



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



⑪ Número de publicación: **2 369 101**

⑫ Número de solicitud: 201000614

⑤ Int. Cl.:
A61K 47/08 (2006.01)
A61K 47/30 (2006.01)
A61K 9/10 (2006.01)
A61P 31/10 (2006.01)

⑫

SOLICITUD DE PATENTE

A1

⑫ Fecha de presentación: **07.05.2010**

⑫ Fecha de publicación de la solicitud: **25.11.2011**

⑫ Fecha de publicación del folleto de la solicitud:
25.11.2011

⑦ Solicitante/s:
Universidade de Santiago de Compostela
Edificio EMPRENDIA - Campus Vida
15782 Santiago de Compostela, A Coruña, ES

⑦ Inventor/es: **Otero Espinar, Francisco Javier;**
Nogueiras Nieto, Luis y
Anguiano Igea, Soledad Felisa

⑦ Agente: **No consta**

⑤ Título: **Sistema farmacéutico acuoso para la administración de fármacos en las uñas.**

⑤ Resumen:

Sistema farmacéutico acuoso para la administración de fármacos en las uñas.

La presente invención describe una preparación tópica para el tratamiento de afecciones de las uñas de los pies y/o de las manos, basada en un gel termosensible acuoso que a temperatura ambiente se comporta como una disolución y una vez aplicado sobre las uñas gelifica, formando una capa o película hidratada a partir de la que se liberan los principios activos. La composición del gel contiene en su mayoría agua, un polímero formador de geles sensibles a cambios en la temperatura, agentes solubilizantes y promotores de la absorción y/o penetración del principio activo en la uña.

ES 2 369 101 A1

DESCRIPCIÓN

Sistema farmacéutico acuoso para la administración de fármacos en las uñas.

5 Sector de la técnica

La invención se enmarca dentro de los sistemas de administración de fármacos con actividad antifúngica y/o antipsoriática para el tratamiento de afecciones en las uñas. En particular, en la preparación de dichos sistemas y su uso para la fabricación de medicamentos.

10 Estado de la técnica

Los trastornos patológicos asociados a las uñas pueden incluir condiciones relativamente inocuas, como cambios de pigmentación que se producen en los fumadores, decoloración asociada al empleo de ciertos medicamentos administrados vía sistémica, o aumento en la fragilidad (ej. por el uso continuado de detergentes). Pueden darse estados más serios que cursan con procesos dolorosos y debilitantes en los que puede presentarse distrofia, hipertrofia, procesos inflamatorios, o bien existir procesos infecciosos asociados. Estas patologías obviamente afectan a los pacientes desde un punto de vista físico y se acompañan de un importante componente social y psicológico que pueden afectar de forma muy negativa en la calidad de vida de quien las padece.

Entre las principales patologías que le afectan a la uña y a la zona ungueal, se encuentra la onicomycosis (infección de hongos que afecta entre el 3-10% de la población en Europa) y la psoriasis (enfermedad autoinmune, padecida por el 1-3% de la población). Tanto en el tratamiento de la psoriasis como en la onicomycosis, un aumento en la penetración de los corticoides y antifúngicos mediante el empleo de las formulaciones adecuadas proporcionará una mejora en la eficacia de estos fármacos con la consiguiente disminución de los efectos secundarios. En este sentido, las estrategias que se están empleando para mejorar la eficacia de los tratamientos a nivel local son las siguientes (Baran R, Tosti A. Topical treatment of nail psoriasis with a new corticoid-containing nail lacquer formation. *Journal of Dermatological Treatment*. 10, 201-204, 1999; Monti D, Saccomani L, Chetoni P, Burgalassi S, Saettone M F, Mailland F. *In vitro* transungual permeation of ciclopirox from a hydroxypropyl chitosan-based, water-soluble nail lacquer. *Drug Development and Industrial Pharmacy*. 1:11-17, 2005; Mohorčić M, Torkar A, Friedrich J, Kristl J, Murdan S. A investigation into keratinolytic enzymes to enhance ungual drug delivery. *International Journal of Pharmaceutics*. 332, 196-201, 2007; Hui X, Shainhouse Z, Tanojo H, Anigbogu A, Markus G E, Maibach H I, Wester R C. Enhanced human nail drug delivery: nail inner drug content assayed by new unique method. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 91, 189-195, 2002; Hui X, Wester R.C, Barbadillo S, Lee C, Patel B, Wortzman M, Gans E H, Maibach H I. Ciclopirox delivery into the human nail plate. *Journal Of Pharmaceutical Sciences*. 93, 2545-2548, 2004):

- Utilización de fármacos más potentes que aseguren que se alcanzan concentraciones eficaces en el lugar de acción;
- Empleo de fármacos con las propiedades fisicoquímicas correctas para que permitan su difusión en la uña y en la matriz ungueal;
- El uso de promotores de la difusión que faciliten la penetración de los fármacos a nivel ungueal, (ej. US Patentes No. 6.042.845; 6.159.977; 6.224.887; 6.391.879).
- Diseño de formulaciones apropiadas con tiempos de residencia prolongados en el lugar de acción y que permitan cargar cantidades suficientes de fármaco para favorecer su liberación controlada durante períodos de tiempo prolongados. En esta línea en 1999 Sun y colaboradores (Sun Y, Lui J C, Wang J C T, De Doncker P. Nail penetration. Focus on topical delivery of fungal drugs for onychomycosis treatment. In: Bronaugh, R. L., Maibach, H. I. (Eds), *Percutaneous absorption. Drugs-Cosmetics-Mechanisms-Methodology*, 3rd Ed. Marcel Dekker Inc, New York, pp. 759-787, 1999) llegaron a la conclusión de que el problema del tratamiento tópico se debía principalmente a problemas relacionados con su formulación y liberación.

