

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 617 968**

51 Int. Cl.:

A61K 9/08 (2006.01)
A61K 47/10 (2006.01)
A61K 47/24 (2006.01)
A61K 31/436 (2006.01)
A61P 17/06 (2006.01)
A61P 31/10 (2006.01)
A61K 31/4412 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **24.05.2012 PCT/EP2012/059788**
 87 Fecha y número de publicación internacional: **29.11.2012 WO2012160180**
 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.05.2012 E 12723868 (1)**
 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.12.2016 EP 2714008**

54 Título: **Composición farmacéutica para la administración a uñas**

30 Prioridad:

25.05.2011 EP 11167552
26.05.2011 EP 11167732
19.07.2011 EP 11174545

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
20.06.2017

73 Titular/es:

NOVALIQ GMBH (100.0%)
Im Neuenheimer Feld 515
69120 Heidelberg, DE

72 Inventor/es:

GÜNTHER, BERNHARD;
THEISINGER, BASTIAN y
THEISINGER, SONJA

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 617 968 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

Composición farmacéutica para la administración a uñas

Antecedentes de la invención

5 La presente invención está en el capo de la farmacoterapia. Más específicamente, se refiere al tratamiento de enfermedades y afecciones que afectan a las uñas de humanos y otros mamíferos.

Aunque muchos trastornos cutáneos afectan a la propia piel, también existen enfermedades y afecciones que se refieren a las extremidades de la piel, en particular a las uñas. Con frecuencia estas son difíciles de tratar debido al grosor y densidad de la lámina de la uña mayormente compuesta de queratina y su escasa absorción de los agentes terapéuticos.

10 Las uñas son endurecimientos de la zona córnea de la epidermis. Aparecen como apéndices similares a láminas que cubren la piel sobre el lado dorsal de las falanges terminales de los dedos de las manos y de los pies. La zona córnea de la uña está compuesta de alfa-queratina dura y tiene una parte distal expuesta, o cuerpo, y una parte proximal escondida, o raíz. La raíz está cubierta por una prolongación distal del estrato córneo de la piel. Este ancho pliegue está compuesto de queratina blanda y se denomina el eponiquio. Distal al eponiquio está la "media luna", o lúnula, una parte de la zona córnea que es opaca a los capilares subyacentes.

15 Profundo al borde distal o libre de la uña, la zona córnea de la punta del dedo se engruesa y frecuentemente se califica el hiponiquio. La zona córnea de la uña se une al lecho de la uña subyacente. La matriz, o parte proximal del lecho, produce queratina dura. Sin embargo, más distalmente, el lecho también puede generar sustancia de uña. Además, la capa más superficial de la uña se puede producir por el epitelio inmediatamente dorsal a la raíz y proximal al eponiquio. El crecimiento de la uña está afectado por la nutrición, hormonas y enfermedades. El crecimiento de la uña implica considerable síntesis de proteína, como resultado de lo cual se dan cambios no específicos en las uñas en respuesta a diversas perturbaciones locales y sistémicas.

20 Las uñas se desarrollan en el feto como engrosamientos epidérmicos que debilitan la piel para formar pliegues a partir de los cuales la sustancia córnea de la uña crece distalmente. En seres humanos adultos, se requiere aproximadamente 6 meses para que se forme una uña de dedo de la mano, lo cual corresponde a una tasa de crecimiento de aproximadamente 2-3 mm por mes. Las uñas de los dedos de los pies tienden a crecer más lentamente que las uñas de los dedos de las manos.

25 Las uñas son aproximadamente dos magnitudes más gruesas que el estrato córneo de la piel. La alfa-queratina dura, el principal constituyente de la zona córnea, es una proteína estructural fibrosa caracterizada por un alto contenido en cisteína que fácilmente forma entrecruzamientos termoestables por puentes sulfuro. El contenido de agua de las uñas es bastante bajo, y generalmente oscila entre aproximadamente 10 a 30 %. Generalmente hablando, las uñas son muy resistentes a la permeación de moléculas tales como sustancias farmacéuticas.

30 La función principal de las uñas es proteger las puntas sensibles de los dedos de las manos y de los pies. Además, las uñas de los dedos de las manos sirven para arañar. Las uñas de los dedos de los pies también son importantes para el equilibrio.

35 Una de las enfermedades más comunes que afectan al sistema de la uña es la infección fúngica, también referida como onicomiosis, una afección que afecta a aproximadamente el 20 % de la población adulta en EEUU. La incidencia se está incrementando por todo el mundo. De hecho, aproximadamente el 30 % de todas las infecciones fúngicas superficiales afectan a la uña. La infección puede ser debida a dermatofito (tiña, tinea unguium), levadura, u otra especie no dermatofito (moho). En paroniquia, la infección crónica del pliegue de la uña con mucha frecuencia está causado por especies de *Candida*, pero puede coexistir la infección bacteriana con especies Gram negativas tales como *Pseudomonas*. También se puede dar la paroniquia aguda (panadizo) debido a infección con estafilococos, y la presencia de estas infecciones bacterianas influirán el tratamiento. La invasión de la lámina de la uña por especie de *Candida* se puede dar en presencia de paroniquia, estados de deficiencia inmunes (incluyendo candidiasis mucocutánea crónica), enfermedad de Raynaud, o trastornos endocrinos.

40 Otra afección común es la psoriasis de uñas, una de las posibles manifestaciones de psoriasis, la cual produce una diversidad de cambios en la apariencia de las uñas de los dedos de las manos y de los pies. Estos cambios incluyen descoloración bajo la lámina de la uña, punteado de las uñas, líneas que van a través de las uñas, engrosamiento de la piel bajo la uña, y la separación (onicolisis) y desprendimiento de la uña.

