.* da a conocer películas monocapa para la administración dérmica o transdérmica de ingredientes activos que comprenden al menos un ingrediente activo, un agente formador de película y un polímero adhesivo hidrófilo.

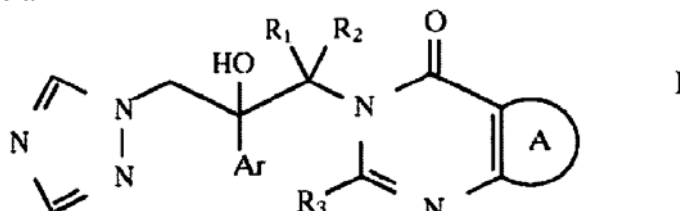
El documento US 5.807.854 de Bartoli *et al.* describe derivados de pirimidona novedosos, tales como albaconazol, que muestran actividad contra *Candida albicans*, *Candida krusei* y *Aspergillus fumigatus*.

El documento WO 2008/021049 de Paredes *et al.* describe formas cristalinas novedosas de albaconazol, a saber las formas cristalinas I, II, III, IV, V y VI.

Sigue habiendo la necesidad en la técnica de procedimientos de tratamiento tópico o prevención de onicomiosis y otras infecciones fúngicas de la piel. La presente invención afronta estas necesidades.

SUMARIO DE LA INVECIÓN

Un aspecto de la presente invención proporciona un procedimiento de tratamiento o profilaxis de una afección fúngica en un paciente humano, comprendiendo el procedimiento la aplicación tópica al paciente de una composición farmacéuticamente aceptable que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un derivado de pirimidona de fórmula general I:



50 como racemato, mezcla diastereoisomérica o enantiómero puro, en la que:

Ar representa fenilo o fenilo sustituido con uno o más grupos halógeno y/o trifluorometilo;

R₁ es alquilo C₁-C₄;

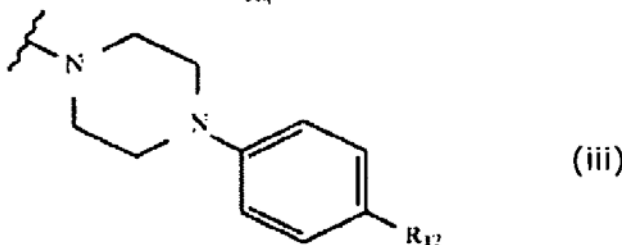
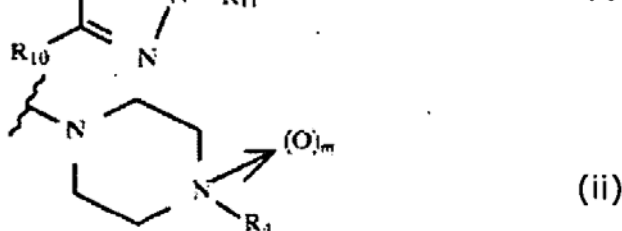
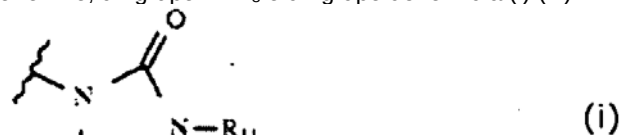
55 R₂ es hidrógeno o alquilo C₁-C₄; o R₁ junto con R₂ forman una cadena de polimetileno C₂-C₄;

R₃ representa hidrógeno, alquilo C₁-C₄, halogenoalquilo C₁-C₄ o ciclopropilo;

A representa un anillo de benceno o un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros en el que uno o más de los átomos de anillo se selecciona del grupo consistente en N, O y S, pudiendo estar opcionalmente condensados dichos anillos con un anillo de benceno o un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros que contiene uno o más heteroátomos

seleccionados de N, O y S, y en la que A puede estar no sustituido o tener 1, 2, 3 o 4 grupos W en cualquiera de los anillos;

el grupo W representa alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆, halogenoalquilo C₁-C₄, alcoxilo C₁-C₄, halogenoalcoxilo C₁-C₄, halógeno, nitro, ciano, hidroxilo, benciloxilo, hidroximetilo, un -NR₄R₅, -CONR₄R₅, -CH₂-OCO-R₄, -CO-R₄, -COO-R₄, -SO₂R₆, -C(=NR₄)NHR₇, -C(=NR₇)OR₄ y adicionalmente uno de los grupos W puede representar también 1-pirrolilo, 1-imidazolilo, 1H-1,2,4-triazol-1-ilo, 5-tetrazolilo (opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₄), 1-pirrolidinilo, 4-morfolinilo, N-óxido de 4-morfolinilo, un grupo -X-R₈ o un grupo de fórmula (i)-(iv):



en las que:

R₄ representa hidrógeno, alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆ o arilalquilo C₁₋₄, en el que arilo representa fenilo o fenilo sustituido con uno o más de alquilo C₁-C₄, halógeno, halogenoalquilo C₁-C₄, alcoxilo C₁-C₄ o halogenoalcoxilo C₁-C₄;

R₅ representa hidrógeno, alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆, -COR₄ o -COCF₃;

R₆ representa alquilo C₁-C₄;

R₇ representa hidrógeno, -CONH₂, -COMe, -CN, -SO₂NHR₄, -SO₂R₄, -OR₄, -OCOR₄ o -(alquil C₁₋₄)-NH₂;

X representa un enlace sencillo, -O-, -SO_n, -NR₄- o -C(=O)-;

n representa 0, 1 o 2;

R₈ representa fenilo o un fenilo sustituido con uno o más grupos R₉;

R₉ representa alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆, halogenoalquilo C₁-C₄, alcoxilo C₁-C₄, halogenoalcoxilo C₁-C₄, halógeno, nitro, ciano, -NR₄R₅, -CONR₄R₅, -CH₂-OCO-R₄, -CO-R₄, -COO-R₄, -SO₂R₆, -C(=NR₄)NHR₇, -C(=NR₇)OR₄, un grupo de fórmula (iv) o R₉ representa fenilo o fenilo opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₄, halogenoalquilo C₁-C₄, alcoxilo C₁-C₄, halogenoalcoxilo C₁-C₄, halógeno, nitro o ciano;

R₁₀ representa hidrógeno o metilo;

R₁₁ representa hidrógeno, isopropilo, ciclopentilo, ciclopropilo, 2-butilo, 3-pentilo, 3-hidroxi-2-butilo o 2-hidroxi-3-pentilo;

m representa 0 o 1;

R₁₂ representa halógeno, halogenoalquilo C₁-C₄, halogenoalcoxilo C₁-C₄, nitro, amino, ciano o un grupo de fórmula (i);

Y representa -CH₂- o -C(=O)-; y

Z representa NH u O;

y las sales y solvatos del mismo;

y un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable del mismo, y opcionalmente un segundo agente farmacéuticamente activo.

Según otro aspecto, la presente invención proporciona una composición tópica para el tratamiento o la profilaxis de una afección fúngica, que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un derivado de pirimidona de fórmula general I y un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable del mismo, y opcionalmente un segundo agente farmacéuticamente activo.

Según un aspecto adicional, la presente invención se refiere al uso de las composiciones descritas en la presente memoria para la preparación de un medicamento para el tratamiento o la profilaxis de una afección fúngica.

Según una realización adicional más, la presente invención se refiere al uso de las composiciones descritas en la presente memoria para el tratamiento o la profilaxis de una afección fúngica.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

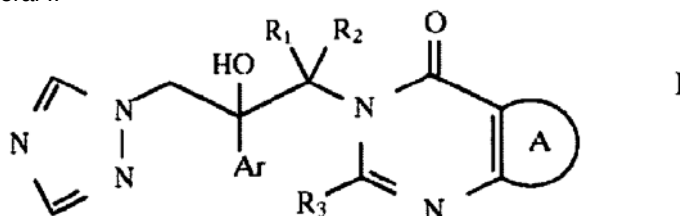
La Figura 1 ilustra la distribución de albaconazol en (A) perforaciones de uña y (B) almohadillas receptoras (soportes de la uña).

