

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 746 293**

51 Int. Cl.:

A61K 41/00 (2006.01)

A61P 31/10 (2006.01)

A61K 31/197 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **13.08.2013 PCT/US2013/054618**

87 Fecha y número de publicación internacional: **20.02.2014 WO14028422**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.08.2013 E 13829490 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **31.07.2019 EP 2884975**

54 Título: **Agente fototerapéutico para usar en un método de tratamiento de la onicomicosis**

30 Prioridad:

16.08.2012 US 201261683758 P

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

05.03.2020

73 Titular/es:

**DUSA PHARMACEUTICALS, INC. (100.0%)
25 Upton Drive
Wilmington, MA 01887, US**

72 Inventor/es:

LUNDAHL, SCOTT

74 Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

ES 2 746 293 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

Agente fototerapéutico para usar en un método de tratamiento de la onicomicosis

5 Solicitud relacionada

Esta solicitud reivindica la prioridad de la Solicitud de Patente de los Estados Unidos con número de serie 61/683,758, titulada Method of treating onychomycosis, presentada el 16 de agosto de 2012.

10 Campo de la invención

Esta invención se refiere al tratamiento de trastornos de las uñas de las manos y las uñas de los pies, conocidos como onicomicosis.

15 Antecedentes de la Invención

Las uñas son estructuras únicas que se encuentran en los dedos de las manos y los pies. El aparato de la uña consiste en una lámina ungueal y su tejido blando asociado (el pliegue ungueal proximal, la matriz, el lecho ungueal y el hiponiquio). En el uso común, los términos "uñas de las manos" y "uñas de los pies" se refieren a la lámina ungueal.

20

La lámina ungueal es una estructura de piel única. Se compone principalmente de proteínas altamente filamentosas, conocidas como queratina, incrustadas en una matriz amorfa. La lámina ungueal difiere de la piel ordinaria de muchas maneras. Además de ser mucho más dura que la piel normal, la lámina ungueal también tiene un contenido de lípidos mucho más bajo, un mayor contenido de queratina, más enlaces disulfuro y una capacidad mucho menor de absorber agua. Debido a la estructura única de las uñas, estas presentan problemas únicos para el médico que trata sus trastornos.

25

La onicomicosis es un trastorno frecuente de las uñas. Es causada por una infección de la lámina ungueal y las estructuras asociadas por hongos o levaduras. Muy a menudo, la onicomicosis es causada por una infección de hongos dermatofitos del género *Tinea*. La onicomicosis produce un engrosamiento y decoloración de las uñas que pueden volverse rompibles.

30

La onicomicosis rara vez, si alguna, es potencialmente mortal. Puede ser dolorosa y usualmente es muy desagradable y causa mucha vergüenza para el paciente, especialmente cuando las uñas de los dedos de las manos están involucradas.

Existen varios tratamientos para la onicomicosis, ninguno de los cuales es altamente efectivo.

35

A veces se usa una laca de uñas con ciclopirox al 8 % (similar al esmalte de uñas) para tratar la onicomicosis. Vendido bajo la marca Penlac, este producto debe aplicarse a las uñas afectadas todos los días durante casi un año. Esto resulta en una eliminación clínica y micológica completa en menos de una cuarta parte de los casos.

El clorhidrato de terbinafina oral se vende bajo la marca Lamisil y se usa para tratar la onicomicosis. La terbinafina debe tomarse todos los días durante tres meses para tener éxito en el tratamiento de la onicomicosis de las uñas de los pies. Debido a que se administra por vía oral, la terapia con terbinafina para la onicomicosis está sujeta a una variedad de eventos adversos no relacionados con el sitio de tratamiento, incluidos trastornos gastrointestinales, erupciones cutáneas, alteraciones del sentido del gusto y trastornos hepáticos. Un curso completo de tratamiento con terbinafina resulta en la eliminación completa en solo una minoría de los casos.

45

En los muchos casos que no responden a la terapia farmacológica tópica o sistémica, el único tratamiento restante para la onicomicosis es la extracción quirúrgica o química de la lámina ungueal los que expone el lecho ungueal. Los antifúngicos tópicos se aplican luego al lecho ungueal expuesto mientras se permite que la lámina ungueal vuelva a crecer, un proceso que lleva aproximadamente un año en el caso de las uñas de los pies.