45 La mayoría de las personas que tienen psoriasis de uñas también tienen psoriasis de piel (psoriasis cutánea). Solamente el 5 % de las personas con psoriasis de uñas no tienen psoriasis de piel. En las personas que tienen psoriasis de piel, el 10 % a 55 % tienen psoriasis de uñas (también llamada enfermedad de la uña psoriática). Aproximadamente el 10 % a 20 % de las personas que tienen psoriasis de piel también tienen artritis psoriática, una afección específica en la que las personas tienen síntomas de tanto artritis como psoriasis. De las personas con artritis psoriática, el 53 % a 86 % tienen uñas afectadas, con frecuencia con punteado.

Otra afección de la uña es la oniquia, que es una inflamación del tejido circundante a los pliegues de la uña de la lámina de la uña con formación de pus y caída de la uña. Uno de los casos de oniquia es una infección bacteriana postraumática.

5 Onicolisis se refiere a una pérdida de la parte expuesta de la uña a partir del lecho de la uña, que normalmente comienza en el borde libre y que continua a la lúnula. Se puede referir a numerosas posibles causas que incluyen infecciones y reacciones alérgicas.

Un número de otras afecciones de uña tales como onicodistrofia, onicomadesis y onicoptosis con frecuencia representan reacciones adversas a fármacos, por ejemplo, antibióticos o agentes anticancerígenos.

10 Interesantemente, las afecciones de las uñas con bastante frecuencia se tratan sistémicamente, lo cual indica por sí mismo lo difícil que es conseguir una concentración terapéutica de fármaco en las uñas por administración local. Por ejemplo, la onicomycosis se trata con terbinafina oral 250 mg diariamente durante 3 a 6 meses, o itraconazol 200 mg diariamente durante 3 a 6 meses. Incluso la terapia más convencional con griseofulvina oral 10 mg/kg/diario (500 mg dos veces al día) durante 6 a 18 meses aún está siendo recomendado hoy en día. En particular la enfermedad de uña proximal o la implicación del lecho de uña grave está siendo consideradas como indicaciones para el
15 tratamiento sistémico más que local.

Existen algunas preparaciones tópicas de agentes antifúngicos conocidos para el tratamiento de onicomycosis, tal como lacas de uñas que comprenden ciclopirox, amorolfina o butenafina. Amorolfina y ciclopirox (como solución al 8 % de laca de uñas) han sido aprobadas en Europa para el tratamiento de onicomycosis (Elkeeb, R. et al.,
20 "Transungual drug delivery: Current status", *International Journal of Pharmaceutics* 384 (2010) 1-8). También se revela la terapia tópica de enfermedades de uñas, especialmente de onicomycosis y psoriasis de uñas en SUDAXSHINA MURDAN: "Enhancing the nail permeability of topically applied drugs", EXPERT OPINION ON DRUG DELIVERY, vol. 5(11), 01-11-2008, p. 1.267-1.282.

Aunque hay alguna evidencia de eficacia, se cree que la terapia antifúngica tópica con éxito requiere tratamiento durante periodos muy largos, tal como un año o incluso más. Algunos expertos recomendaron la combinación de
25 tratamiento tópico y sistémico para mejor eficacia. Sin tratamiento adecuado y conformidad del paciente, la infección no desaparecerá.

También para la psoriasis de uñas, las opciones de tratamiento más eficaces parecen ser sistémicas más que
30 tópicas. Informes recientes sugieren que algunas medicinas biológicas inyectables tales como infliximab y etanercept pueden ser altamente eficaces. Sin embargo, estos tratamientos están asociados con riesgos sustanciales de efectos adversos, y son muy caros.

Tratamientos tópicos en sus formulaciones actualmente disponibles se consideran mucho menos eficaces. Se
35 pueden aplicar soluciones que contienen derivados de vitamina D tales como calcipotriol dos veces al día a los pliegues de uñas. Las soluciones o pomadas de corticosteroides de alta potencia tópicos son otra opción. Algunos expertos también recomiendan crema de 5-fluorouracilo aplicado a la matriz durante 6 meses para mejorar el punteado y la hiperqueratosis subungueal. El tratamiento antifúngico está indicado siempre que esté presente una infección fúngica secundaria, lo cual es muy frecuente en casos de psoriasis de uñas.

Ha habido diversos esfuerzos para realizar el tratamiento tópico de enfermedades de la uña más exitoso, la mayoría se centran en una permeación mejorada de sustancia farmacéutica en la matriz de la uña. Con frecuencia, se
40 recomienda el tratamiento conjunto con crema de urea para ablandar la queratina de la uña y hacerla más permeable. Aunque existe alguna evidencia de una terapia antifúngica mejorada en combinación con urea, aún parece que la terapia sistémica con todos sus riesgos y efectos adversos es considerablemente más eficaz.

Se han propuesto otros potenciadores de la permeación para aumentar la liberación trans-uña de agentes antifúngicos, tal como en los documentos US6.042.845, US6.159.977, US6.224.887 y US6.391.879. Sin embargo, la
45 mayoría de los compuestos sugeridos no están aprobados para productos farmacéuticos y presentan riesgos desconocidos a la salud.

La Patente Americana N° 5.326.566 describe una composición de un agente farmacológico en combinación con adipato de dibutilo, o una mezcla de adipato de dibutilo y miristato de isopropilo, que pudo aumentar la penetración a
50 través de la queratina. Sin embargo, pueden surgir problemas sustanciales cuando los potenciadores de penetración son incompatibles con una sustancia farmacéutica particular, conduciendo a inestabilidad y degradación del fármaco en productos de degradación potencialmente nocivos.

