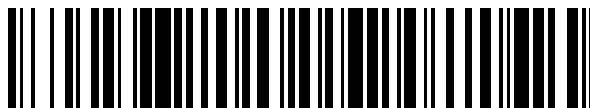


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 556 253**

21 Número de solicitud: 201531001

51 Int. Cl.:

A61K 47/22

(2006.01)

12

SOLICITUD DE PATENTE

A2

22 Fecha de presentación:

10.07.2015

30 Prioridad:

11.07.2014 FR 140156

43 Fecha de publicación de la solicitud:

14.01.2016

71 Solicitantes:

**R&D PHARMA (100.0%)
7, Boulevard des Moulins
98000 Monaco FR**

72 Inventor/es:

VIANT, Pascal

74 Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

54 Título: **Preparaciones antifúngicas destinadas al tratamiento local de onicomycosis**

57 Resumen:

Preparaciones antifúngicas destinadas al tratamiento local de onicomycosis.

La invención se refiere a las preparaciones antifúngicas en disolución en gamma-butirolactona, útiles para el tratamiento local de onicomycosis.

El efecto terapéutico puede reforzarse mediante la acción queratolítica del ácido salicílico y que puede hacerse que sean ventajosamente viscosas, gelificadas o filmógenas, con o sin coloración.

ES 2 556 253 A2

DESCRIPCIÓN

Preparaciones antifúngicas destinadas al tratamiento local de onicomycosis

- 5 El tratamiento de micosis de las uñas (onicomycosis) es largo y fastidioso. Debido a la lentitud del crecimiento de las uñas, el tratamiento debe aplicarse aproximadamente seis meses para las uñas de las manos y doce meses para las uñas de los pies.

10 El tratamiento puede ser local o sistémico (por vía oral). Aunque esto puede parecer sencillo para el paciente, el tratamiento por vía sistémica (oral) solo es poco satisfactorio. En efecto, por una parte, su eficacia no es suficiente, por otra parte, la larga duración del tratamiento favorece el riesgo de aparición de efectos no deseados potenciales, con respecto a los cuales es indispensable una vigilancia biológica.

- 15 Un tratamiento local solo o asociado a un tratamiento por vía sistémica (en caso de afectación de la matriz) es con frecuencia la norma, en paralelo a la avulsión de la parte enferma de la uña, y a una higiene cuidadosa de las manos y/o de los pies.

20 Entre los antifúngicos usados en el tratamiento de onicomycosis, pueden mencionarse: griseofulvina, derivados de imidazol (bifonazol), ciclopirox, ciclopiroxolamina, amorolfina o terbinafina.

25 Debido a su acción específica sobre los dermatofitos (*Microsporum*, *Trichophyton*, *Epidermophyton*), la griseofulvina sigue siendo un agente terapéutico valioso en el tratamiento de onicomycosis. En particular, en un entorno clínico, no hay aparición de cepas resistentes.

30 No obstante, el uso de la griseofulvina en el tratamiento local de onicomycosis no ha sido posible, hasta el momento, debido a su inactividad por esta vía, debida a su insolubilidad y a su penetración insuficiente a nivel de las zonas afectadas de la uña.

El objetivo de la presente invención es proponer preparaciones que permitan una eliminación eficaz de micosis.

- 35 La invención tiene por tanto como objeto preparaciones antifúngicas, caracterizadas porque son disoluciones que comprenden gamma-butirolactona como vehículo disolvente.

Según una característica de la invención, las preparaciones se componen del 1 al 6% en peso de ácido salicílico.

- 5 Según otra característica de la invención, las preparaciones se componen, a la vez, del 1 al 6% en peso de ácido salicílico y del 1 al 6% en peso de ácido benzoico.

Según todavía otra característica de la invención, las preparaciones se componen del 0,5 al 7% en peso de griseofulvina.

10

Según todavía otra característica de la invención, las preparaciones se componen del 0,5 al 5% en peso de un antifúngico del grupo de los imidazoles (por ejemplo: bifonazol).

- 15 Según todavía otra característica de la invención, las preparaciones se componen del 0,5 al 10% en peso de ciclopirox o de ciclopiroxolamina.

Según todavía otra característica de la invención, las preparaciones se componen del 0,5 al 10% en peso de amorolfina.

- 20 Según todavía otra característica de la invención, las preparaciones se componen del 0,5 al 5% en peso de terbinafina.

- 25 Según todavía otra característica de la invención, las preparaciones se componen además del 5 al 50% en peso de uno o varios disolventes biológicamente aceptables, tales como etanol, propilenglicol, acetona, acetato de etilo, acetato de butilo o dimetilsulfóxido.