La Figura 2 ilustra los resultados de un ensayo de uña infectada que compara la eficacia de una composición según la presente invención con un comparador comercial (laca de uñas PENLAC®), en la reducción de la viabilidad de *Trichophyton rubrum*.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

La presente invención se define en las reivindicaciones. La materia en cuestión que no está englobada por el alcance de las reivindicaciones no forma parte de la invención actualmente reivindicada.

Según un aspecto, la presente invención proporciona un procedimiento para el tratamiento o la profilaxis de una afección fúngica en un paciente, comprendiendo el procedimiento la aplicación tópica al paciente de una composición farmacéuticamente aceptable que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un derivado de pirimidona de fórmula general I:



como racemato, mezcla diastereoisomérica o enantiómero puro, en la que:

Ar representa fenilo o fenilo sustituido con uno o más grupos halógeno y/o trifluorometilo;

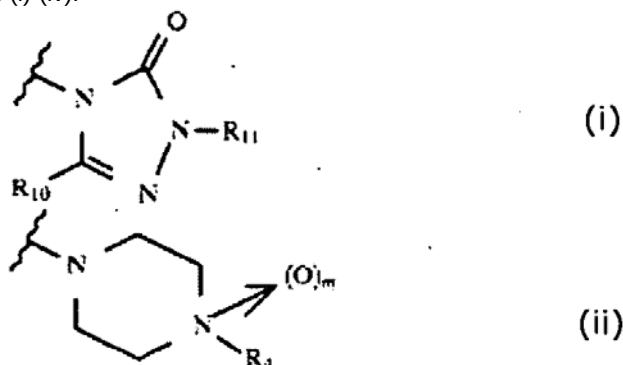
R₁ es alquilo C₁-C₄;

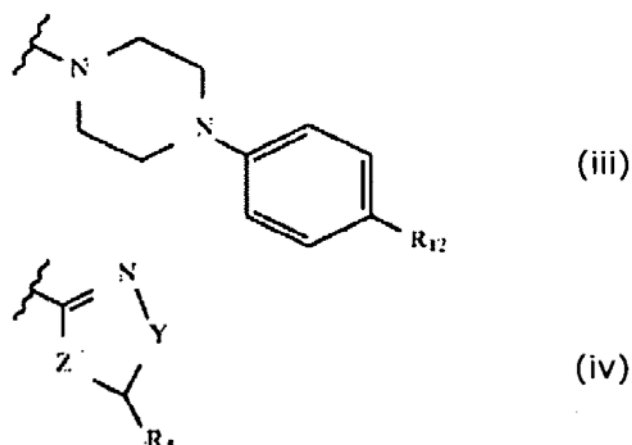
R₂ es hidrógeno o alquilo C₁-C₄; o R₁ junto con R₂ forman una cadena de polimetileno C₂-C₄;

R₃ representa hidrógeno, alquilo C₁-C₄, halogenoalquilo C₁-C₄ o ciclopropilo;

A representa un anillo de benceno o un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros en el que uno o más de los átomos de anillo se selecciona del grupo consistente en N, O y S, pudiendo estar opcionalmente condensados dichos anillos con un anillo de benceno o un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de N, O y S, y en la que A puede estar no sustituido o tener 1, 2, 3 o 4 grupos W en cualquiera de los anillos:

el grupo W representa alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆, halogenoalquilo C₁-C₄, alcoxilo C₁-C₄, halogenoalcoxilo C₁-C₄, halógeno, nitro, ciano, hidroxilo, benciloxilo, hidroximetilo, un grupo -NR₄R₅, un grupo -CONR₄R₅, un grupo -CH₂-OCO-R₄, un grupo -CO-R₄, un grupo -COO-R₄, un grupo -SO₂R₆, un grupo -C(=NR₄)NHR₇, un grupo -C(=NR₇)OR₄ y adicionalmente uno de los grupos W puede representar también 1-pirrolilo, 1-imidazolilo, 1*H*-1,2,4-triazol-1-ilo, 5-tetrazolilo (opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₄), 1-pirrolidinilo, 4-morfolinilo, *N*-óxido de 4-morfolinilo, un grupo -X-R₈ o un grupo de fórmulas (i)-(iv):





en las que:

R₄ representa hidrógeno, alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆ o arilalquilo C₁₋₄, en el que arilo representa fenilo o fenilo sustituido con uno o más grupos alquilo C₁-C₄, halógeno, halogenoalquilo C₁-C₄, alcoxilo C₁-C₄ o halogenoalcoxilo C₁-C₄;

R₅ representa hidrógeno, alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆, -COR₄ o -COCF₃;

R₆ representa alquilo C₁-C₄;

n representa 0, 1 o 2;

R₇ representa hidrógeno, -CONH₂, -COMe, -CN, -SO₂NHR₄, -SO₂R₄, -OR₄, -OCOR₄ o -(alquil C₁₋₄)-NH₂;

X representa un enlace sencillo, -O-, -SO_n, -NR₄- o -C(=O)-;

R₈ representa un grupo fenilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos R₉;

R₉ representa alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆, halogenoalquilo C₁-C₄, alcoxilo C₁-C₄, halogenoalcoxilo C₁-C₄, halógeno, nitro, ciano, -NR₄R₅, -CONR₄R₅, -CH₂-OCO-R₄, -CO-R₄, -COO-R₄, -SO₂R₆, -C(=NR₄)NHR₇, -C(=NR₇)OR₄, un grupo de fórmula (iv) o R⁹ representa fenilo o fenilo sustituido con alquilo C₄, halogenoalquilo C₁-C₄, alcoxilo C₁-C₄, halogenoalcoxilo C₁-C₄, halógeno, nitro o ciano;

R₁₀ representa hidrógeno o metilo;

R₁₁ representa hidrógeno, isopropilo, ciclopentilo, ciclopropilo, 2-butilo, 3-pentilo, 3-hidroxi-2-butilo o 2-hidroxi-3-pentilo;

m representa 0 o 1;

R₁₂ representa halógeno, halogenoalquilo C₁-C₄, halogenoalcoxilo C₁-C₄, nitro, amino, ciano o un grupo de fórmula (i);

Y representa -CH₂- o -C(=O)-; y

Z representa NH u O;

y las sales y solvatos del mismo;

y un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable del mismo, y opcionalmente un segundo agente farmacéuticamente activo.

Según otro aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica tópica para el tratamiento o la profilaxis de una afección fúngica, que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un derivado de pirimidona de fórmula general I y un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable del mismo, y opcionalmente un segundo agente farmacéuticamente activo.

Según un aspecto adicional, la presente invención se refiere al uso de las composiciones descritas en la presente memoria para la preparación de un medicamento para el tratamiento o la profilaxis de una afección fúngica.

Según una realización adicional más, la presente invención se refiere al uso de las composiciones descritas en la presente memoria para el tratamiento o la profilaxis de una afección fúngica.

Según una realización, se selecciona el derivado de pirimidona de fórmula general I del grupo consistente en:

(a) (1*R*,2*R*)-7-cloro-3-[2-(2,4-difluorofenil)-2-hidroxi-1-metil-3-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)propil]quinazolin-4(3*H*)-ona;

(b) (1*R*,2*R*)-3-[2-(2,4-difluorofenil)-2-hidroxi-1-metil-3-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)propil]-7-trifluorometilquinazolin-4(3*H*)-ona;

(c) (1*R*,2*R*)-3-[2-(2,4-difluorofenil)-2-hidroxi-1-metil-3-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)propil]-7-(2,2,2-trifluoroetoxi)quinazolin-4(3*H*)-ona;

(d) (1*R*,2*R*)-6-(4-clorofenil)-3-[2-(2,4-difluorofenil)-2-hidroxi-1-metil-3-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)propil]tieno[3,2-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona;

(e) (1*R*,2*R*)-4-[[2-(2,4-difluorofenil)-2-hidroxi-1-metil-3-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)propil]-4-oxo-3,4-dihidrotieno[3,2-*d*]pirimidin-6-il]benzonitrilo;

(f) (1*R*,2*R*)-7-(4-clorofenoxi)-3-[2-(2,4-difluorofenil)-2-hidroxi-1-metil-3-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)propil]quinazolin-4(3*H*)-ona;