El documento US 2005/0079210 A1 propone el uso de liposomas la administración epicutánea de fármacos y agentes cosméticamente útiles. Sin embargo, los liposomas son difíciles de fabricar de una manera rentable y de una manera reproducible.

Otras estrategias de liberación para los medicamentos tópicos requieren la oclusión de la uña después de la
55 administración, lo cual, sin embargo, se percibe como inconveniente por muchos pacientes.

Claramente queda una necesidad de formulaciones y vehículos farmacéuticos que permitan el tratamiento eficaz de trastornos de la uña por administración tópica. Por lo tanto, es un objeto de la presente invención proporcionar tales composiciones mejoradas que superen una o más desventajas de composiciones conocidas. En particular, es un objeto de la invención proporcionar composiciones de sustancias farmacéuticas tópicamente activas que puedan penetrar eficazmente la densa lámina de la uña y que sean convenientes para su uso. Objetos adicionales de la invención llegarán a estar claros de acuerdo con la descripción de la invención de a continuación, incluyendo los ejemplos, y de las reivindicaciones de patente.

Compendio de la invención

La presente invención proporciona una composición farmacéutica novedosa para la administración a uñas. La composición comprende una cantidad eficaz de tacrolimus como ingrediente activo o alternativamente, con tal de que la composición se administre a la uña para su uso en la prevención o el tratamiento de onicomicosis, una cantidad eficaz de un ingrediente activo seleccionado entre ciclopiroxamina y amorolfina; y un alcano semifluorado (SFA, del inglés "Semifluorinated Alkane") según la fórmula RFRH o RFRHRF, en donde RF es un segmento de hidrocarburo prefluorado con 20 o menos átomos de carbono y RH es un segmento de hidrocarburo no fluorado con 3 a 20 átomos de carbono. En una realización preferida, el SFA se selecciona entre F4H5, F4H6, F4H8, F6H6 y F6H8.

Sorprendentemente los inventores han encontrado que los SFA son capaces de liberar ingredientes farmacéuticos activos eficazmente dentro de la matriz de queratina de uñas de dedos de pies y de manos para producir concentraciones de fármaco terapéuticamente relevantes incluso en las regiones más profundas de la matriz.

La composición puede estar, por ejemplo, en forma de una solución, gel, laca de uñas, emulsión, suspensión, pulverizador o parche. Es útil para la administración un amplio rango de agentes tópicos útiles en diversas enfermedades y afecciones de uñas.

Breve descripción de los dibujos

La Figura 1 muestra el perfil de penetración de tacrolimus 1.000 min después de la administración como una formulación basada en SFA a uñas humanas, respectivamente, presentada como concentración molar de tacrolimus por profundidad. Para más detalles, véase el Ejemplo 1.

La Figura 2 muestra el perfil de penetración de tacrolimus 1.000 min después de la administración como una formulación basada en SFA a uñas humanas, respectivamente, representada como cantidad de tacrolimus (en relación a la dosis de administración) por capa. Para más detalles, véase el Ejemplo 1.

La Figura 3 muestra el perfil de penetración de ciclopirox olamina 1.000 minutos después de la administración como formulación basada en SFA a uñas humanas, respectivamente, presentada como cantidad de ciclopiroxolamina (en relación a la dosis administrada) por profundidad. Para más detalles, véase el Ejemplo 2.

Descripción detallada de la invención

La invención proporciona una composición farmacéutica novedosa para su uso como formulación tópica que es para ser administrada a uñas. La composición comprende una cantidad eficaz de tacrolimus como principio activo, o alternativamente, siempre y cuando la uña esté afectada por onicomicosis, una cantidad eficaz de un principio activo seleccionado entre ciclopiroxolamina y amorolfina; y un alcano semifluorado según la fórmula RFRH o RFRHRF, en donde RF es un segmento de hidrocarburo perfluorado con 20 o menos átomos de carbono y RH es un segmento de hidrocarburo no fluorado con 3 a 20 átomos de carbono.

La invención se basa en el sorprendente descubrimiento de que los alcanos semifluorados (SFA) como se definieron anteriormente son vehículos altamente adecuados para fármacos tópicamente administrados y capaces de liberar los principios activos profundo dentro de la uña. Esto era particularmente inesperado en vista de Hardung (Tesis Doctoral, Albert-Ludwigs-University of Freiburg, Alemania, 2008), quien investigó la idoneidad de los SFA como vehículos para los medicamentos tópicos usando, por ejemplo, testosterona como fármaco modelo, y quien llegó a la conclusión de que un SFA tal como F6H8 (véase más adelante para una explicación de la terminología de los SFA) no afecta una penetración mejorada, no interactúa con el estrato córneo (cuya función de barrera también depende de la queratina), o presenta cualquier efecto de aumento de la penetración (p. 103, primer párrafo completo). Sin embargo, a pesar de tales declaraciones desalentadoras en la técnica anterior, los inventores han investigado más el impacto de los SFA y vehículos basados en SFA sobre la liberación de fármacos dentro de la matriz de queratina de las uñas usando uñas humanas extirpadas (al contrario que Hardung quien trabajó con piel de cerdo como modelo), y sorprendentemente ahora han encontrado que los SFA son de hecho capaces de aumentar la penetración de fármacos dentro de las uñas, como se mostrará a continuación a más detalle.

Tal como se usa en la presente memoria, una composición farmacéutica es cualquier composición que comprende un principio activo útil para la prevención, tratamiento o terapia de una enfermedad, síntoma o problema de salud y al menos un vehículo o excipiente. Una formulación tópica es una composición que está en una forma adecuada para la administración tópica. En la presente invención, la composición es adecuada para la administración a un

apéndice cutáneo de un sujeto, dicho sujeto puede ser un ser humano o un animal. El apéndice cutáneo, es una uña de dedo de pie o de mano, puede estar intacta o herida, magullada, dañada o afectada de otro modo.