En esta línea, han aparecido en el mercado fórmulas tópicas de algunos antifúngicos, en bases de lacas, consiguiendo que el principio activo contacte con la uña durante un periodo mayor de tiempo que las fórmulas tradicionales aumentando así la absorción del fármaco (ej. En España: Locetar 5% solución para uñas, Laboratorios Galderma S.A.; Odenil, Solución para uñas, ISDIN, S.A.; Ciclochem Uñas, Laboratorios Novag. En otros países: Penlac Nail lacquer, Sanofi Aventis; Loceryl, Laboratorios Galderma). En la literatura de patentes se describen ejemplos representativos, de entre los cuales se pueden mencionar los siguientes documentos de patente: US4.957.730 (1-hidroxi-2-piridona en un generador de una película insoluble en agua); US5.120.530 (amorolfina en un copolímero acrílico de amonio cuaternario); US5.264.206 (tioconazol, econazol, oxiconazol, miconazol, tolnaftato, clorhidrato de naftilina, en un generador de una película insoluble en agua); US5.346.692 (con urea y un plastificante de dibutilftalato); US5.487.776 (griseofulvina como suspensión coloidal), US7.033.578 (laca de uñas elaborada con derivados del quitosano en disolventes volátiles). Otras patentes que se refieren a productos fungicidas diferentes a las lacas incluyen, por ejemplo, US5.464.610 (emplasto de ácido salicílico); WO 1999/39680 (laca de uñas que emplea promotores con dioxanos, dioxolanos y acetales que no necesitan plastificantes, formando un film resistente al agua y con adecuada adherencia), US6.495.124 (laca antifúngica que emplean polímeros formadores de películas en disoluciones volátiles orgánicas y que propone el empleo de lactonas cíclicas, como promotores de la penetración y que pueden actuar también como plastificantes).

La efectividad de las lacas para uñas como vehículos para la administración tópica del agente antifúngico amorolfin ha sido ya descrita por Jean-Paul L. Marty, J. *European Academy of Dermatology and Venereology*, 4 (Supl. 1), pp. S17-S21 (1995). Sin embargo, estas lacas se elaboran tomando como base disoluciones poliméricas en disolventes orgánicos que dan lugar a la formación de películas impermeables de alta viscosidad, con todos los inconvenientes que ello posee (irritación, lenta difusión de los fármacos y promotores, o efecto oclusivo no deseado en micosis), por lo que una alternativa serían las formas farmacéuticas de base acuosa. Para minimizar este efecto se han propuesto lacas con contenidos acuosos o con mezclas de agua con cosolventes (US2009/0175945, laca antispsoriática conteniendo mezclas de agua con alcoholes; EP039132 laca de uñas conteniendo polímeros acrílicos disueltos en agua; EP0627212 laca acuosa que contiene un polímero filmógeno del tipo del poliuretano en estado dispersado y por lo menos un compuesto orgánico del tipo perfluoroalquilo hidrosoluble; EP0648485 laca acuosa que contiene partículas de poliéster-poliuretano aniónico en estado dispersado; US6238679 o EP0943310 composición filmógena que comprende un poliuretano en dispersión acuosa y un agente plastificante).

Los sistemas bioadhesivos ya han demostrado su efectividad para aumentar el tiempo de permanencia del fármaco sobre la piel y mucosas, presentando además una gran biocompatibilidad, por lo que su empleo a nivel de la uña podría también aportar evidentes beneficios (Myoung Y, Choi H K. Permeation of ciclopirox across porcine hoof membrane: effect of pressure sensitive adhesives and vehicles. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. 20, 319-325, 2003). Los sistemas acuosos bioadhesivos presentan la ventaja adicional de que una parte importante de los promotores empleados para mejorar la penetración de los fármacos en las uñas, como la urea, acetilcisteína etc., son solubles en agua, por lo que pueden incorporarse fácilmente en estas formulaciones en cantidades elevadas. Por otra parte, se ha demostrado que la presencia de agua en el lugar de aplicación hidrata e hincha las estructuras de la uña facilitando así la difusión de los fármacos y su penetración (Gunt H B, Kasting G B. Effect of hydration on the permeation of ketaconazole through human nail plate *in vitro*. 32, 254-260, 2007; Gunt H B, Miller M A, Kasting G B. Water diffusivity in human nail plate. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. Vol. 96, No. 12, 3352-3362, 2007). Por este motivo han sido propuestos diferentes sistemas acuosos: geles (semisólidos), hidrogeles, cremas o lacas acuosas como sistemas de liberación de antifúngicos en la uña. Ej de patentes son WO2009089361 (hidrogeles conteniendo varias capas para el control de la liberación), US2009/0202602 (parches elaborados a partir de hidrogeles reticulados de derivados de la alquilpirrolidona); US5.391.367 (gel acuoso alcohólico con ticonazol); US5.696.105 (furoato de mometasona en crema).

Sin embargo, una de las mayores dificultades a la hora de elaborar este tipo de formulaciones se encuentra en que muchos de los antifúngicos y corticoides empleados en los tratamientos presentan una solubilidad acuosa muy limitada. Esto dificulta la incorporación de concentraciones elevadas de fármaco en los sistemas y aumenta la resistencia de la capa acuosa sobre la difusión de fármaco hacia la uña. Ha sido demostrado que la inclusión de ciclodextrinas y sus derivados en estos sistemas de base acuosa, bien en su forma libre o unidos a los polímeros formadores de los sistemas adhesivos permiten subsanar eficazmente el problema, aumentando la dosis efectiva que puede incluirse en forma soluble y reduciendo de manera importante la resistencia de la capa acuosa (Bibby D C, Davies N M, Tucker I G. Mechanisms by which cyclodextrins modify drug release from polymeric drug delivery systems. *International Journal of Pharmaceutics*. 197, 1-11, 2000; Brewster ME, Loftsson T. Cyclodextrins as pharmaceutical solubilizers. *Advanced Drug Delivery Reviews* 59, 645-666, 2007).

Descripción de la invención

La presente invención proporciona un nuevo sistema farmacéutico acuoso para la administración de fármacos en las uñas, de formulación tópica estable, de larga duración y efectiva para el tratamiento o la prevención de infecciones fúngicas, psoriasis y otras enfermedades ungueales como la dermatitis atópica o el *lichen planus*.