- (g) (1*R*,2*R*)-3-[2-(2,4-difluorofenil)-2-hidroxi-1-metil-3-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)propil]-6-[4-imino(metoxiamino)metil]fenil]tieno[3,2-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona;
 (h) (1*R*,2*R*)-7-bromo-3-[2-(2,4-difluorofenil)-2-hidroxi-1-metil-3-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)propil]quinazolin-4(3*H*)-ona;
 (i) (1*R*,2*R*)-3-[2-(2,4-difluorofenil)-2-hidroxi-1-metil-3-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)propil]-7-yodoquinazolin-4(3*H*)-ona;
 5 (j) (1*R*,2*R*)-3-[2-(2,4-difluorofenil)-2-hidroxi-1-metil-3-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)propil]-6(4-fluorofenil)tieno[3,2-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona;
 (k) (1*R*,2*R*)-3-[2-(2,4-difluorofenil)-2-hidroxi-1-metil-3-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)propil]-6-[4-(metilsulfonil)fenil]tieno[3,2-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona;
 (l) (1*R*,2*R*)-6-(4-fluorofenil)-3-[2-(2-fluorofenil)-2-hidroxi-1-metil-3-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)propil]tieno[3,2-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona; y
 10 (m) (1*R*,2*R*)-7-cloro-3-[2-(2-fluorofenil)-2-hidroxi-1-metil-3-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)propil]quinazolin-4(3*H*)-ona;
 y una sal o solvato de los mismos.

Según una realización adicional, el derivado de pirimidona de fórmula general I es (1*R*,2*R*)-7-cloro-3-[2-(2,4-difluorofenil)-2-hidroxi-1-metil-3-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)propil]quinazolin-4(3*H*)-ona, también conocida como albaconazol.

Se describen adicionalmente en el documento US 5.807.854 derivados de pirimidona de fórmula general I útiles en la presente invención.

Según una realización, el derivado de pirimidona de fórmula general I está presente en una cantidad de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 20 % en peso. En una realización, el derivado de pirimidona está presente en una cantidad de aproximadamente 1 a aproximadamente 10 % en peso. En otra realización, el derivado está presente en una cantidad de aproximadamente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 % en peso. En una realización adicional, el derivado de pirimidona de fórmula general I está presente en una cantidad de aproximadamente 3 % en peso.

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

La composición farmacéutica tópica que comprende un derivado de pirimidona de fórmula general I se formula como laca de uñas.

En otra realización, la composición farmacéutica es una laca de uñas y el derivado de pirimidona es albaconazol.

Según otra realización, la composición farmacéutica está exenta o sustancialmente exenta de agua.

Laca de uñas

Según una realización, la composición farmacéutica tópica comprende adicionalmente al menos un disolvente volátil y un componente formador de película. Según esta realización, la composición es una laca de uñas. La aplicación tópica de la laca de uñas permite depositar una película flexible sobre el área afectada, concretamente una vez se ha evaporado el disolvente volátil. Esta película flexible protege el área infectada del estrés ambiental y/o ropas, y actúa como depósito para el ingrediente activo. En una realización, la laca de uñas está exenta o sustancialmente exenta de agua.

Disolvente volátil

La laca de uñas de la presente invención comprende uno o más disolventes volátiles. Por tanto, cuando se administra la laca de uñas a la uña y piel circundante de un paciente, la evaporación del disolvente volátil deja una matriz de ingrediente activo en el componente formador de película sobre la superficie de la uña y piel circundante. Esto permite a su vez una fácil penetración del ingrediente activo en uña y piel.

Se selecciona adecuadamente el disolvente volátil de etanol, alcohol propílico, alcohol isopropílico, alcohol n-butílico, alcohol *terc*-butílico, butoxietanol, acetona, acetato de etilo, acetato de butilo o una combinación o mezcla de los mismos. Según una realización, el disolvente volátil es una muestra de etanol y acetato de etilo. Según una realización alternativa, el disolvente volátil es una mezcla de alcohol isopropílico y etanol. Según una realización, el disolvente volátil está presente en una cantidad de aproximadamente 40 a aproximadamente 99,85 % en peso. Según otra realización, el disolvente volátil está presente en una cantidad de aproximadamente 60 a aproximadamente 90 % en peso. Según aún otra realización, el disolvente volátil está presente en una cantidad de aproximadamente 75 a aproximadamente 85 % en peso.

Componente formador de película

Según una realización de la presente invención, el componente formador de película es un polímero formador de película. Los polímeros formadores de película adecuados incluyen, pero sin limitación, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, polivinilpirrolidona, carbómero, polímero entrelazado de PVM/MA decadieno, hidroxipropilguar, copolímero de octilacrilamida-acrilatos, copolímero de metacrilato de aminoalquilo, copolímero de metacrilato de amonio, copolímeros de PVPNA, PVA, un éster alquílico C₂-C₄ de copolímero de PVM/MA, goma laca o una combinación o mezcla de los mismos.

Según una realización, el polímero formador de película es un polímero hidrófilo. El polímero hidrófilo se selecciona adecuadamente de hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, polivinilpirrolidona, carbómero, polímero entrelazado de PVM/MA decadieno o hidroxipropilguar, o una combinación o mezcla de los mismos.

Según una realización alternativa, el polímero formador de película es un polímero hidrófobo. El polímero hidrófobo se selecciona adecuadamente de copolímero de acrilatos de octilacrilamida, copolímero de metacrilato de aminoalquilo, copolímero de metacrilato de amonio, copolímero de PVP/VA, PVA, un éster alquílico C₂-C₄ de copolímero de PVM/MA, o goma laca, o una combinación o mezcla de los mismos.

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

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

Para el tratamiento "una vez al día", se prefiere usar un polímero hidrófilo como polímero formador de película. Para el tratamiento "una vez por semana", se prefiere usar un polímero hidrófobo como polímero formador de película. El uso de dicho polímero hidrófobo crea una película resistente al agua y al rozamiento adecuada para un tratamiento prolongado (concretamente, una aplicación menos frecuente).

Agentes activos adicionales

Según una realización de la presente invención, las composiciones farmacéuticas tópicas pueden comprender al menos un agente farmacéuticamente activo adicional (o segundo).

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

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

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

Según otra realización más, el segundo agente farmacéuticamente activo es un corticosteroide. El corticosteroide se selecciona adecuadamente del grupo consistente en alclometasona, amcinonida, beclometasona, betametasona, budesonida, clobetasol, clobetasona, cortisona, desonida, desoximetasona, diflorasona, diflucortolona, flucorolona, flumetasona, fluocinolona, fluocinonida, fluocortina de butilo, fluocortolona, fluprednidenol, flurandrenolida, flurandrenolona, fluticasona, halcinonida, halobetasol, hidrocortisona, metilprednisolona, mometasona, prednisona, acetona de triamcinolona, prednicarbat y sales y ésteres de los mismos.

En otra realización, el segundo agente farmacéuticamente activo es un análogo de vitamina D. El análogo de vitamina D se selecciona adecuadamente del grupo consistente en calcidiol, calcitriol, calcipotrieno, paricalcitol, 22-oxacalcitriol, dihidrotaquisterol, calciferol y sales y ésteres de los mismos.

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

Otros ingredientes

- 10 Las presentes composiciones farmacéuticas tópicas pueden comprender excipientes adicionales, como es conocido en la materia. El excipiente se selecciona adecuadamente de agua agentes reguladores del pH, humectantes, extensores de película, agentes quelantes, antioxidantes, conservantes, plastificantes, potenciadores de la penetración, fragancias, colorantes, tensioactivos, emolientes, agentes gelificantes, secuestrantes de radicales o una combinación o mezcla de los mismos.