Los alcanos semifluorados son alcanos lineales o ramificados algunos de cuyos átomos de hidrógeno se han reemplazado por flúor. En una realización preferida, los alcanos semifluorados (SFA) usados en la presente invención están compuestos de al menos un segmento de hidrocarburo no fluorado y al menos un segmento de hidrocarburo perfluorado. Particularmente útil son los SFA que tienen un segmento de hidrocarburo no fluorado unido a un segmento de hidrocarburo perfluorado, según la fórmula general $F(CF_2)_n(CH_2)_mH$, o dos segmentos de hidrocarburo perfluorado separados por un segmento de hidrocarburo no fluorado, según la fórmula general $F(CF_2)_n(CH_2)_m(CF_2)_oF$.

Otra nomenclatura que se usa en la presente memoria se refiere a los SFA anteriormente mencionados que tienen dos o tres segmentos como RFRH y RFRHRF, respectivamente, en donde RF designa un segmento de hidrocarburo perfluorado, RH designan un segmento no fluorado. Alternativamente, los compuestos se pueden referir como F_nH_m y $F_nH_mF_o$, respectivamente, en donde F significa un segmento de hidrocarburo perfluorado, H significa un segmento no fluorado, y n, m y o es el número de átomos de carbono del respectivo segmento. Por ejemplo, F3H3 se usa para perfluoropropilpropano. Además, este tipo de nomenclatura normalmente se usa para compuestos que tienen segmentos lineales. Por lo tanto, a menos que se indique lo contrario, se debería asumir que F3H3 significa 1-perfluoropropilpropano, más que 2-perfluoropropilpropano, 1-perfluoroisopropilpropano o 2-perfluoroisopropilpropano.

Preferiblemente, los alcanos semifluorados según las fórmulas generales $F(CF_2)_n(CH_2)_mH$ y $F(CF_2)_n(CH_2)_m(CF_2)_oF$ tienen tamaños de segmentos que oscilan entre 3 a 20 átomos de carbono, es decir, n, m y o se seleccionan independientemente en el intervalo entre 3 a 20. Los SFA que son útiles en el contexto de la presente invención también están descritos en los documentos EP-A 965 334, EP-A 965329 y EP-A 2110126, la descripción de dichos documentos está incorporada en la presente memoria.

En una realización adicional, el alcano semifluorado es un compuesto según la fórmula RFRH, cuyos segmentos R_F y R_H son lineales y cada uno – pero independientemente uno de otro – tienen desde 3 a 20 átomos de carbono. En otra realización particular, el segmento perfluorado es lineal y comprende desde 4 a 12 átomos de carbono, y/o el segmento fluorado es lineal y comprende desde 4 a 8 átomos de carbono. Los SFA preferidos incluyen en particular los compuestos F4H5, F4H6, F4H8, F6H4, F6H6, F6H8 y F6H10. Actualmente los más preferidos para llevar a cabo la invención son F4H5, F4H6, F4H8, F6H6 y F6H8.

Opcionalmente, la composición puede comprender más de un SFA. Puede ser útil combinar los SFA, por ejemplo, para conseguir una propiedad objetivo particular tal como una cierta densidad, viscosidad o capacidad solubilizadora para un principio activo particular. Si se usa una mezcla de los SFA, además se prefiere que la mezcla comprenda al menos uno de F4H5, F4H6, F4H8, F6H4, F6H6, F6H8 y F6H10, y en particular uno de F4H5, F4H6, F4H8, F6H6 y F6H8. En otra realización, la mezcla comprende al menos dos miembros seleccionados entre F4H5, F4H6, F4H8, F6H4, F6H6, F6H8 y F6H10, y en particular al menos dos miembros seleccionados entre F4H5, F6H6, F4H8 y F6H8. Además, también se contemplan mezclas de un alcano semifluorado, por ejemplo, F4H5, con un compuesto perfluorado, tal como perfluorooctilbromuro o perfluorodecalina, o con otro material aceitoso. Otros materiales aceitosos, por ejemplo, incluirían aceites de silicona, triglicéridos (por ejemplo, triglicéridos naturales o sintéticos de media cadena), o compuestos tales como miristato de isopropilo. En algunas realizaciones preferidas, sin embargo, los compuestos perfluorados están ausentes.

Los SFA líquidos son químicamente y fisiológicamente inertes, incoloros y estables. Sus densidades típicas oscilan entre 1,1 y 1,7 g/cm³, y su tensión superficial puede ser tan baja como 19 mN/m. Los SFA del tipo RFRH son insolubles en agua pero también de alguna forma anfílico, con incremento de la lipofilidad en correlación con un incremento del tamaño del segmento no fluorado. De nuevo, para poner en práctica la actual invención, se debería seleccionar un SFA que tenga una densidad de al menos 1,2 g/cm³.

Los SFA líquidos del tipo RFRH están siendo usados comercialmente para desplegar y reaplicar una retina, para tamponamiento a largo plazo como sustituto del humor vítreo (H. Meinert et al., *European Journal of Ophthalmology*, vol. 10(3), pp. 189-197, 2000), y como soluciones de lavado para aceite de silicio residual después de la cirugía vítreo-retinal. Experimentalmente, también se han usado como sustituyentes sanguíneos (H. Meinert et al., *Biomaterials, Artificial Cells, and Immobilization Biotechnology*, Vol. 21(5), pp. 583-95, 1993). Estas aplicaciones han establecido los SFA como compuestos fisiológicamente bien tolerados. Por otro lado, por ahora los SFA no se han usado como excipientes en medicamentos aprobados.