La invención proporciona un sistema farmacéutico termosensible, tiene la ventaja de ser una disolución líquida a temperatura ambiente que gelifica una vez administrado en la uña formando una película de hidrogel adherida sobre la placa ungueal. El sistema es sensible a la temperatura proporcionando una película en la superficie de la uña a partir de la que se liberan las sustancias biológicamente activas.

Una ventaja adicional es que el sistema farmacéutico de la invención es acuoso, y además, al formar un hidrogel, éste permite mantener hidratada la zona de aplicación ya que contiene agua.

Una ventaja adicional es que no incorpora disolventes orgánicos en su preparación ni en su formulación final.

De este modo, la invención se dirige a un sistema farmacéutico acuoso para la administración de fármacos en las uñas caracterizado por ser un líquido a temperatura ambiente y formar un hidrogel sólido a temperatura corporal, que comprende Pluronic F127NF, agua, un promotor de absorción y al menos una sustancia biológicamente activa.

En otro aspecto, la invención se dirige a un procedimiento para preparar un sistema farmacéutico acuoso, como se definió anteriormente, que comprende dispersar o disolver el Pluronic F127NF, un promotor de absorción y al menos una sustancia biológicamente activa en agua.

En otro aspecto, la invención se dirige al uso de un sistema farmacéutico acuoso anteriormente descrito para la preparación de un medicamento para el tratamiento de infecciones fúngicas de las uñas, psoriasis ungueal, y otras afecciones de las uñas como la dermatitis atópica o el *lichen planus*.

Descripción detallada de la invención

En la presente invención se entiende por “hidrogel” una estructura macromolecular tridimensional hinchada con un medio acuoso que resulta insoluble en dicho medio.

En la presente invención se entiende por “polímero termosensible” aquel que responde al estímulo de la temperatura y su respuesta es una variación en sus propiedades físicas o fisicoquímicas. Los hidrogeles elaborados a partir de estos materiales termosensibles exhiben una transición de fase mediada por la temperatura que provoca típicamente modificaciones en su volumen y sus propiedades Teológicas como la viscosidad, consistencia y viscoelasticidad. Es un polímero termosensible la variedad Pluronic F127NF ya que experimenta la transición de solución a gel en temperaturas próximas a la corporal, formando hidrogeles estructurados y consistentes (figura 1).

El Pluronic F127NF, comercializado por BASF, es un copolímero de bloque de óxido de etileno y óxido de propileno representado por la fórmula



donde a es 101 y b es 56, caracterizado por un peso molecular de 12600, viscosidad 3100, punto de fusión de 56°C y solubilidad en agua a 25°C superior al 10%.

Se entiende por “temperatura ambiente” la temperatura media a la que el ser humano se siente cómodo, esto puede ser un rango entre 18 a 27°C, más particularmente entre 20 y 25°C.

Se entiende por “temperatura corporal” la temperatura media del cuerpo humano en condiciones saludables, esto comprende un rango entre 36 a 37.5°C.

En un aspecto particular el polímero Pluronic F127NF se encuentra en el sistema farmacéutico acuoso de la invención en concentraciones comprendidas entre el 10% y el 40% en peso en relación al sistema. Más particularmente, entre el 15 y el 20% en peso.

El término “promotor de absorción” se refiere a una sustancia que se utilice para potenciar y facilitar la penetración y difusión de las sustancias biológicamente activas a través de la matriz ungüal. Son promotores de la absorción compuestos conocidos cuya finalidad es la de reducir los enlaces puente sulfidrido de la queratina, como por ejemplo, cisteína, N-acetilcisteína, ácido tioglicólico, sulfito sódico, queratinasa, peróxido de hidrógeno, urea o sus mezclas.

En una realización aún más particular, se selecciona la N-acetilcisteína.

En otra realización particular, el promotor de absorción se encuentra en una proporción comprendida entre el 1% y el 15% en peso.

En un aspecto particular, los sistemas farmacéuticos acuosos a los que se dirige la invención definidos anteriormente, pueden comprender además un agente solubilizante.

El término “agente solubilizante” se refiere a sustancias que se adicionan a la disolución para aumentar la solubilidad acuosa de las sustancias biológicamente activas. La incorporación de agentes solubilizantes permite incrementar la dosis efectiva de sustancias biológicamente activas en el sistema disminuyendo la resistencia ofrecida por la capa acuosa a su difusión. Son de particular interés para la invención, los agentes solubilizantes seleccionados entre ciclodextrinas, sus derivados, y polímeros hidrofílicos.

En un aspecto particular las ciclodextrinas se seleccionan entre: α -, β -, y γ -ciclodextrina y sus mezclas; α -, β -, y γ -alquil-ciclodextrinas y sus mezclas; α -, β -, y γ -hidroxialquil-ciclodextrinas como la hidroxietil- β -ciclodextrina, hidroxipropil- β -ciclodextrina, y la hidroxipropil- γ -ciclodextrina, y sus mezclas; α -, β -, y γ -sulfoalquil-eter-ciclodextrina como la sulfobutileter- β -ciclodextrina, y sus mezclas; α -, β -, y γ -ciclodextrinas ramificadas en las que se unen uno o dos residuos de glucosa o maltosa al anillo y sus mezclas; y α -, β -, y γ -alquil-carboxialquil-ciclodextrinas y sus mezclas; o mezclas de ellas en proporciones de 0,1% al 50%, en relación con el total de la disolución.

El término “alquil” incluye grupos (C1-C6) alquilo lineales o ramificados.

En un aspecto más particular, el agente solubilizante se selecciona entre hidroxipropil-beta-ciclodextrina o beta-ciclodextrina o sus derivados parcialmente metilados.

En un aspecto particular los polímeros hidrofílicos se seleccionan entre poloxámeros, poloxaminas, urea, polietilenglicoles, polivinil pirrolidona, polisorbatos o alcohol polivinílico.