Agente regulador del pH

- 20 Las presentes composiciones farmacéuticas tópicas pueden comprender adicionalmente un agente regulador del pH. En una realización, el agente regulador del pH es una base. Las bases reguladoras del pH adecuadas incluyen aminas, bicarbonatos, carbonatos e hidróxidos tales como hidróxidos de metal alcalino o alcalinotérreo, así como hidróxidos de metal de transición. En otra realización, el agente regulador del pH es un ácido, una sal ácida o mezcla de los mismos. Según otra realización más, el agente regulador de pH es un tampón. El tampón se selecciona adecuadamente de citrato/ácido cítrico, acetato/ácido acético, fosfato/ácido fosfórico, formiato/ácido fórmico, propionato/ácido propiónico, lactato/ácido láctico, carbonato/ácido carbónico, amonio/amoniaco, edetato/ácido edético o una combinación o mezcla de los mismos.

- 25 Según una realización, el agente regulador del pH está presente en una cantidad de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 10 % en peso. Según otra realización, el agente regulador del pH está presente en una cantidad suficiente para regular el pH de la composición a entre aproximadamente 4 y aproximadamente 6,5.

Humectantes

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

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

Extensores de película

- 45 Las presentes composiciones farmacéuticas tópicas pueden comprender adicionalmente al menos un extensor de película. Los ejemplos no limitantes de extensores de película útiles a este respecto incluyen carbonato de calcio, fosfato de calcio, estearato de calcio, estearato de magnesio, estearato de cinc, sulfato de calcio, dióxido de silicio coloidal, caolín, carbonato de magnesio, silicato de magnesio, estearilfumarato de sodio, talco, dióxido de titanio, óxido de cinc o una combinación o mezcla de los mismos. En una realización, el extensor de película está presente en una cantidad de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 2 % en peso.

Agentes quelantes

- 55 Las presentes composiciones farmacéuticas tópicas pueden comprender adicionalmente un agente quelante. Los ejemplos no limitantes de agentes quelantes útiles a este respecto incluyen ácido cítrico, (mono)citrato de isopropilo, citrato de estearilo, citrato de lecitina, ácido glucónico, ácido tartárico, ácido oxálico, ácido fosfórico, tetrapirofosfato de sodio, monofosfato de potasio, hexametáfosfato de sodio, hexametáfosfato de calcio, sorbitol, glicina (ácido aminoacético), metilglucamina, trietanolamina (trolamina), EDTA, DEG (dihidroxietilglicina), DPTA (ácido dietilentriaminopentaacético), NTA (ácido nitrilotriacético), HEDTA (ácido N-(hidroxietil)etilentriaminotriacético), aminocarboxilatos, dimercaperol (BAL), ácido larixínico (maltol), ligandos unidentados (iones fluoruro y cianuro), difeniltiocarbazona, o-fenantrolina, difenilaminosulfonato de bario, glucoheptonato de sodio, 8-hidroxiquinolina, complejos de olefina (tales como diclopentadienilo-hierro), porfirinas, fosfonatos o una combinación o mezcla de los mismos. En una realización, el agente quelante está presente en una cantidad de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 1 % en peso.

Antioxidantes

5 Las presentes composiciones farmacéuticas tópicas pueden comprender adicionalmente un antioxidante. Los ejemplos no limitantes de sustancias que pueden servir como antioxidante en la presente invención incluyen hidroxitolueno butilado, hidroxianisol butilado, tocoferol, galato de propilo, vitamina E TPGS o una combinación o mezcla de los mismos. En una realización, las presentes composiciones comprenden un antioxidante en una cantidad de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 1 % en peso.

10 *Conservantes*

Las presentes composiciones farmacéuticas tópicas pueden comprender adicionalmente un conservante. Los ejemplos no limitantes de sustancias que pueden servir como conservante en la presente memoria incluyen alcohol bencílico, diazolidinilurea, metilparabeno, etilparabeno, propilparabeno, butilparabeno, fenoxietanol, ácido sórbico, ácido benzoico, sales de los mismos o una combinación o mezcla de los mismos. En una realización, las presentes composiciones comprenden un conservante en una cantidad de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 2 % en peso.

20 *Procedimientos de tratamiento*

Las presentes composiciones tópicas son particularmente eficaces en el tratamiento del dermatofito específico *Trichophyton rubrum*. Según una realización, la presente invención se refiere a un procedimiento de tratamiento una afección fúngica causada por una infección por *Trichophyton rubrum*. Las presentes composiciones son también eficaces para tratar afecciones fúngicas causadas por *Trichophyton mentagrophytes* y *Epidermophyton floccosum*.

25 En una realización, la afección fúngica se selecciona del grupo consistente en onicomiosis, tiña del pie (pie de atleta), tiña crural (inguinal), tiña de la barba (barba), tiña del cuero cabelludo (cuero cabelludo), tiña corporal (cuerpo), tiña de la mano (mano) y dermatofitosis (tiña).

30 Según una realización, la afección fúngica es onicomiosis.

Terapia de combinación

35 En otra realización, pueden usarse las presentes composiciones tópicas en combinación con una forma de dosificación adicional (separada) para potenciar el tratamiento de la afección fúngica. Esta forma de dosificación adicional puede aplicarse o tomarse al mismo tiempo que las presentes composiciones, concretamente de forma simultánea. Como alternativa, se administra una de las presentes composiciones y la forma de dosificación adicional por la mañana y la otra se administra por la tarde (o viceversa).

40 En una realización, se administra la presente composición tópica como combinación con una composición oral separada que contiene un agente antifúngico, que puede ser el mismo o diferente de los derivados de pirimidona de fórmula general I descritos en la presente memoria. En una realización, el agente antifúngico en la composición oral se selecciona de terbinafina, pramiconazol, itraconazol, griseofulvina o fluconazol. En una realización alternativa, el agente antifúngico en la composición oral es un derivado de pirimidona de fórmula general I. Según una realización adicional, el derivado de pirimidona de fórmula general I en la composición oral es albaconazol.

Según otra realización, se usan las presentes composiciones farmacéuticas tópicas como terapia de mantenimiento. Se inicia la terapia de mantenimiento después del alivio sustancial o completo de los síntomas de la afección fúngica después del tratamiento primario.

50 En una realización, la composición para terapia de mantenimiento es una laca de uñas que comprende un derivado de pirimidona de fórmula general I. Según una realización adicional, el derivado de pirimidona de fórmula general I es albaconazol.

55 Es una realización de la invención una composición de laca de uñas para administración tópica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de albaconazol y al menos un disolvente volátil y un componente formador de película, y opcionalmente al menos un agente farmacéuticamente aceptable adicional.

60 En otra realización, la composición incluye al menos un disolvente volátil que se selecciona del grupo consistente en etanol, alcohol propílico, alcohol isopropílico, alcohol n-butílico, alcohol *terc*-butílico, butoxietanol, acetona, acetato de etilo y acetato de butilo.

En otra realización, el al menos un disolvente volátil es una mezcla de alcohol isopropílico y etanol.

65 En otra realización, el al menos un disolvente volátil es una mezcla de acetato de etilo y etanol.

En otra realización, el componente formador de película es un polímero formador de película seleccionado del grupo consistente en hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, polivinilpirrolidona, carbómero, polímero entrelazado de PVM/MA decadieno, hidroxipropilguar, copolímero de acrilatos de octilacrilamida, copolímero de metacrilato de aminoalquilo, copolímero de metacrilato de amonio, copolímeros de PVP/VA, PVA, un éster alquílico C₂-C₄ de copolímero de PVM/MA, goma laca y mezclas de los mismos.

En otra realización, el componente formador de película es el éster butílico de copolímero de PVM/MA.

En otra realización, el uno o más excipientes adicionales en la forma de dosificación tópica se seleccionan del grupo consistente en agua, agentes reguladores del pH, humectantes, extensores de película, agentes quelantes, antioxidantes, conservantes, plastificantes, potenciadores de la penetración, fragancias, colorantes, tensioactivos, emolientes, agentes gelificantes y secuestrantes de radicales.

En otra realización, la composición puede comprender al menos un segundo agente farmacéuticamente activo seleccionado del grupo consistente en un agente antibacteriano, agente antifúngico, corticosteroide y análogo de vitamina D.

Definiciones

Como se usan en la presente memoria, los términos “administrado”, “administrando” y “administración” hacen referencia a cualquier procedimiento que, en la práctica médica establecida, suministra la composición a un paciente de tal manera que proporcione un efecto terapéutico.