Para permitir la conveniente administración a las uñas, la composición preferiblemente es líquida o semisólida. Tal como se usa en la presente memoria, semisólido significa que un material se comparte como un sólido tras el esfuerzo de baja fuerza de corte, pero por encima de un cierto umbral de fuerza, el denominado "límite de elasticidad", se comporta como un fluido viscoso.

Sea líquida o semisólida, la composición puede representar una fase única (es decir, una solución), o consistir en dos o más fases. Una solución se puede aplicar como tal, preferiblemente usando un aplicador parecido a un pincel,

o se puede pulverizar si el dispensador está adaptado para emitir la formulación como un aerosol o pulverizador. Opcionalmente, la formulación puede contener un excipiente de formación de película tal como celulosa modificada (por ejemplo, nitrocelulosa), un polímero o copolímero acrílico o metacrílico, un poliéster, poli(butilhidrogen maleato-co-metoxietileno) u otra resina adecuada, para presentar una laca de uñas que se aplica como solución y, a continuación, se seca para formar una película sólida sobre la uña. Además de una resina formadora de película, tal composición puede contener un excipiente para el mejoramiento de la adhesión al material formador de película, tal como una resina de tosilamida-formaldehído. Además, puede contener un plastificador tal como triacetina, alcanfor, un ftalato, citrato de trietilo o similares para mejorar la flexibilidad de la película y disminuir su brillo. También puede ser ventajoso incorporar un codisolvente volátil tal como acetato de etilo, etanol, 1-propanol, 2-propanol, o acetona.

En una realización adicional, la composición está en forma de una emulsión. Tal como se usa en la presente memoria, una emulsión es un sistema que comprende una fase líquida dispersada (o interior, o emulsionada, o discontinua) dentro de una fase líquida continua (o exterior, o coherente) o semisólida. Las dos fases no son miscibles. En una emulsión A/A (también referida como emulsión aceite en agua), una fase líquida orgánica inmiscible en agua, que no tiene que ser un "aceite" por cualquier definición específica, se dispersa en una fase continua miscible en agua que puede o no puede estar básicamente comprendida de la propia agua.

En otra realización, la composición está en forma de una microemulsión. Una microemulsión es una mezcla clara, termodinámicamente estable, ópticamente isotrópica de un componente lipófilo, un componente hidrófilo y un componente anfifílico. Generalmente, se forma espontáneamente una microemulsión cuando los componentes se combinan y mezclan uno con otro, sin requerir alta entrada de energía como se requiere normalmente para la formación de una emulsión "corriente". Las microemulsiones puede tener una fase lipófila coloidal dispersada en una fase hidrófila, o una fase hidrófila coloidalmente dispersada en una fase lipófila. El tamaño de las fases dispersadas está normalmente en el intervalo de aproximadamente 5 nm a aproximadamente 400 nm, y lo más frecuente por debajo de aproximadamente 200 nm. En una de las realizaciones preferidas de la invención, el tamaño de partícula es desde aproximadamente 5 nm a aproximadamente 100 nm. En términos de sus propiedades reológicas, la microemulsión puede estar en forma de un líquido o un gel, es decir, en forma líquida o semisólida. En una realización preferida, la microemulsión está en forma líquida.

Para microemulsiones según la invención, se prefiere usar una fase de aceite que comprende desde aproximadamente 5 a aproximadamente 95 % en peso de SFA, y más preferiblemente desde aproximadamente 10 a aproximadamente 80 % en peso de SFA, siendo el resto de la fase de aceite otro aceite tal como miristato de isopropilo. Con respecto a la incorporación de componentes acuosos, los tensioactivos y opcionalmente los cotensioactivos, constituyentes de microemulsiones comúnmente conocidos se pueden usar para formular la composición.

Se propone que las emulsiones y las microemulsiones pueden ser particularmente adecuadas para tratar regiones proximales de uñas en su interfaz a la piel, implicando en particular la administración al eponiquio, que es la pequeña banda de epitelio que se extiende desde la pared de la uña posterior sobre la base de la uña. El eponiquio es el extremo del pliegue proximal que se pliega sobre sí mismo para echar una capa epidérmica de la piel sobre la lámina de la uña nuevamente formada y, por lo tanto, es un sitio objetivo importante para la liberación de los principios activos para mejorar la salud de una uña que se está formando.

Opcionalmente, la composición se puede diseñar para ser administrada como un parche de uña. Para este fin, se puede incorporar una formulación líquida o semisólida en un material no tejido ("nonwoven") que está revestido y sujeto en un lugar mediante un parche adhesivo. Alternativamente, el principio activo y el SFA pueden estar incorporados en una capa de matriz adhesiva (diseño fármaco-en-adhesivo). Una opción adicional es rellenar un líquido, formulación del medicamento basada en SFA en una bolsa que se reviste y aplica a la uña por medio de un parche adhesivo (diseño de depósito líquido). En este caso, la bolsa tiene una membrana (semi)permeable en el interfaz a la uña, a través de la cual se libera el principio activo y el SFA a la uña.