En una realización particular, los agentes solubilizantes están comprendidos en una proporción entre el 1% y el 15% en peso.

De forma adicional la disolución también puede contener otros aditivos fisiológicamente aceptables como ácidos, bases o sistemas reguladores del pH.

En una realización particular, la invención se dirige a un sistema farmacéutico acuoso, como se definió anteriormente, que comprende Pluronic F127NF, N-acetilcisteína, agua y una sustancia biológicamente activa. En una realización más particular, la sustancia biológicamente activa se selecciona entre triamcinolona y ciclopirox, y sus sales. En otra realización particular, además se adiciona al sistema hidroxipropil-beta-ciclodextrina o beta-ciclodextrina, o sus derivados parcialmente metilados.

En otra realización particular, la invención se dirige a un sistema farmacéutico acuoso, como se definió anteriormente, que comprende Pluronic F127NF entre el 10 y el 40% en peso, un promotor de absorción entre un 1 y 15% en peso, una sustancia biológicamente activa entre un 0,01 y 100 mg/mL. En una realización más particular se adiciona además un agente solubilizante entre un 1 y 15% en peso.

En otro aspecto la invención se dirige a un procedimiento de preparación de los sistemas definidos anteriormente, que comprende dispersar o disolver Pluronic F127NF, un promotor de absorción y al menos una sustancia biológicamente activa en agua.

Se trata de un procedimiento sencillo de preparación basado en la dispersión y disolución de los componentes en el medio acuoso. El procedimiento implica una única etapa y no plantea problemas medioambientales ni toxicológicos asociados al uso de disolventes orgánicos ni a la presencia de residuos de estos disolventes en el producto final. La dispersión o disolución de los componente no precisan de ningún orden preestablecido.

En una realización particular, se incorpora además un agente solubilizante, como se definió anteriormente.

El término “sustancia biológicamente activa” se refiere a cualquier sustancia que se utiliza en el tratamiento, cura o prevención de las infecciones fúngicas de las uñas, psoriasis ungueal y otras afecciones de la uñas como la dermatitis atópica o el *lichen planus*. Cuando una o varias sustancias biológicamente activas se incorporan al sistema de la invención éstas se encuentran dispersas a nivel molecular, particular, formando complejos con componentes de la disolución o incluidas en sistemas que permitan mejorar su solubilidad o controlar su liberación. El sistema de la invención es adecuado para incorporar sustancias biológicamente activas independientemente de las características de solubilidad de las mismas. Cuando la sustancia biológicamente activa presenta baja hidrosolubilidad, entonces es necesario incorporar al sistema un agente solubilizante, como se definió anteriormente, particularmente cuando la sustancia activa es un antiinflamatorio esteroideo de baja hidrosolubilidad.

En una realización particular, las sustancias biológicamente activas se seleccionan entre antiinflamatorios esteroideos y antifúngicos.

En una realización más particular, el agente antifúngico se selecciona entre el grupo constituido por polienos, alilaminas, imidazoles, triazoles como por ejemplo econazole, ciclopirox, ácido undecilénico y amorolfina, y sus sales.

En otra realización más particular, el agente antiinflamatorio esteroideo se selecciona entre el grupo constituido por hidrocortisona, triamcinolona, betametasona, clobestol, y sus sales.

En una realización particular de la invención, la proporción de sustancia biológicamente activa está comprendida entre 0,01 y 100 mg/mL.

En otro aspecto, la invención se dirige a una composición farmacéutica que comprende el sistema previamente descrito. La composición farmacéutica se puede aplicar en las uñas mediante deposición, atomización, nebulización y/o inmersión.

Descripción de las figuras

Figura 1. Módulo elástico (símbolos cerrados) y viscoso (símbolos abiertos) de dispersiones acuosas al 15% de Pluronic F127NF, sin (círculos) o con (triángulos) un 5% de β -ciclodextrina parcialmente metilada (MBCD), obtenidos empleando un reómetro Rheolyst AR-1000N (TA Instruments, Newcastle, UK), en función de la frecuencia angular a una temperatura de 25°C (gráficos de la izquierda) y en función de la temperatura para una frecuencia de 0.5 rad/s (gráficos de la derecha). Se observa como a temperaturas bajas la dispersión se comporta como un líquido y al aumentar la temperatura el sistema se convierte en un hidrogel estructurado, de alta consistencia. La temperatura de transición sol gel aumenta al incorporar la MBCD, siendo de 34-35°C para la dispersión del 15% de Pluronic F127NF y un 5% de MBCD.

Figura 2. Solubilidad del acetónido de triamcinolona en sistemas preparados con diferentes proporciones de Pluronic F127NF (PL), hidroxipropil- β -ciclodextrina (HPB) o β -ciclodextrina parcialmente metilada MBCD. La N-acetilcisteína no modificó la solubilidad en estos sistemas. Φ = sin ciclodextrina.

Figura 3. Perfiles de penetración de acetónido de triamcinolona a través de pezuña de ternero a partir de disoluciones de acetónido de triamcinolona en presencia de 10% N-acetilcisteína (AC) y de los sistemas termosensibles preparados con Pluronic F127NF (PL), con y sin ciclodextrina parcialmente metilada (MBCD). No se detectó la difusión y penetración del acetónido de triamcinolona a partir de las disoluciones en ausencia de N-acetilcisteína.

Figura 4. Solubilidad del ciclopirox olamina en sistemas preparados con diferentes proporciones de Pluronic F127NF (PL), hidroxipropil- β -ciclodextrina (HPB) o β -ciclodextrina parcialmente metilada (MBCD). La presencia de N-acetilcisteína o urea modifica significativamente la solubilidad de este fármaco en estos sistemas. Φ = sin ciclodextrina.