- Según todavía otra característica de la invención, las preparaciones se componen del 1 al 10%, preferiblemente del 1,5 al 5% en peso de un agente, tal como sílice coloidal, que permite obtener una disolución viscosa o gelificada.

30

Según todavía otra característica de la invención, se hace que las preparaciones sean filmógenas mediante agentes apropiados, tales como copolímeros de acrilato y de metacrilato (EUDRAGIT) o copolímeros de metil vinil éter y de éster monobutílico de ácido maleico, incorporados en proporciones comprendidas entre el 0,5 y el 10% en peso.

35

Según todavía otra característica de la invención, las preparaciones se componen de un

agente emulsionante y detergente, tal como los alcoholes polioxietilénicos (por ejemplo: cetomacrogol 1000) o el polisorbato 80.

5 Según todavía otra característica de la invención, las preparaciones pueden teñirse mediante colorantes minerales, orgánicos, más ventajosamente vegetales.

Según todavía otra característica de la invención, las preparaciones pueden usarse para el tratamiento local de onicomycosis.

10 La presente invención se refiere a la observación de la propiedad notable de la gamma-butirolactona (GBL) de ser un buen disolvente de la griseofulvina; es posible obtener disoluciones de la misma al 7% (peso/peso).

15 También es un disolvente para otros antifúngicos: bifonazol, ciclopirox, ciclopiroxolamina, amorolfina o terbinafina. Ventajosamente se preparan disoluciones a del 0,5 al 10% de estos diferentes antifúngicos en GBL.

20 Anteriormente se han descrito ensayos de solubilización de griseofulvina o de otros antifúngicos en N-metilpirrolidona (NMP) (STOUGHTON, 1975). Sin embargo, la NMP presenta el inconveniente de formar parte de los disolventes cuya Farmacopea limita el contenido (clase 2) en los principios activos, los excipientes y los medicamentos (véase la Farmacopea Europea, 6.0, Tomo 1, capítulo 5.4, págs. 647-657).

25 La gamma-butirolactona (GBL) presenta la propiedad notable de ser también un buen disolvente para el ácido salicílico y para el ácido benzoico. La acción fungistática del ácido benzoico puede combinarse con la acción queratolítica del ácido salicílico. La acción queratolítica de este último facilita la penetración del antifúngico tras la abrasión, limado o pulido de la uña afectada.

30 La asociación del ácido benzoico y del ácido salicílico se conoce en la pomada Whitfield que se ha usado en el tratamiento de intertrigos micóticos (véase Goodman y Gilman, DORVAULT).

35 El ácido benzoico y el ácido salicílico pueden asociarse ventajosamente con antifúngicos mayores, en disolución en GBL, en las preparaciones antifúngicas destinadas al tratamiento local de onicomycosis: refuerzan la acción y mejoran la difusión hacia las partes afectadas de

la uña. Su concentración está comprendida ventajosamente entre el 1 y el 6% en peso de ácido salicílico o de ácido benzoico o de cada uno de estos dos ácidos introducidos conjuntamente en las preparaciones.

- 5 Otra ventaja de la gamma-butirolactona (GBL) es la de ser compatible con la incorporación de agentes tales como sílices coloidales o polietilenglicoles (PEG) que permiten preparar disoluciones de viscosidad variable o disoluciones gelificadas, o con agentes emulsionantes y detergentes tales como los alcoholes polioxietilénicos (por ejemplo: cetomacrogol 1000) o polisorbato 80. Estos agentes se incorporan ventajosamente en proporciones comprendidas
10 entre el 1 y el 20% para los PEG y del 1 y al 5% en peso para las sílices coloidales y los agentes emulsionantes y detergentes.

Se preparan ventajosamente disoluciones viscosas o gelificadas en GBL ya que, a nivel de las zonas ungulares y periungulares, éstas garantizan una mejor impregnación de la zona
15 que va a tratarse y, por tanto, una mejor penetración de los principios activos (queratolíticos y antifúngicos) y, por consiguiente, una mejor eficacia terapéutica.

Por otro lado, pueden incorporarse ventajosamente agentes filmógenos, tales como copolímeros de acrilato y de metacrilato (EUDRAGIT) o copolímeros de metil vinil éter y de
20 monobutil éster de ácido maleico, en proporciones comprendidas entre el 0,5 y el 10% en peso.

La preparación puede teñirse o no con un colorante que puede ser de naturaleza mineral u orgánica, más ventajosamente vegetal.

25 GBL presenta, además, la interesante propiedad de ser miscible en agua o con disolventes orgánicos tales como alcohol bencílico, etanol, propilenglicol, acetona, acetato de etilo, acetato de butilo o dimetilsulfóxido (DMSO).