La composición, tanto si está formulada como una solución, microemulsión o emulsión convencional, suspensión, o parche, puede contener algunos ingredientes farmacéuticamente aceptables adicionales como se requieran o sean útiles en vista de la aplicación prevista. Tal como se mencionó anteriormente, se puede incorporar un disolvente o codisolvente adicional, por ejemplo, para conseguir una mayor solubilidad para un específico principio activo, para modificar la viscosidad o estabilidad de la formulación, o para aumentar más la penetración del principio activo. Tal codisolvente, por supuesto, se debería seleccionar en tipo, calidad y cantidad para mantener la tolerabilidad fisiológica de la formulación. Los codisolventes potencialmente adecuados incluyen etanol, acetona, acetato de etilo, alcohol isopropílico, glicerol, propilenglicol, pentilenglicol, polietilenglicol, parafina líquida, aceites de triglicéridos, hidrofluorocarburos tales como HFA 134a y/o HFA 227, y mono- o diglicéridos líquidos. Entre estos, etanol, alcohol isopropílico, y pentilenglicol están entre los disolventes particularmente preferidos. Se ha encontrado que las cantidades relativamente pequeñas de etanol pueden básicamente modificar las propiedades solubilizadoras de los SFA y permiten la incorporación de un número de principios activos a concentraciones mayores. Por ejemplo, la composición puede comprender hasta aproximadamente 25 % en peso o hasta 10 % en peso de etanol, o hasta aproximadamente 5 % en peso de etanol. Incluso a una baja concentración de hasta aproximadamente 3 % en peso, el etanol puede ser un aditivo muy útil en la composición, dependiendo de la sustancia farmacéutica específica a

liberar. El pentilenglicol también es muy útil como codisolvente en general y, en particular, se ha encontrado que su incorporación es ventajosa en la formulación de microemulsiones.

Además, la composición puede comprender uno o más estabilizadores, tensioactivos (en particular si la composición está en forma de una emulsión o microemulsión), cotensioactivos (en particular, si está en forma de una microemulsión), agentes colorantes, antioxidantes (por ejemplo, α -tocoferol), espesantes (agentes potenciadores de la viscosidad tal como bentonita), y fragancias.

Si está presente un tensioactivo, se puede, por ejemplo, seleccionar entre fosfolípidos fisiológicamente aceptables (tales como fosfatidilcolinas); tensioactivos no iónicos tales como alcoholes grasos, glicéridos pegilados, ácidos grasos pegilados, alcoholes grasos pegilados, ésteres de ácidos grasos de sorbitano pegilados, y poloxámeros; tensioactivos aniónicos tales como lauril sulfato de sodio, docusato de sodio y deoxicolato de sodio.

La composición se puede preparar mediante técnicas comúnmente conocidas para la fabricación de disoluciones farmacéuticas, emulsiones, suspensiones, geles, pulverizadores y microemulsiones. Dependiendo de su consistencia y uso específico, pueden estar presentados en botellas, botellas de pulverización, tubos con o sin aplicador.

El principio activo incorporado dentro de la composición, se puede, en principio, seleccionar entre sustancias farmacéuticas que son útiles para la prevención, tratamiento o terapia de una enfermedad o afección relacionado con una uña.

La invención es particularmente útil para la liberación de tales principios activos debido a que permite la administración de dosis eficaces en volúmenes relativamente pequeños, que es al menos parcialmente debido a la sorprendentemente alta capacidad de solubilización de alcanos semifluorados para muchas sustancias farmacéuticas escasamente solubles en agua.

El principio activo se puede seleccionar entre sustancias farmacéuticas útiles para la prevención y en particular para el tratamiento y terapia de cualquier enfermedad o afección de la uña, o cualquier síntoma asociado con los mismos, incluyendo psoriasis de uñas, onicomiosis, oniquia, onicocriptosis, onicolisis, onicomadesis, onicoptosis, paroniquia, onicomatricoma, anoniquia, leuconiquia, hapaloniquia, eritroniquia, distrofia de uña, síndrome de uña-rótula, así como dolor, picor y palpitación.

En una de las realizaciones específicas, la composición se usa en la terapia de psoriasis de uñas, e incorpora tacrolimus que se pueden usar para controlar la psoriasis o un síntoma de la misma. Los inventores han encontrado que el tacrolimus se puede liberar muy eficazmente (es decir, más rápido y más profundo que usando formulaciones convencionales) a la matriz de la uña. El compuesto penetra las uñas al menos una profundidad de 400 μm (véase el Ejemplo 1).

La composición de la invención puede permitir la penetración de dosis terapéuticamente significativas de principios activos de generalmente escasa penetración de la uña, tal como, por ejemplo, tacrolimus, en la matriz de la uña. Por ejemplo, al menos aproximadamente 8 % de la dosis administrada de principio activo puede penetrar la matriz de la uña dentro de 1.000 minutos después de la aplicación tópica de la composición a la uña. En otra realización, se puede encontrar al menos aproximadamente 20 μM de principio activo a una profundidad de al menos 150 μm , dentro de 1.000 minutos de aplicación tópica de la composición a la uña. En una realización adicional, se puede encontrar al menos aproximadamente 10 μM de principio activo a una profundidad de al menos 250 μm , dentro de 1.000 minutos después de la aplicación tópica de la composición a la uña.

Otra indicación terapéutica en la que es de gran importancia que el agente terapéutico penetre las capas más profundas de la uña afectada es onicomiosis, una infección fúngica de la uña. En una realización particular, la composición de la invención es para su uso en el tratamiento de onicomiosis y comprende un agente antifúngico en una cantidad o concentración terapéuticamente eficaz. Los agentes antifúngicos que se incorporan para este fin son ciclopiroxolamina y amorolfina.

La composición de la invención puede permitir la rápida penetración de dosis terapéuticamente significativas de principio activo, tal como ciclopiroxolamina. Por ejemplo, al menos aproximadamente 15 % de la dosis administrada del principio activo puede haber penetrado la matriz de la uña dentro de 1.000 minutos después de la aplicación tópica de la composición a la uña. En otras realizaciones, al menos aproximadamente 25 %, o al menos aproximadamente 40 % de la dosis administrada del principio activo puede penetrar la matriz de la uña dentro de 1.000 minutos después de la aplicación tópica de la composición a la uña.