Debería entenderse que los términos “un” y “una” como se usan anteriormente y en otros lugares de la presente memoria hacen referencia a “uno o más” de los componentes enumerados. Resultará evidente para un especialista en la materia que el uso del singular incluye el plural a menos que se afirme específicamente otra cosa.

A lo largo de la solicitud, las descripciones de diversas realizaciones usan la expresión “comprende”, sin embargo, se entenderá por un especialista en la materia que, en algunas ocasiones específicas, una realización pueda describirse como alternativa usando la expresión “consiste esencialmente en” o “consiste en”.

Como se usa en la presente memoria, las frases una “cantidad eficaz” o una “cantidad terapéuticamente eficaz” de un agente activo o ingrediente, o agente farmacéuticamente activo o ingrediente, que son sinónimos en la presente memoria, hacen referencia a una cantidad de agente farmacéuticamente activo suficiente para tener un efecto terapéutico tras la administración. Una cantidad terapéuticamente eficaz del agente farmacéuticamente activo puede tratar, tratará o se espera que trate la afección fúngica. Las cantidades eficaces de agente farmacéuticamente activo variarán con la afección particular que se esté tratando, la gravedad de la afección, la duración del tratamiento y los componentes específicos de la composición que se esté usando.

Como se usa en la presente memoria, el término “matriz” significa el espacio dentro de la estructura polimérica entrelazada. Este espacio sirve también como “depósito” en el que reside el ingrediente o ingredientes activos antes de la administración.

Como se usa en la presente memoria, el término “sales del mismo” hace referencia a sales que sean farmacéuticamente aceptables y que posean la actividad farmacológica deseada del compuesto original. Dichas sales incluyen: (1) sales de adición de ácido, formadas con ácidos tales como, por ejemplo, ácido acético, ácido benzoico, ácido cítrico, ácido glucónico, ácido glutámico, ácido glutárico, ácido glicólico, ácido clorhídrico, ácido láctico, ácido maleico, ácido málico, ácido malónico, ácido mandélico, ácido fosfórico, ácido propiónico, ácido sórbico, ácido succínico, ácido sulfúrico, ácido tartárico, aminoácidos naturales y derivados sintéticos y mezclas de los mismos; o (2) sales formadas cuando un protón ácido presente en el compuesto original (i) se reemplaza por un ión metálico, p.ej. un ión de metal alcalino o un ión de metal alcalinotérreo o un ión de aluminio, o (ii) protona una base orgánica tal como, por ejemplo, etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, trometamina y *N*-metilglucamina.

Como se usa en la presente memoria, el término “sustancialmente exento” de un componente especificado hace referencia a una composición con menos de aproximadamente un 1 % del componente especificado.

Como se usa en la presente memoria, un “tratamiento” o “tratar” una afección engloba aliviar al menos in síntoma de la misma, la reducción de la gravedad de la misma o el retardo, prevención o inhibición de la progresión de la misma. Tratamiento no tiene que significar que se cura totalmente la afección. Una composición útil en la presente memoria solo tiene que reducir la gravedad de una afección, reducir la gravedad de los síntomas asociados a la misma, proporcionar una mejora de la calidad del vida del paciente o retardar, prevenir o inhibir el inicio de una afección.

Con fines de una mejor comprensión de las presentes enseñanzas, y no limitando en modo alguno el alcance de la mismas, a menos que se indique otra cosa, ha de entenderse que todos los números que expresan cantidades,

porcentajes o proporciones y otros valores numéricos usados en la memoria descriptiva y reivindicaciones están modificados en todos los casos por el término “aproximadamente”.

Otros términos como se usan en la presente memoria se pretenden definidos por sus significados bien conocidos en la materia. A menos que se definan de otro modo, todos los términos técnicos y científicos usados en la presente memoria tienen el mismo significado que se entiende comúnmente por un especialista en la materia a la que pertenece la invención actualmente descrita.

Los siguientes ejemplos son ilustrativos de la presente invención y no se pretende que sean limitaciones de la misma.

EJEMPLOS BIOLÓGICOS

Ensayo de microdilución

Se obtuvieron múltiples cepas de *Trichophyton rubrum*, *Trichophyton mentagrophytes* y *Epidermophyton flucossum* de las instalaciones de colección de cultivos en el Center for Medical Mycology (University Hospitals of Cleveland/Case Western Reserve University, Cleveland, OH). Se determinó la cantidad mínima inhibitoria (CMI) para albaconazol, ciclopirox y terbinafina contra cada cepa de dermatofito según el procedimiento aprobado por el Subcomité antifúngico del CLSI como procedimiento de referencia para determinar las susceptibilidades de dermatofitos (Ghannoum *et al.*, *J. Clin. Microbiol.* 42: 2977-2979, 2004). Además, se determinó la concentración mínima fungicida (CMF) para los agentes activos contra cada cepa de dermatofito según las modificaciones sugeridas por Canton *et al.*, *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* 45: 203-206, 2003.

Las Tablas 1 y 2 describen las concentraciones mínimas inhibitorias (en µg/ml) y las concentraciones mínimas fungicidas (en µg/ml), respectivamente, para los agentes activos contra las cepas de dermatofitos. Globalmente, las CMI y CMF para albaconazol eran menores que las de ciclopirox y similares a las de terbinafina. Sin embargo, el albaconazol era más eficaz contra las cepas de *Trichophyton rubrum* resistentes a terbinafina. Por tanto, los datos demuestran que el albaconazol tiene una potencia significativa sobre un intervalo de cepas de dermatofito que están asociadas a la onicomicosis, incluyendo aislamientos que son resistentes a terbinafina.

Tabla 1

	Albaconazol	Ciclopirox	Terbinafina
<i>T. mentagrophytes</i>			
Intervalo (n= 5)	0,12-0,5	0,12-0,25	0,002-0,004
CMI ₅₀	0,12	0,25	0,002
CMI ₉₀	0,5	0,25	0,004
<i>T. rubrum</i>			
Intervalo (n= 2)	0,06	0,12	0,002
CMI ₅₀	0,06	0,12	0,002
CMI ₉₀	0,06	0,12	0,002
<i>T. rubrum</i> con terbinafina elevada (CMI)			
Intervalo (n= 3)	0,015-0,25	0,12	8-32
CMI ₅₀	0,06	0,12	8
CMI ₉₀	0,25	0,12	32
<i>E. flucossum</i>			
Intervalo (n= 5)	0,008-0,015	0,12	0,002-0,008
CMI ₅₀	0,015	0,12	0,002
CMI ₉₀	0,015	0,12	0,008
Todos los dermatofitos			
Intervalo (n= 15)	0,008-0,5	0,12-0,25	0,002-32
CMI ₅₀	0,06	0,12	0,002
CMI ₉₀	0,25	0,25	8

Tabla 2

	Albaconazol	Ciclopirox	Terbinafina
<i>T. mentagrophytes</i>			
Intervalo (n= 5)	0,5-8	0,5->32	0,015-0,03
CMF ₅₀	1	>32	0,015
CMF ₉₀	8	>32	0,03
<i>T. rubrum</i>			
Intervalo (n= 2)	0,5-8	16-32	0,008
CMF ₅₀	0,5	16	0,008
CMF ₉₀	8	32	0,008
<i>T. rubrum</i> con terbinafina elevada (CIM)			
Intervalo (n= 3)	0,06-1	0,25->32	16->64
CMF ₅₀	0,25	16	32
CMF ₉₀	1	>32	>64
<i>E. flucossum</i>			
Intervalo (n= 5)	0,06-8	0,25->32	0,15-0,03
CMF ₅₀	0,25	4	0,03
CMF ₉₀	8	>32	0,03
Todos los dermatofitos			
Intervalo (n= 15)	0,06-8	0,25->32	0,008
CMF ₅₀	0,5	16	0,015
CMF ₉₀	8	>32	32

Modelo de perforación de uña

- 5 Se dispusieron secciones de uña circulares de grosor completo (3,9 mm de diámetro) sobre almohadillas de algodón humedecidas con agua (32 °C) y se aplicaron formulaciones de laca de albaconazol una vez al día durante hasta 14 días. Al final del periodo de incubación, se pegaron secciones de uña individuales sobre una base de placa Petri y se perforaron usando un taladro Dremel 3891 Professional Series (empezando con el lado ventral hacia arriba). Se controló la profundidad de perforación y se usó para definir las regiones ventral, intermedia y dorsal. Se recogió el polvo fino de uña y se extrajo y midió el albaconazol usando un procedimiento de HPLC (LDC= 0,012 µg/ml) para determinar la extensión de la penetración de albaconazol a través de la uña (después de aplicación tópica).