Figura 5. Perfiles de penetración de ciclopirox olamina a través de pezuña de ternero a partir de disoluciones de ciclopirox olamina en presencia del 10% N-acetilcisteína (AC) y de los sistemas termosensibles preparados con Pluronic F127NF (PL), con y sin ciclodextrina parcialmente metilada (MBCD). No se detectó la difusión y penetración del principio activo a partir de las disoluciones en ausencia de N acetilcisteína.

A continuación, para una mejor comprensión de la invención se proporcionan los siguientes ejemplos, sin que éstos supongan una limitación a la invención.

Ejemplo 1

Preparación de sistemas termosensibles conteniendo acetónido de triamcinolona y Pluronic F127NF. Estudio reológico de la transición sol-gel de las dispersiones de Pluronic F127NF con o sin MBCD. Estudio del incremento de la incorporación de acetónido de triamcinolona a los sistemas mediante el empleo de ciclodextrinas hidroxipropiladas (hidroxipropil- β -ciclodextrina) o parcialmente metiladas y ensayos de penetración en la uña a partir de los sistemas conteniendo ciclodextrina parcialmente metilada como agente solubilizante

El efecto de la temperatura en el módulo elástico y viscoso de las dispersiones de Pluronic F127NF en presencia y ausencia de MBCD se evaluó por triplicado en un reómetro Rheolyst AR-1000N rheometer (TA Instruments, New-castle, UK) con un analizador AR2500 y un plato Peltier plate con una geometría de 6 cm diámetro y 2.1 grados. El ensayo se realizó a 0.1 rad/s de 15°C a 50°C con una velocidad de calentamiento de 3°C/min. Se adicionó parafina líquida alrededor de la célula de muestreo para evitar la evaporación de las muestras. Los experimentos de frecuencia se realizaron a 25°C desde 0.05 a 50 rad/s a 0.1 Pa.

Para estudiar la incorporación del principio activo se prepararon dispersiones acuosas de Pluronic F127NF conteniendo un 0,10 y 15%, mediante agitación del polímero en agua a 4°C. A estas dispersiones se les incorporó hidroxipropil- β -ciclodextrina o β -ciclodextrina parcialmente metilada en concentraciones del 0, 0,5% y 10%. A cada una de las dispersiones preparadas (con diferentes proporciones de Pluronic F127 NF o de ciclodextrina) se adicionó acetónido de triamcinolona en cantidades que excedían ampliamente su solubilidad acuosa de equilibrio y se mantuvo en agitación a 25°C durante una semana. La cantidad de triamcinolona disuelta se determinó espectrofotométricamente después de filtrar las dispersiones a través de filtros de membrana de 0,45 micras de tamaño de poro. Los resultados se muestran en la figura 1.

Para la preparación de los sistemas termosensibles empleados en los estudios de penetración a través de la uña se procedió de la siguiente manera:

1.- Se procedió a la dispersión del el Pluronic F127NF, al 10 ó al 20% (dependiendo de la formulación), en agua fría bajo agitación magnética hasta completa disolución.

2.- Se incorporó el acetónido de triamcinolona en cantidades adecuadas para obtener concentraciones próximas a su saturación (ver figura 1).

3.- Se incorporó la N-acetilcisteína al 10%.

En las formulaciones conteniendo β -ciclodextrina parcialmente metilada, ésta se incorporó al sistema en concentraciones al 10%, previamente a la disolución de acetónido de triamcinolona, permitiendo incrementar la dosis soluble del fármaco (ver figura 1).

Para realizar los estudios de penetración se empleó finas láminas cilíndricas de córnea de pezuña de ternero (0,8-1 mm). La láminas se colocaron entre el compartimento donador y aceptor de células verticales de penetración de Franz-Chien empleando para ello adaptadores de teflón. En el compartimento receptor se adicionó el medio consistente en tampón fosfato de pH 7,4 termostatzado a 37°C. En el compartimento aceptor se depositó 1 gramo de los sistemas termosensibles. Se recogieron muestras alícuotas de 400 μ l de la disolución receptora a tiempos programados, determinando la concentración de acetónido de triamcinolona mediante HPLC. El medio extraído se reemplazó con un volumen igual de tampón. Los resultados se normalizaron en función de la superficie de difusión y del grosor de la lámina. Los perfiles obtenidos se muestran en la figura 2.

Ejemplo 2

Preparación de sistemas termosensibles conteniendo ciclopirox olamina y Pluronic F127NF. Estudio del incremento de la incorporación de ciclopirox olamina a los sistemas mediante el empleo de hidroxipropil- β -ciclodextrina o β -ciclodextrina parcialmente metilada en presencia y ausencia de N-acetilcisteína o urea y ensayos de penetración en la uña a partir de los sistemas conteniendo β -ciclodextrina parcialmente metilada como agente solubilizante

Se prepararon dispersiones de Pluronic F127NF (0, 10 y 15%) a las que se incorporó hidroxipropil- β -ciclodextrina o β -ciclodextrina parcialmente metilada en concentraciones del 0, 0,5% y 10%. Se incorporó ciclopirox olamina en cantidades que excedían ampliamente su solubilidad acuosa y se mantuvo en agitación a 25°C durante una semana. La cantidad de ciclopirox disuelta se determinó espectrofotométricamente después de filtrar las dispersiones. Asimismo se prepararon dispersiones de Pluronic F127NF al 10% conteniendo hidroxipropil- β -ciclodextrina o β -ciclodextrina parcialmente metilada (5% ó 10%) y N-acetilcisteína (5-10%) o urea (10-20%). Los resultados se muestran en la figura 3.

Para la preparación de los sistemas termosensibles empleados en los estudios de penetración se procedió de la siguiente manera

1.- Se procedió a la dispersión del el Pluronic F127NF al 20% en agua fría bajo agitación magnética hasta completa disolución.

2.- Se incorporó el ciclopirox olamina en cantidades adecuadas para obtener concentraciones próximas a su saturación (ver figura 3).

3.- Se incorporó la N-acetilcisteína al 10%.

En las formulaciones conteniendo β -ciclodextrina parcialmente metilada, ésta se incorporó al sistema en concentraciones al 10%, previamente a la disolución de acetónido de triamcinolona, permitiendo incrementar la dosis soluble del fármaco (ver figura 3).