La composición de la invención también puede, en particular, permitir la penetración del principio activo dentro de las capas más profundas de la uña. Por ejemplo, al menos aproximadamente 8 % de la dosis administrada del principio activo puede penetrar a una profundidad de al menos aproximadamente 100 μm , dentro de 1.000 minutos después de la aplicación tópica de la composición a la uña. En otras realizaciones, al menos aproximadamente 3 % de la dosis administrada del principio activo puede penetrar a una profundidad de al menos aproximadamente 200 μm , o al menos 1 % de la dosis administrada del principio activo puede penetrar a una profundidad de al menos aproximadamente 400 μm , dentro de 1.000 minutos después de la aplicación tópica de la composición a la uña.

La invención además está ilustrada por los siguientes ejemplos.

Ejemplos

Ejemplo 1

5 Se disolvió Tacrolimus en un vehículo líquido que comprendía F6H8 y etanol al 3,8 % en peso para obtener una solución clara que tenía una concentración de tacrolimus de 1 mg/ml. La composición se usó para evaluar la penetración de tacrolimus desde un vehículo basado en SFA dentro de uñas humana.

10 Se obtuvieron uñas extirpadas de dedos de pies humanos y se lavaron en solución de cloruro de sodio isotónico. Para cada uña, se cargó una membrana de filtro de 16 mm de diámetro ($2,01 \text{ cm}^2$) con 30 μl de la solución de ensayo, se colocó sobre la uña y se incubó durante 1.000 min. Al final del periodo, se recogió la cantidad restante de la solución de ensayo en el filtro y sobre la uña. A partir de cada uña, se obtuvieron biopsias con sacabocados de 5 mm de diámetro ($0,1963 \text{ cm}^2$). Las biopsias con sacabocados se congelaron y cortaron con microtomo a 40 °C en 20 rebanadas horizontales de 40 μm de grosor. Cada rebanada se extrajo y analizó para tacrolimus por HPLC-MS, ya que eran las cantidades recogidas de formulación no permeada.

15 Como resultado, se encontró que el tacrolimus era bien absorbido por las uñas durante el periodo de ensayo. Esto es sorprendentemente en vista del hecho de que las uñas comúnmente se consideran que son muy escasamente permeables, y que tacrolimus no es, debido a su tamaño molecular, una sustancia farmacéutica de particularmente buena permeación. La cantidad total de tacrolimus encontrada en las uñas representó aproximadamente el 9 % de la dosis administrada. Se encontraron concentraciones de tacrolimus significativas tan profundo como 400 μm por debajo de la superficie de la uña (véase la fig. 1). Las respectivas cantidades del fármaco en cada capa se muestran en la figura 2.

Ejemplo 2

Se repitió el experimento del Ejemplo 1, excepto que se usó una solución de ciclopiroxolamina en lugar de una solución de tacrolimus. La composición de ensayo contenía 1 % (p/v) de ciclopiroxolamina disuelta en un vehiculizante de F6H8 y etanol (85/15 % en peso).

25 Como resultado, se encontró una fracción de 49,5 % de la cantidad administrada de ciclopiroxolamina en la matriz de la uña. Aunque el compuesto tiene un peso molecular inferior a tacrolimus, esta cantidad tan alta de fármaco penetrado es extraordinaria y está más allá de las expectativas. Se encontraron cantidades significativas de fármaco a través de la profundidad de la matriz de la uña (véase la fig. 3), indicando que los SFA son un vehículo extremadamente prometedor para la liberación de ciclopiroxolamina dentro de las uñas.

30

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica tópica para su uso en la prevención o el tratamiento de una enfermedad o afección que afecta una uña que comprende una cantidad eficaz de un principio activo y un alcano semifluorado según la fórmula

5 RFRH

o

RFRHRF

en donde RF es un segmento de hidrocarburo perfluorado con 20 o menos átomos de carbono, y RH es un segmento de hidrocarburo no fluorado con 3 a 20 átomos de carbono, en donde

10 (a) el principio activo es tacrolimus; o
 (b) la uña está afectada por onicomiosis y el principio activo está seleccionado entre ciclopiroxolamina y amorolfina;
 y en donde la composición es para ser administrada a la uña.

15 2. La composición para su uso según la reivindicación 1, en donde el alcano semifluorado es un compuesto de fórmula

RFRH

en donde RF es un segmento de hidrocarburo perfluorado lineal con 4 a 12 átomos de carbono, y en donde RH es un grupo alquilo lineal con 4 a 8 átomos de carbono.

20 3. La composición para su uso según la reivindicación 2, en donde el alcano semifluorado se selecciona entre F4H5, F4H6, F4H8, F6H6 y F6H8, en donde F significa un segmento de hidrocarburo perfluorado, H significa un segmento no fluorado, y el número es el número de átomos de carbono del respectivo segmento.

4. La composición para su uso según cualquier reivindicación precedente, estando en forma de una solución líquida o semisólida, gel, pulverizador, emulsión, suspensión, microemulsión, laca de uñas o parche.

25 5. La composición para su uso según cualquier reivindicación precedente, comprendiendo un codisolvente fisiológicamente aceptable que está preferiblemente seleccionado entre etanol, acetona, acetato de etilo, alcohol isopropílico, glicerol, propilenglicol, pentilenglicol, polietilenglicol, parafina líquida, aceites de triglicéridos, hidrofluorocarburos tales como HFA 134a y/o HFA 227, y mono- o diglicéridos líquidos.

6. La composición para su uso según cualquier reivindicación precedente, en donde la uña está afectada por psoriasis de uñas y en donde el principio activo es tacrolimus.