15 La Figura 1 ilustra la distribución de albaconazol en (A) perforaciones de uña y (B) almohadillas receptoras después de la aplicación tópica diaria de las formulaciones 3 y 4 (Tabla 3). Se encontraron cantidades significativas de albaconazol en la sección ventral de la uña, así como en la almohadilla receptora. Por lo tanto, los datos ilustran que, cuando las composiciones de la presente invención se aplican por vía tópica, el agente activo (albaconazol) penetra significativamente en la uña donde residen los dermatofitos. Los datos se presentan como media ± DE, n= 6.

Tabla 3

Formulación 3	p/p %	Formulación 4	p/p%
Albaconazol	3	Albaconazol	3
Acetato de etilo	34	Acetato de etilo	34
Copolímero de metacrilato de amonio (Eudragit RL100)	15	Éster butílico de copolímero de PVM/MA (ES-425 de Gantrez)	29
Etanol (anhidro)	48	Etanol (anhidro)	34
Total	100	Total	100
(Obsérvese que se suministra ES-425 de Gantrez como solución al 50 % en etanol, concretamente ES-425 de Gantrez al 29 % es equivalente a resina polimérica al 14,5 %. Por tanto, la formulación 4 describe una composición con 3 % de albaconazol, 34 % de acetato de etilo, 48,5 % de etanol y 14,5 % de sustancia formadora de película).			

Modelo de uña infectada

- 25 Se inocularon secciones de uña de cadáver de grosor completo (3 mm²) con *Trichophyton rubrum* en el lado ventral y se incubaron durante 14 días a 25 °C para permitir la infección. Después de ello, se aplicaron soluciones de laca de albaconazol (Tabla 4) y laca de uñas PENLAC® (ciclopirox) al lado dorsal de la sección de uña una vez por semana durante 2 semanas. Al final del periodo de dosificación, se retiró la formulación en exceso de la superficie de la uña y se valoró la viabilidad de *Trichophyton rubrum* en presencia de ATP.

30 La Figura 2 describe una comparación de la viabilidad de células fúngicas (medida por la liberación de ATP) después de la aplicación tópica una vez por semana de formulaciones de laca antifúngica durante dos semanas. Se incluyeron en paralelo controles infectados (infectado con *Trichophyton rubrum*, sin tratamiento) y controles no infectados (fondo). El ciclopirox era solo débilmente eficaz. Por otra parte, la laca de albaconazol era altamente

eficaz, reduciendo la viabilidad de células fúngicas hasta los niveles de fondo. Estos datos sugieren que, después de la aplicación tópica, el albaconazol tiene mayor eficacia en comparación con ciclopirox en la erradicación de uñas humanas de grosor completo infectadas con *Trichophyton rubrum*. Los datos se presentan como media $\pm$ EEM, n= 6.

5 EJEMPLO DE FORMULACIÓN

El siguiente ejemplo ilustra una composición de laca de uñas de la presente invención, proporcionando los %p/p. La laca de uñas es adecuada para su uso en el tratamiento primario de onicomycosis, o como terapia de mantenimiento.

10

Tabla 4

Componente	% p/p
Albaconazol	3
Acetato de etilo	31
Ester butílico de copolímero de PVM/MA (ES-425 de Gantrez)	29
Etanol (anhidro)	37
Total	100
(Obsérvese que se suministra ES-425 de Gantrez como solución al 50 % en etanol, concretamente ES-425 de Gantrez al 29 % es equivalente a resina polimérica al 14,5 %. Por tanto, la composición comprende 3 % de albaconazol, 31 % de acetato de etilo, 51,5 % de etanol y 14,5 % de sustancia formadora de película).	

15

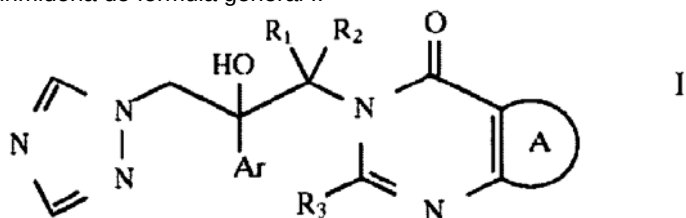
Se preparó la composición añadiendo el ingrediente activo a etanol con mezclado. Se añadió entonces acetato de etilo con mezclado continuo. Se añadió entonces ES-425 de Gantrez con mezclado hasta que la composición se volvió transparente. Como alternativa, se mezclaron etanol, acetato de etilo y ES-425 de Gantrez hasta que la composición se volvió transparente. Se añadió entonces el ingrediente activo con mezclado hasta que la composición se volvió transparente.

20

Aunque se han descrito anteriormente realizaciones específicas de la invención, resultará evidente para el destinatario especialista que la invención no está limitada a estas realizaciones particulares, y que pueden hacerse variaciones de la invención sin apartarse del alcance de la presente invención.

REIVINDICACIONES

1. Un derivado de pirimidona de fórmula general I:



como racemato, mezcla diastereoisomérica o enantiómero puro, en la que:

Ar representa fenilo o fenilo sustituido con uno o más grupos halógeno y/o trifluorometilo;

R₁ es alquilo C₁-C₄;

R₂ es hidrógeno o alquilo C₁-C₄; o R₁ junto con R₂ forman una cadena de polimetileno C₂-C₄;

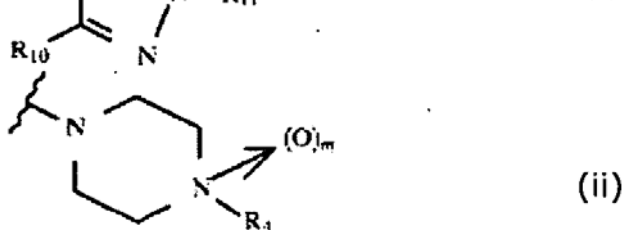
R₃ representa hidrógeno, alquilo C₁-C₄, halogenoalquilo C₁-C₄ o ciclopropilo;

A representa un anillo de benceno o un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros en el que uno o más de los átomos de anillo se selecciona del grupo consistente en N, O y S, pudiendo estar opcionalmente condensados dichos anillos con un anillo de benceno o un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de N, O y S, y en la que A puede estar no sustituido o tener 1, 2, 3 o 4 grupos W en cualquiera de los anillos;

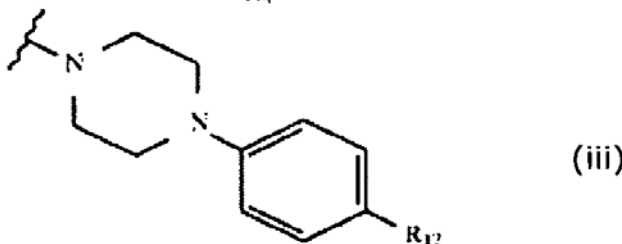
el grupo W representa alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆, halogenoalquilo C₁-C₄, alcoxilo C₁-C₄, halogenoalcoxilo C₁-C₄, halógeno, nitro, ciano, hidroxilo, benciloxilo, hidroximetilo, un grupo -NR₄R₅, un grupo -CONR₄R₅, un grupo -CH₂-OCO-R₄, un grupo -CO-R₄, un grupo -COO-R₄, un grupo -SO₂R₆, un grupo -C(=NR₄)NHR₇, un grupo -C(=NR₇)OR₄ y adicionalmente uno de los grupos W puede representar también 1-pirrolilo, 1-imidazolilo, 1H-1,2,4-triazol-1-ilo, 5-tetrazolilo (opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₄), 1-pirrolidinilo, 4-morfolinilo, N-óxido de 4-morfolinilo, un grupo -X-R₈ o un grupo de fórmulas (i)-(iv):