Para realizar los estudios de penetración se empleó finas láminas cilíndricas de córnea de pezuña de ternero (0,8-1 mm). La láminas se colocan entre el compartimento donador y aceptor de células verticales de penetración de Franz-Chien empleando para ello adaptadores de teflón. En el compartimento receptor se adicionó el medio consistente en tampón fosfato de pH 7,4 termostatizado a 37°C. En el compartimento aceptor se depositó 1 gramo de los sistemas termosensibles. Se recogieron muestras alícuotas de 400 μ l de la disolución receptora a tiempos programados, determinando la concentración de ciclopirox olamina espectrofotométricamente. El medio extraído se reemplazó con un volumen igual de tampón. Los resultados se normalizaron en función de la superficie de difusión y del grosor de la lámina. Los perfiles obtenidos se muestran en la figura 4.

REIVINDICACIONES

1. Sistema farmacéutico acuoso para la administración de fármacos en las uñas **caracterizado** por ser un líquido a temperatura ambiente y formar un hidrogel sólido a temperatura corporal, que comprende Pluronic F127NF, agua, un promotor de absorción y al menos una sustancia biológicamente activa.

2. Sistema farmacéutico acuoso, según la reivindicación 1, donde el Pluronic F127NF se encuentra en concentraciones comprendidas entre el 10% y el 40% en peso en relación al sistema.

3. Sistema farmacéutico acuoso, según las reivindicaciones anteriores, donde el promotor de absorción está comprendido entre el 1% y el 15% en peso.

4. Sistema farmacéutico acuoso, según las reivindicaciones anteriores, donde además comprende un agente solubilizante.

5. Sistema farmacéutico acuoso, según las reivindicaciones anteriores, donde la sustancia biológicamente activa se selecciona entre antiinflamatorios esteroideos y antifúngicos.

6. Sistema farmacéutico acuoso, según la reivindicación 1 y 5, donde la sustancia biológicamente activa está comprendida entre 0,01 y 100 mg/mL.

7. Procedimiento para preparar un sistema farmacéutico acuoso, como se definió en la reivindicación 1, que comprende dispersar o disolver el Pluronic F127NF, un promotor de absorción y al menos una sustancia biológicamente activa en agua.

8. Procedimiento, según la reivindicación 7, donde se incorpora además un agente solubilizante.

9. Uso de un sistema farmacéutico acuoso, como se definió en la reivindicación 1, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de infecciones fúngicas de las uñas y afecciones ungueales.

10. Uso según la reivindicación 9 donde las afecciones ungueales se seleccionan entre psoriasis ungueal, dermatitis atópica o el *lichen planus*.