50

La terapia fotodinámica (PDT) es un método terapéutico establecido para ciertos trastornos. La PDT se caracteriza por el uso de (1) un agente fototerapéutico y (2) luz. El agente fototerapéutico se aplica o se proporciona al tejido u órgano de interés. La luz se usa para causar una fotorreacción (tal como la fotoexcitación) en el agente fototerapéutico, o en un metabolito del agente fototerapéutico, o en un compuesto producido en respuesta a la presencia del agente fototerapéutico (la reacción de activación). Esta reacción resulta en un efecto terapéutico.

55

Los primeros agentes fototerapéuticos incluían porfirinas tales como la hematoporfirina IX, el derivado de hematoporfirina u otras moléculas similares, incluida la Fotofrina II.

60

El trabajo pionero de Kennedy y Pottier resultó en el descubrimiento del uso del ácido aminolevulínico (ALA) como un agente fototerapéutico. El ALA es un precursor de una molécula natural: protoporfirina IX. Exponer la piel a la luz activa la protoporfirina IX en la piel. Es decir, la luz excita o provoca una reacción en la molécula de protoporfirina IX que resulta en la formación de radicales libres reactivos. La protoporfirina IX natural puede activarse por exposición a la luz, pero ocurre en cantidades demasiado pequeñas como para causar algún efecto importante en el tejido normal. Al administrar ALA exógeno, se puede hacer que las células y los tejidos produzcan cantidades mucho mayores de protoporfirina IX.

65

Las altas concentraciones resultantes de protoporfirina IX pueden resultar en la generación de cantidades fatales de radicales libres en las células/tejidos dianas cuando la exposición a la luz activa la protoporfirina IX.

5 Kennedy y Pottier descubrieron que la producción de protoporfirina IX inducida por ALA hizo posible el uso de la PDT en el tratamiento de varios trastornos de tejidos metabólicamente activos. Esta tecnología se ha usado en el exitoso producto comercial Levulan®, producido por Dusa Pharmaceuticals, y que ha sido aprobado por la FDA de EE.UU. para el tratamiento de las queratosis actínicas.

10 Kennedy y sus colaboradores creían que la PDT basada en ALA podría usarse para tratar el acné, aunque no informaron ninguna resolución clínica del acné por este método. Ver la Patente de Estados Unidos núm. 5,955,490. Además, informaron que la capacidad de la luz para excitar específicamente la protoporfirina IX en las lesiones de acné desapareció en 24 horas.

15 Otros trabajadores en este campo trataron de emplear la PDT basada en ALA en el tratamiento del acné. Ver, la Patente de Estados Unidos núm. 6,897,238 de Anderson. Anderson usó la PDT basada en ALA para tratar el acné en un pequeño grupo de pacientes y enseñó que la luz debe aplicarse a la piel dentro de una a 12 horas después de la aplicación de ALA en la piel que contiene lesiones de acné, preferentemente aproximadamente tres horas después de la aplicación de ALA.

20 El uso de Anderson de un período de espera de 1 a 12 horas, y preferentemente un período de espera de tres horas entre la aplicación de ALA y la exposición a la luz, fue consistente con lo que para entonces era el cronograma generalmente aceptado del metabolismo de ALA y la producción de protoporfirina IX. La investigación realizada por Kennedy y Pottier mostró que el ALA se metabolizó en la piel del ratón para resultar en una concentración pico de protoporfirina IX en aproximadamente seis horas, con los niveles de protoporfirina que vuelven a la línea basal cercana al pretratamiento en aproximadamente 18 horas. Pottier y otros, Photochemistry and Photobiology, vol. 44, núm. 5, pp. 679-87 (1986).

25 Se pensó que la PDT basada en ALA tenía la capacidad de tratar infecciones dermatofíticas. Kennedy y Pottier informaron el uso de la PDT basada en ALA para tratar la onicomiosis de las uñas de los pies en la Patente de Estados Unidos Núm. 6,710,066. Se aplicó ALA a la uña y la uña se expuso a luz fotoactivadora cuatro horas más tarde. Si bien informaron éxito en la resolución de la infección por hongos, también informaron que la PDT basada en ALA causó enrojecimiento y edema (hinchazón). La experiencia subsecuente con esta técnica ha demostrado que el edema causado por el tratamiento con la PDT basada en ALA de la onicomiosis puede ser doloroso y grave. En algunos casos, la hinchazón es tan grande que restringe el flujo de sangre al dedo del pie lo que causa gangrena, que requiere la amputación del dedo del pie. La reducción de la dosis de ALA para evitar la hinchazón peligrosa del dedo del pie y la restricción del flujo de sangre resulta en la pérdida de efectividad del tratamiento.