30 GBL puede usarse en combinación con uno o varios de estos disolventes orgánicos, en proporciones del 5 al 90% en peso.

Los siguientes ejemplos de preparaciones ilustran diversas composiciones según la invención.

35

Ejemplo 1: disolución simple (I)

Ácido salicílico	3 g
Ácido benzoico	3 g
Propilenglicol	10 g
Gamma-butirolactona	84 g
TOTAL	100 g

Ejemplo 2: disolución simple viscosa (II)

Ácido salicílico	3 g
Ácido benzoico	3 g
Propilenglicol	10 g
Gamma-butirolactona	82 g
Sílice coloidal	2 g
TOTAL	100 g

5

Ejemplo 3: disolución simple gelificada (III)

Ácido salicílico	3 g
Ácido benzoico	3 g
Propilenglicol	10 g
Gamma-butirolactona	81 g
Sílice coloidal	3 g
TOTAL	100 g

Ejemplo 4: disolución simple filmógena (IV)

10

Ácido salicílico	3 g
Ácido benzoico	3 g
Propilenglicol	10 g
Gamma-butirolactona	81 g
Eudragit RL 100	4 g
Colorante	c.s.
TOTAL	100 g

Basándose en una u otra de las composiciones antifúngicas anteriores, pueden obtenerse

preparaciones que contienen, además, un antifúngico mayor tal como griseofulvina, o un derivado de imidazol (por ejemplo, bifonazol, econazol) o ciclopirox (o ciclopiroxolamina), o amorolfina, o terbinafina, en proporciones comprendidas ventajosamente entre el 0,5 y el 10% en peso.

5

Los siguientes ejemplos de preparaciones son a base de griseofulvina.

Ejemplo 5: disolución de griseo (griseo I)

Griseofulvina	4 g
Ácido salicílico	2 g
Ácido benzoico	2 g
Propilenglicol	10 g
Gamma-butirolactona	82 g
TOTAL	100 g

10

Ejemplo 6: disolución de griseo viscosa (griseo II)

Griseofulvina	4 g
Ácido salicílico	2 g
Ácido benzoico	2 g
Propilenglicol	10 g
Gamma-butirolactona	80 g
Sílice coloidal	2 g
TOTAL	100 g

Ejemplo 7: disolución de griseo tipo gel (griseo III)

15

Griseofulvina	4 g
Ácido salicílico	2 g
Ácido benzoico	2 g
Propilenglicol	10 g
Gamma-butirolactona	79 g
Sílice coloidal	3 g
TOTAL	100 g

Ejemplo 8: disolución de griseo filmógena (griseo IV)

Griseofulvina	4 g
Ácido salicílico	2 g
Ácido benzoico	2 g
Propilenglicol	10 g
Gamma-butirolactona	78 g
Eudragit RL 100	4 g
Colorante	c.s.
TOTAL	100 g

Además de sus propiedades de disolvente, GBL presenta la ventaja notable de presentar una buena tolerancia biológica. La DL50, en la rata, por vía oral, es de 17,2 ml/kg (SMYTH *et al.*, 1969). No presenta acción genotóxica en; SOS Chromotest y Mutatest (QUILLARDET *et al.*, 1985); no provoca alteración del ADN (HOY *et al.*, 1984 KEMMINKI K., 1981); no tiene acción mutagénica en el Test Mutascreen (FLACK *et al.*, 1985).

Su tolerancia en aplicación ungular y periungular es buena y perfectamente compatible con el efecto terapéutico buscado. En uña sometida a abrasión, la GBL, permite una excelente impregnación de los principios activos, lo que se refuerza por la acción queratolítica del ácido salicílico. En cambio, la GBL pura o concentrada es irritante para los ojos y las mucosas y, por tanto, debe usarse con precaución con el fin de evitar el contacto con estas partes sensibles.

La buena tolerancia biológica de GBL está relacionada, en gran parte, con su propiedad de ser el precursor, mediante simple hidrólisis, del ácido 4-hidroxibutírico que es un constituyente normal del organismo en el ser humano (MUYARD y LABORIT, 1977; MAMELAK, 1989). La sal de sodio del ácido 4-hidroxibutírico es el principio activo de una especialidad farmacéutica usada por vía intravenosa.

La GBL se ha usado a su vez en forma de jarabe como hipnótico suave, a dosis por vía oral comprendidas entre 50 y 100 mg/kg (LANSADE *et al.*, 1985).

Las preparaciones antifúngicas para uso local en disolución en GBL, que se han descrito anteriormente, presentan un interés particularmente adaptado al tratamiento de micosis de las uñas (onicomicosis).