30

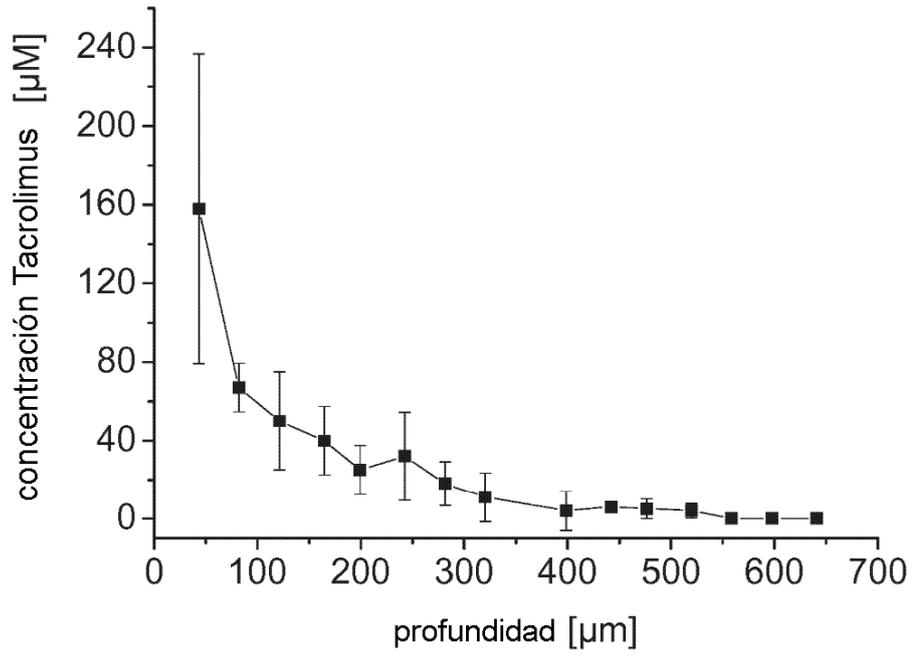


Fig. 1

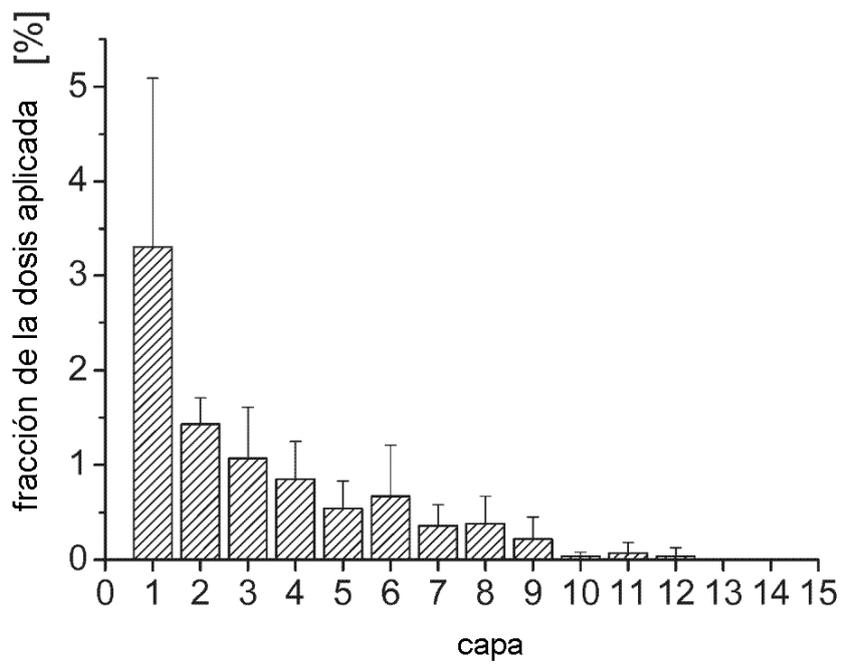


Fig. 2

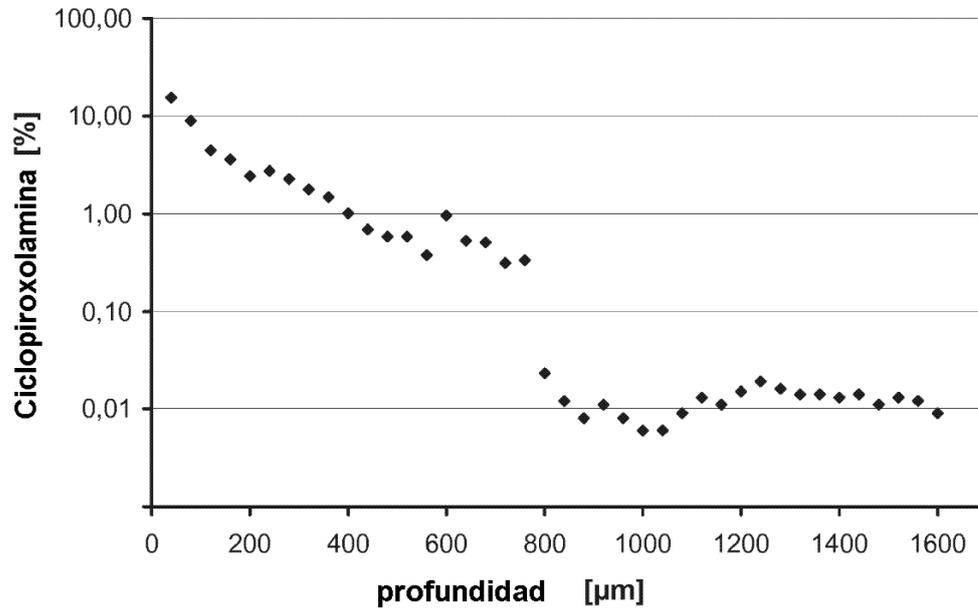


Fig. 3