35 Sigue existiendo una gran necesidad de un tratamiento altamente efectivo y seguro de la onicomiosis.

Resumen de la invención

40 Se ha descubierto que la PDT basada en ALA se puede usar para tratar la onicomiosis de una manera segura y efectiva. La presente invención proporciona un agente fototerapéutico para usar en un método para tratar la onicomiosis, de acuerdo con las reivindicaciones. En el método de tratamiento hay un período prolongado de retraso o incubación entre el momento en que se aplica ALA a la región afectada y el momento en que se aplica una luz fotoactivadora. Este período de incubación es de tres a treinta días, preferentemente aproximadamente diez días.

45 El agente fototerapéutico para usar en el método de tratamiento de la onicomiosis de acuerdo con las reivindicaciones, resulta en la resolución de la infección por hongos sin efectos secundarios peligrosos tales como dolor o edema potencialmente mortal.

Descripción detallada de la invención

50 La presente invención proporciona un agente fototerapéutico para usar en un método para tratar la onicomiosis, el método que comprende las etapas de aplicar el agente fototerapéutico a la estructura de la uña, esperar un período de 3 a 30 días después de aplicar el agente fototerapéutico, y exponer la uña a la luz que provoca una reacción de activación; en donde el agente fototerapéutico se selecciona del grupo que consiste en ácido amino levulínico, derivados alquilados de ALA, y sus sales farmacéuticamente aceptables.

60 Se ha descubierto que los hongos que causan la onicomiosis metabolizan el ALA a un compuesto fotoactivable de manera diferente que en el caso de la piel y las lesiones de la piel. En consecuencia, el metabolismo de los hongos de ALA resulta en concentraciones terapéuticas de compuestos fotoactivables tres a treinta días después de la aplicación de ALA a la uña onicomiotica. Esto permite el empleo de un retraso significativamente mayor entre la aplicación de ALA y la exposición a la luz fotoactivadora de lo que se creía posible. Este retraso permite que disminuyan los niveles de PPIX en los tejidos circundantes del dedo del pie o del dedo de la mano, lo que elimina así el riesgo de que esos tejidos sean susceptibles a una hinchazón dolorosa que puede resultar en una restricción peligrosa del flujo de sangre al dedo del pie o al dedo de la mano.

65

Un retraso de tres días suele ser suficiente para reducir el riesgo de hinchazón peligrosa y/o dolorosa en los tejidos circundantes al tiempo que permite el tratamiento efectivo de la infección fúngica de la uña. Un retraso de cinco días es más protector, y un retraso de 10 días es más preferido. Un retraso de más de 20 días a veces es menos conveniente, y el retraso no debe ser superior a 30 días.

5 Los derivados alquilados de ALA también pueden usarse en el método de tratamiento. Estos incluyen derivados de alquilo de ALA de C₁ a C₈ tales como metil ALA y hexil ALA.

10 Las formulaciones tópicas adecuadas para usar en la PDT basada en ALA son bien conocidas en la técnica. Estas incluyen ALA y sus sales farmacéuticamente aceptables, tales como el clorhidrato de ALA y el ALA de sodio. Puede usarse cualquier vehículo tópico que administre ALA a la uña para que pueda ser absorbido por la uña. Levulan® ALA es una formulación que está disponible comercialmente y es adecuada para usar en esta invención.

15 La concentración de ALA en la formulación tópica puede variar del 1 al 30 por ciento. Las concentraciones dentro de este intervalo pueden seleccionarse en función del volumen de la formulación que se aplicará, el tamaño de la uña afectada, la extensión de la infección y otros factores clínicos bien conocidos por los profesionales, y dentro del alcance de un buen juicio clínico. Las concentraciones en el intervalo de 5 al 20 por ciento son más útiles, siendo particularmente útil dentro del 20 por ciento de ALA.

20 El ALA puede aplicarse a la uña mediante cualquiera de las técnicas de aplicación convencionales conocidas en la técnica, tales como hisopos, cepillos, bolas de algodón, gasas o similares. También puede usarse el aplicador Kerastick® vendido por DUSA Pharmaceuticals.

25 Las fuentes de luz adecuadas para usar en la PDT basadas en ALA también son bien conocidas y generalmente están disponibles. Los expertos en la técnica conocen bien las longitudes de onda de la luz que son capaces de penetrar la uña y excitar la molécula de protoporfirina IX. Los dispositivos capaces de proporcionar tal luz también están fácilmente disponibles. Estos incluyen el iluminador BLU-U®, vendido por DUSA Pharmaceuticals, y el Model 7500 PDTI (iluminador de terapia fotodinámica) Sciencetech (Londres, Ontario, Canadá), que emite luz roja en el intervalo de longitud de onda de 600 - 650 nm.