Para las uñas de los pies, la actividad de estas preparaciones es visible después de 3 a 4 meses de tratamiento semanal o bisemanal, al final de los cuales el crecimiento de la uña sana comienza a ser apreciable.

5

En ausencia de una afectación de la matriz completa de la uña, las preparaciones descritas en el presente documento no requieren un tratamiento sistémico asociado, salvo por practicar una abrasión cuidadosa de las partes afectadas de la uña, mediante limado y/o mediante pulido, y observar una higiene rigurosa de las manos y de los pies.

10

Referencias

- STOUGHTON R. B. (NELSON R & D, Co) FR2294692B1, US3932653, US3969516, US4132781

15

- SMYTH H. F. y col., Toxicité de la Gamma-butyrolactone in Merck Index of Chemicals, Drugs and Biologicals

- QUILLARDET P. y col., Mutation Research, 1985, 147:79-95

20

- HOV C.A. y col., Mutation Research, 1984, 130:321-332

- HEMMINKI y col., Chem. Biol. Interact, 1981, 34:323-331

25

- FALCK K. y col., Mutation Research, 1985, 150:119-125

- MAMELAK M., Gamma-hydroxybutyrate an Endogenous Regulator of Energy Metabolism, Neuroscience and Behavioural Reviews, 1989, 13, 187-198

30

- MUYARD J. P. y LABORIT H. Gamma-hydroxybutyrate in Psychopharmacology series, vol. 2, ed.

- E. USDIN y I.S. FORREST, Marcel Dekker Inc., N. Y. 1977, pp. 1339-1375

35

- LANSADE y col., Utilisation du Gamma-OH® par voie orale chez l'enfant, Aggressologie, 1985, 26 (3) : 277-278

- GOODMAN y GILMAN, Les Bases pharmacologiques de l'utilisation des Médicaments (Mc Graw-Hill, 1998 (Edition Française), p. 1182

- DORVAULT, L'Officine, édition Vigot, Paris 1982, p. 1237

REIVINDICACIONES

1. Preparaciones antifúngicas, caracterizadas porque son disoluciones que comprenden gamma-butirolactona como vehículo disolvente.
5
2. Preparaciones antifúngicas según la reivindicación 1, caracterizadas porque se componen del 1 al 6% en peso de ácido salicílico.
3. Preparaciones antifúngicas según la reivindicación 1, caracterizadas porque se componen, a la vez, del 1 al 6% en peso de ácido salicílico y del 1 al 6% en peso de ácido benzoico.
10
4. Preparaciones antifúngicas según una de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizadas porque se componen del 0,5 al 7% en peso de griseofulvina.
15
5. Preparaciones antifúngicas según una de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizadas porque se componen del 0,5 al 5% en peso de un antifúngico del grupo de los imidazoles, tales como bifonazol.
6. Preparaciones antifúngicas según una de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizadas porque se componen del 0,5 al 10% en peso de ciclopirox o de ciclopiroxolamina.
20
7. Preparaciones antifúngicas según una de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizadas porque se componen del 0,5 al 10% en peso de amorolfina.
25
8. Preparaciones antifúngicas según una de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizadas porque se componen del 0,5 al 5% en peso de terbinafina.
9. Preparaciones antifúngicas según una de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizadas porque se componen además del 5 al 50% en peso de uno o varios disolventes biológicamente aceptables, tales como etanol, propilenglicol, acetona, acetato de etilo, acetato de butilo o dimetilsulfóxido.
30
10. Preparaciones antifúngicas según una de las reivindicaciones 1 a 9, caracterizadas porque se componen del 1 al 10%, preferiblemente del 1,5 al 5% en peso de un agente, tal como sílice coloidal, que permite obtener una disolución viscosa o
35

gelificada.

- 5 11. Preparaciones antifúngicas según una de las reivindicaciones 1 a 10, caracterizadas porque se hace que sean filmógenas mediante agentes apropiados, tales como copolímeros de acrilato y de metacrilato, o copolímeros de metil vinil éter y de éster monobutílico de ácido maleico, incorporados en proporciones comprendidas entre el 0,5 y el 10% en peso.
- 10 12. Preparaciones antifúngicas según una de las reivindicaciones 1 a 11, caracterizadas porque se componen de un agente emulsionante y detergente, tales como los alcoholes polioxietilénicos, tales como cetomacrogol 1000, o polisorbato 80.
- 15 13. Preparaciones antifúngicas según las reivindicaciones 1 a 12, caracterizadas porque pueden teñirse mediante colorantes minerales, orgánicos, más ventajosamente vegetales.
- 20 14. Uso de una preparación antifúngica según se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento local de onicomycosis.