(i)



(ii)



(iii)



(iv)

en las que:

R₄ representa hidrógeno, alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆ o arilalquilo C₁-C₄, en el que arilo representa fenilo o fenilo sustituido con uno o más grupos alquilo C₁-C₄, halógeno, halogenoalquilo C₁-C₄, alcoxilo C₁-C₄ o halogenoalcoxilo C₁-C₄;

R₅ representa hidrógeno, alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆, un grupo -COR₄ o un grupo -COCF₃;

R₆ representa alquilo C₁-C₄;

n representa 0, 1 o 2;

R₇ representa hidrógeno, -CONH₂, -COMe, -CN, -SO₂NHR₄, -SO₂R₄, -OR₄, -OCOR₄ o -(alquil C₁-C₄)-NH₂;

X representa un enlace sencillo, -O-, -SO₂-, -NR₄- o -C(=O)-;

R₈ representa un grupo fenilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos R₉;

R₉ representa alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆, halogenoalquilo C₁-C₄, alcoxilo C₁-C₄, halogenoalcoxilo C₁-C₄, halógeno, nitro, ciano, un grupo -NR₄R₅, un grupo -CONR₄R₅, un grupo -CH₂-OCO-R₄, un grupo -CO-R₄, un grupo -COO-R₄, un grupo -SO₂R₆, un grupo -C(=NR₄)NHR₇, un grupo -C(=NR₇)OR₄, un grupo de fórmula (iv) o R⁹ representa fenilo (opcionalmente sustituido con un grupo alquilo C₁-C₄, halogenoalquilo C₁-C₄, alcoxilo C₁-C₄, halogenoalcoxilo C₁-C₄, halógeno, nitro o ciano);

R₁₀ representa hidrógeno o metilo;

R₁₁ representa hidrógeno, isopropilo, ciclopentilo, ciclopropilo, 2-butilo, 3-pentilo, 3-hidroxi-2-butilo o 2-hidroxi-3-pentilo;

m representa 0 o 1;

R₁₂ representa halógeno, halogenoalquilo C₁-C₄, halogenoalcoxilo C₁-C₄, nitro, amino, ciano o un grupo de fórmula (i);

Y representa -CH₂- o -C(=O)-; y

Z representa NH u O;

y las sales y solvatos del mismo;

para su uso en el tratamiento o la profilaxis de una infección fúngica en un paciente, en el que el derivado de pirimidona se va a aplicar por vía tópica al paciente como una laca de uñas que comprende el derivado de pirimidona, un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable del mismo, al menos un disolvente volátil y un componente formador de película; en el que el derivado de pirimidona es el único agente farmacéuticamente activo presente en la laca de uñas.

2. Un derivado de pirimidona de fórmula I para su uso según la reivindicación 1, en el que el derivado de pirimidona de fórmula general I se selecciona de:

(a) (1*R*,2*R*)-7-cloro-3-[2-(2,4-difluorofenil)-2-hidroxi-1-metil-3-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)propil]quinazolin-4(3*H*)-ona;

(b) (1*R*,2*R*)-3-[2-(2,4-difluorofenil)-2-hidroxi-1-metil-3-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)propil]-7-trifluorometilquinazolin-4(3*H*)-ona;

(c) (1*R*,2*R*)-3-[2-(2,4-difluorofenil)-2-hidroxi-1-metil-3-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)propil]-7-(2,2,2-trifluoroetoxi)quinazolin-4(3*H*)-ona;

(d) (1*R*,2*R*)-6-(4-clorofenil)-3-[2-(2,4-difluorofenil)-2-hidroxi-1-metil-3-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)propil]tieno[3,2-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona;

(e) (1*R*,2*R*)-4-[[2-(2,4-difluorofenil)-2-hidroxi-1-metil-3-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)propil]-4-oxo-3,4-dihidrotieno[3,2-*d*]pirimidin-6-il]benzonitrilo;

(f) (1*R*,2*R*)-7-(4-clorofenoxi)-3-[2-(2,4-difluorofenil)-2-hidroxi-1-metil-3-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)propil]quinazolin-4(3*H*)-ona;

(g) (1*R*,2*R*)-3-[2-(2,4-difluorofenil)-2-hidroxi-1-metil-3-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)propil]-6-[4-imino(metoxiamino)metil]fenil]tieno[3,2-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona;

(h) (1*R*,2*R*)-7-bromo-3-[2-(2,4-difluorofenil)-2-hidroxi-1-metil-3-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)propil]quinazolin-4(3*H*)-ona;

(i) (1*R*,2*R*)-3-[2-(2,4-difluorofenil)-2-hidroxi-1-metil-3-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)propil]-7-yodoquinazolin-4(3*H*)-ona;

(j) (1*R*,2*R*)-3-[2-(2,4-difluorofenil)-2-hidroxi-1-metil-3-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)propil]-6(4-fluorofenil)tieno[3,2-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona;

(k) (1*R*,2*R*)-3-[2-(2,4-difluorofenil)-2-hidroxi-1-metil-3-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)propil]-6-[4-(metilsulfonil)fenil]tieno[3,2-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona;

(l) (1*R*,2*R*)-6-(4-fluorofenil)-3-[2-(2-fluorofenil)-2-hidroxi-1-metil-3-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)propil]tieno[3,2-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona; y

(m) (1*R*,2*R*)-7-cloro-3-[2-(2-fluorofenil)-2-hidroxi-1-metil-3-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)propil]quinazolin-4(3*H*)-ona;

una sal de los mismos y un solvato de los mismos.

3. Un derivado de pirimidona de fórmula I para su uso según la reivindicación 1 o 2, en el que el derivado de pirimidona de fórmula general I es (1*R*,2*R*)-7-cloro-3-[2-(2,4-difluorofenil)-2-hidroxi-1-metil-3-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)propil]quinazolin-4(3*H*)-ona, una sal farmacéuticamente aceptable de la misma o un solvato de la misma.

4. Un derivado de pirimidona de fórmula I para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que el derivado de pirimidona de fórmula general I está presente en una cantidad de 0,1 a 20 % p/p.

5. Un derivado de pirimidona de fórmula I para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que el derivado de pirimidona de fórmula general I está presente en una cantidad de 1 a 10 % en peso.

6. Un derivado de pirimidona de fórmula I para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que el derivado de pirimidona de fórmula general I está presente en una cantidad de 3 % en peso.

7. Un derivado de pirimidona de fórmula I para su uso según la reivindicación 1, en el que el al menos un disolvente volátil se selecciona de etanol, alcohol propílico, alcohol isopropílico, alcohol n-butílico, alcohol *terc*-

butílico, butoxietanol, acetona, acetato de etilo, acetato de butilo y mezclas de los mismos, preferiblemente una mezcla de etanol y acetato de etilo o alcohol isopropílico.

- 5 8. Un derivado de pirimidona de fórmula I para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que el componente formador de película es un polímero formador de película seleccionado de hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, polivinilpirrolidona, carbómero, polímero entrelazado de PVM/MA decadieno, hidroxipropilguar, copolímero de acrilatos de octilacrilamida, copolímero de metacrilato de aminoalquilo, copolímero de metacrilato de amonio, copolímeros de PVP/VA, PVA, un éster alquílico C₂-C₄ de copolímero de PVM/MA, goma laca y mezclas de los mismos, preferiblemente el éster butílico de copolímero de PVM/MA.
- 10 9. Un derivado de pirimidona de fórmula I para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que la composición comprende adicionalmente uno o más excipientes seleccionados de agua, agentes reguladores del pH, humectantes, extensores de película, agentes quelantes, antioxidantes, conservantes, plastificantes, potenciadores de la penetración, fragancias, colorantes, tensioactivos, emolientes, agentes
- 15 10. Un derivado de pirimidona de fórmula I para su uso según la reivindicación 1, en el que la infección fúngica está causada por una infección por *Trichophyton rubrum*.
- 20 11. Un derivado de pirimidona de fórmula I según la reivindicación 1, en el que la infección fúngica se selecciona de onicomycosis, tiña del pie, tiña crural, tiña de la barba, tiña del cuero cabelludo, tiña corporal, tiña de la mano y dermatofitosis, preferiblemente onicomycosis.
- 25 12. Un derivado de pirimidona de fórmula I para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1-11, en el que el compuesto de fórmula (I) es albaconazol.