30 Ejemplo 1: Se preparó una solución de ALA al 5 por ciento por dilución de una solución tópica de ALA al 20 por ciento (Levulan® Kerastick® (ácido aminolevulínico HCl) para solución tópica, 20 %). La solución de ALA se aplicó luego a un voluntario sano que padece de onicomiosis leve a moderada que involucraba la uña del dedo del pie del dedo pulgar (proximal o del dedo gordo del pie) y la uña del segundo dedo del pie izquierdo. La solución de ALA se aplicó generosamente a la superficie de la uña y las áreas de piel periungueales. Todo el dedo del pie se envolvió en un vendaje oclusivo (Tegaderm®) durante 12 horas. Veinticuatro horas después de la aplicación de ALA, se examinó el área tratada para detectar la fluorescencia de porfirina mediante el uso de una luz UV de onda larga (Luz de Wood) como fuente de excitación.

40 Se observó que la fluorescencia roja característica estaba presente en ambos dedos de los pies tratados. La fluorescencia de moderada a intensa se presenta en un patrón uniforme extendido más allá de la lámina ungueal e infección en las áreas de piel periungueales, lo que indica la presencia de altos niveles de compuestos de porfirina en estas áreas. Solo se observó una leve fluorescencia en las uñas de los pies.

45 El sujeto recibió instrucciones de evitar la exposición a la luz de los dedos de los pies tratados. La evaluación de la fluorescencia se realizó nuevamente 10 días después de la aplicación de ALA. En esta evaluación, se observó fluorescencia roja brillante en las láminas ungueales y las áreas infectadas de ambos dedos de los pies tratados, mientras que no se pudo detectar fluorescencia característica en las áreas de piel periungueales no infectadas.

50 El sujeto fue tratado con 100 Joules/cm² de luz roja mediante el uso del iluminador Sciencetech 7500, lo que causa una reacción de activación.

55 El sujeto observó solo un hormigueo leve y un ligero escozor en el dedo del pie proximal y poca o ninguna sensación en el segundo dedo del pie durante el tratamiento con la luz. También se observó una ligera sensación de calor en todas las áreas expuestas a la luz roja, muy probablemente debido a un ligero efecto de calentamiento por la luz misma.

60 El sujeto recibió nuevamente instrucciones de evitar la exposición a la luz de los dedos de los pies tratados. Las evaluaciones de seguimiento se realizaron 5 y 20 días después del tratamiento con luz (15 y 30 días después de la aplicación de ALA). En la evaluación posterior a la luz de 5 días, el dedo del pie proximal exhibió solo un ligero edema en el área alrededor de la lámina ungueal y un leve enrojecimiento del lecho ungueal. El segundo dedo del pie exhibió solo un ligero enrojecimiento en el lecho ungueal. La evaluación de la fluorescencia nuevamente mostró fluorescencia característica en las láminas ungueales, sin embargo, la intensidad parecía disminuida en comparación con la evaluación previa a la luz roja de 10 días. Una evaluación a los 20 días después de la exposición a la luz roja activadora mostró que ambos dedos de los pies tratados parecían normales, aunque todavía se observó una ligera fluorescencia en las láminas ungueales en la evaluación.

65

Las uñas tratadas, luego crecieron, libres de toda decoloración, engrosamiento o infección por hongos. El sujeto no observó efectos adversos asociados con el tratamiento.

REIVINDICACIONES

1. Un agente fototerapéutico para usar en un método para tratar la onicomiosis, el método que comprende las etapas de aplicar el agente fototerapéutico a una estructura de la uña, esperar durante un período de 3 a 30 días después de aplicar el agente fototerapéutico, y exponer la uña a la luz que causa una reacción de activación; en donde el agente fototerapéutico se selecciona del grupo que consiste en ácido amino levulínico (ALA), derivados alquilados de ALA, y sus sales farmacéuticamente aceptables.
2. El agente fototerapéutico para usar en el método de la reivindicación 1, en donde el período de espera es al menos 10 días.
3. El agente fototerapéutico para usar en el método de la reivindicación 1, en donde el período de espera es al menos 20 días.
4. El agente fototerapéutico para usar en el método de la reivindicación 1, en donde el período de espera es entre 10 y 20 días.
5. El agente fototerapéutico para usar en el método de la reivindicación 1, en donde el período de espera es entre 10 y 30 días.
6. El agente fototerapéutico para usar en el método de la reivindicación 1, en donde el período de espera es entre 20 y 30 días.