Figura 1

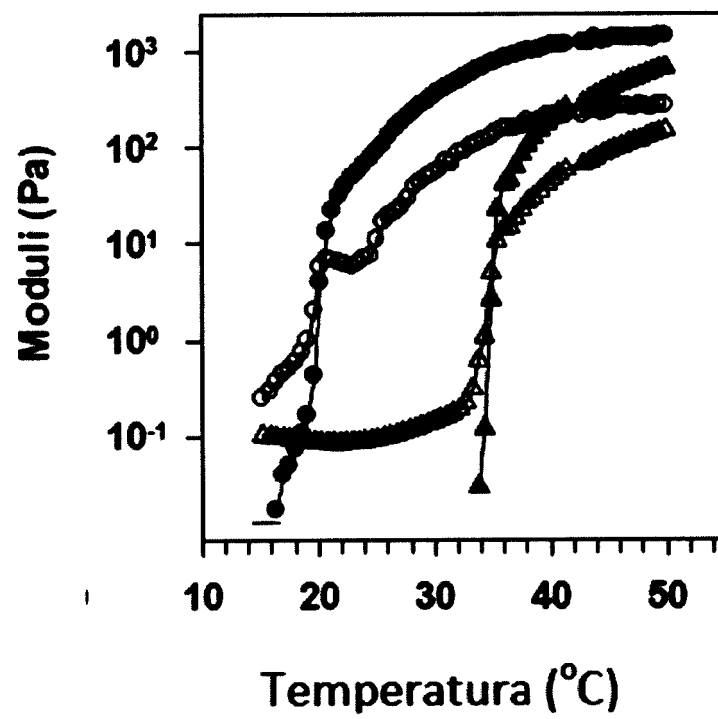


Figura 2

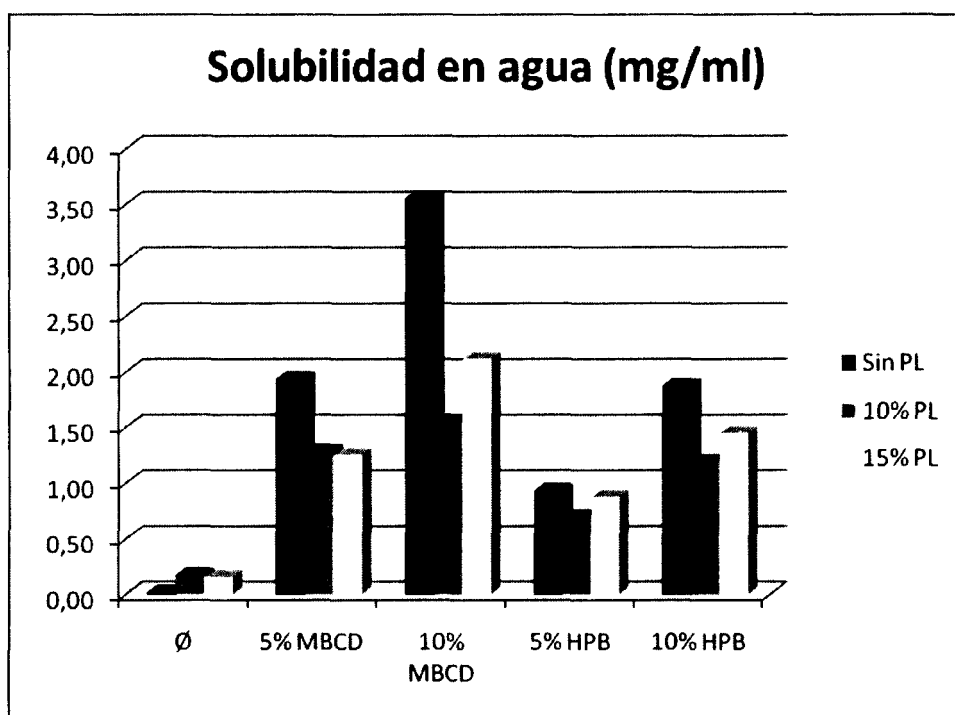


Figura 3

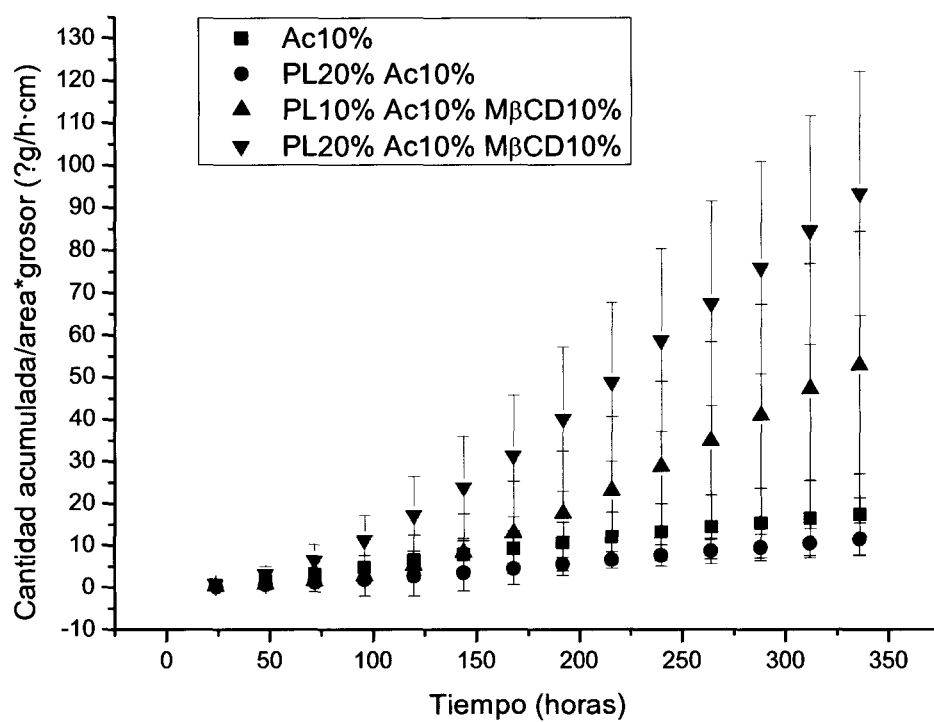


Figura 4

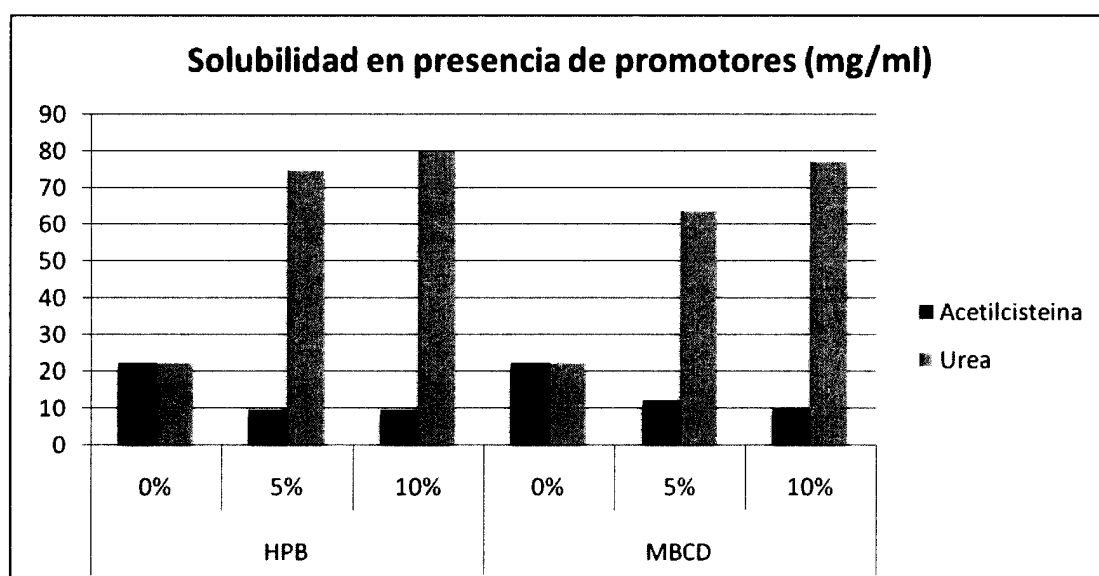
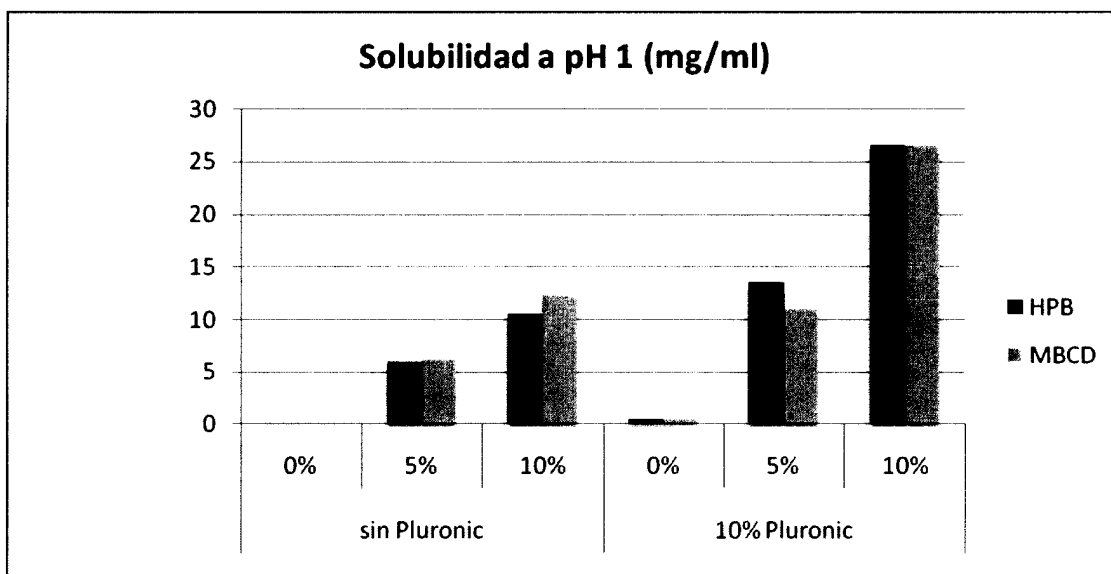
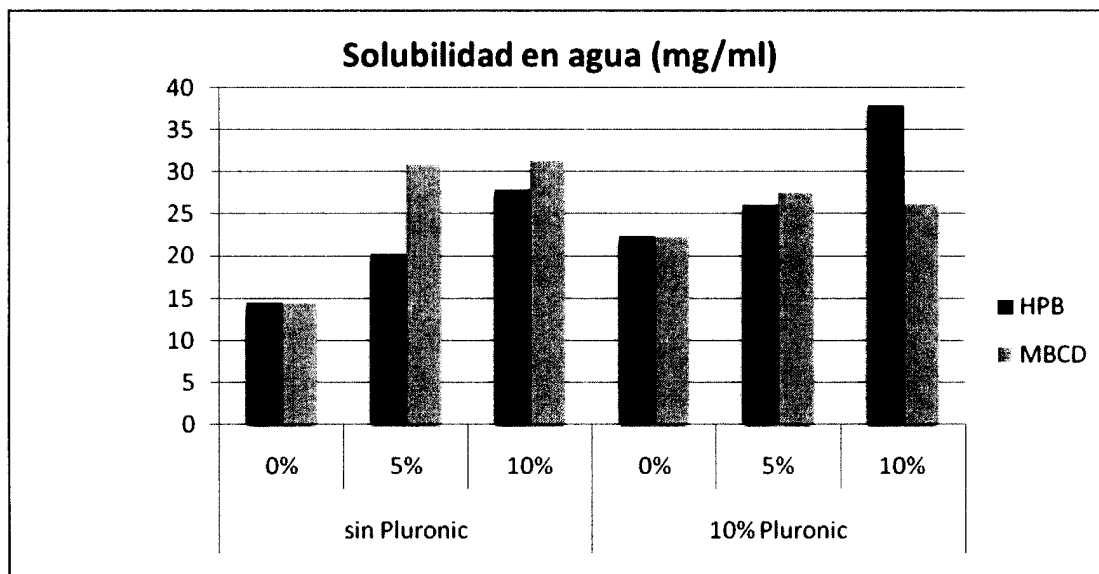