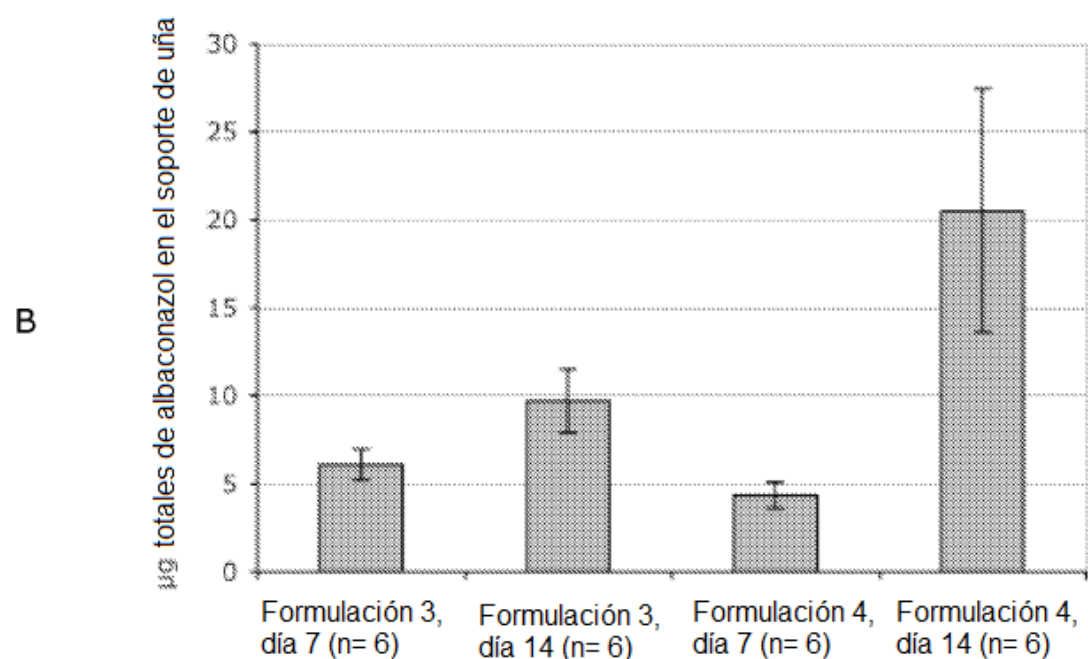
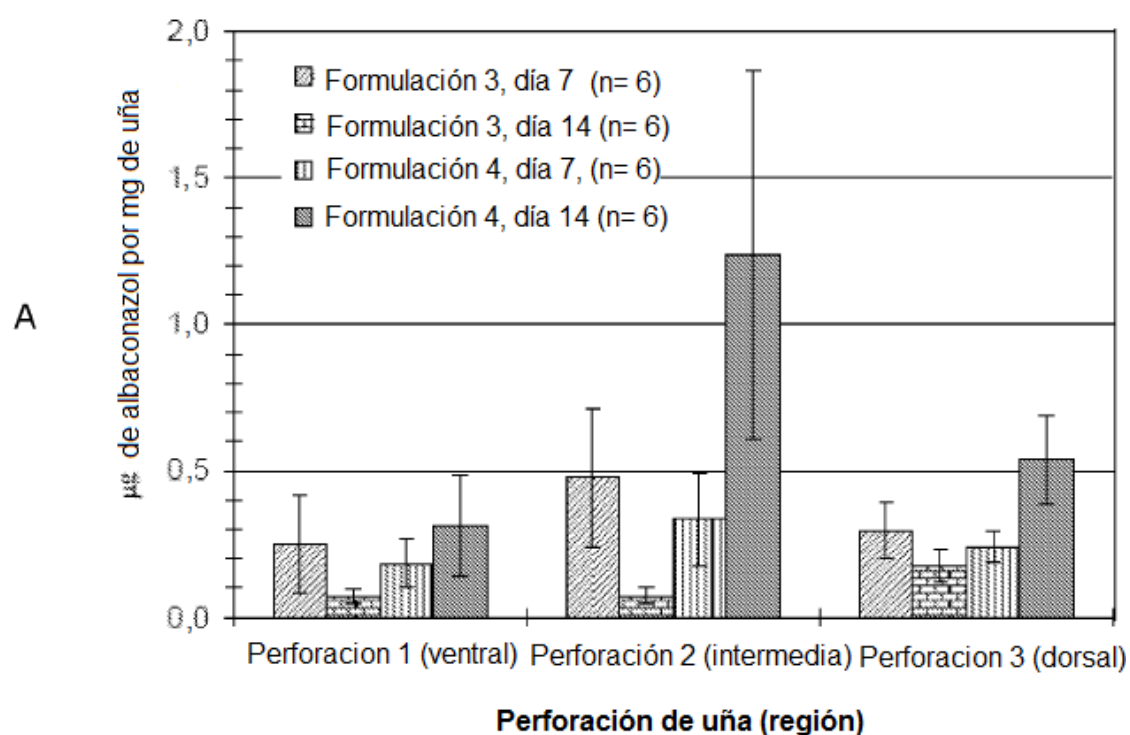


Figura 1

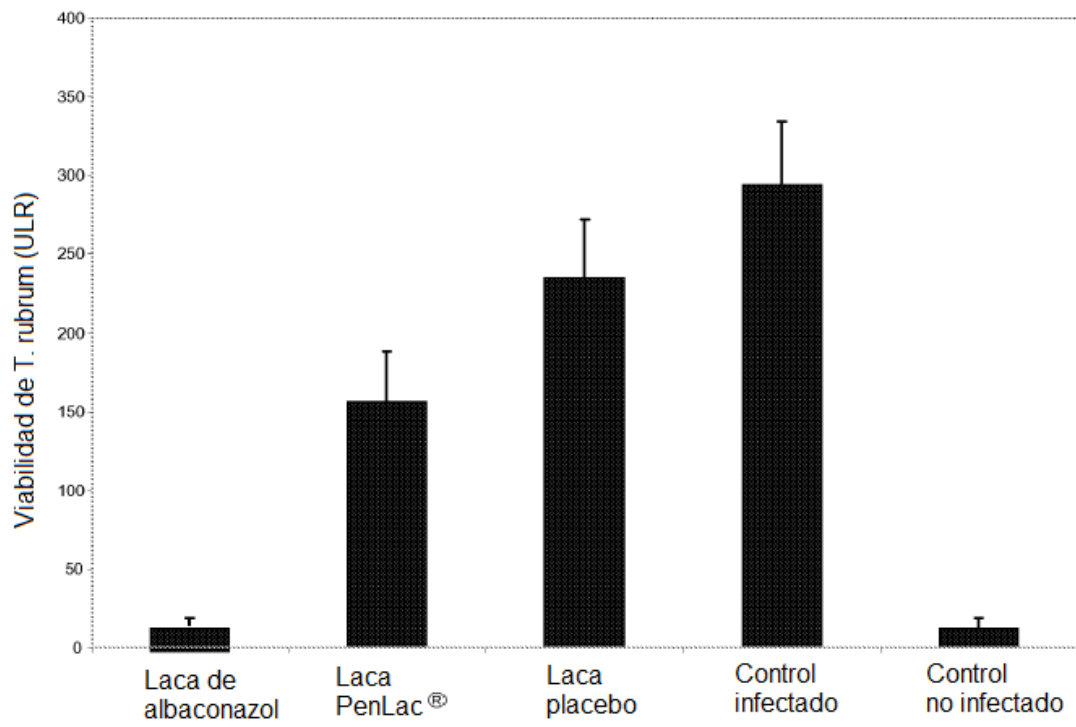


Figura 2