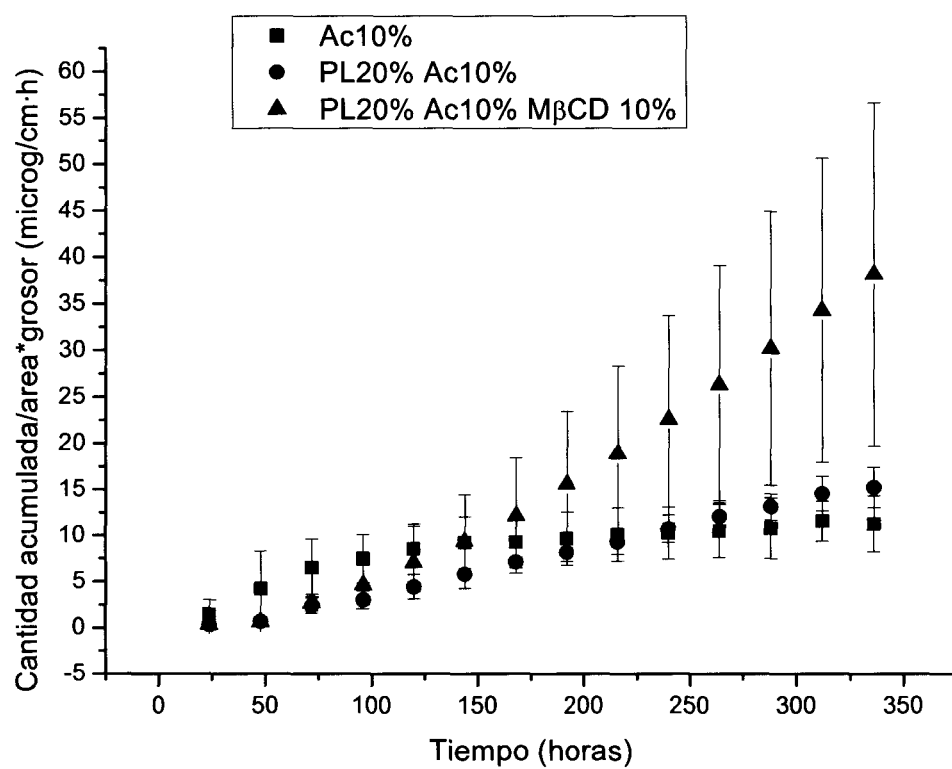


Figura 5





OFICINA ESPAÑOLA
DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

②① N.º solicitud: 201000614

②② Fecha de presentación de la solicitud: 07.05.2010

③② Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TECNICA

⑤① Int. Cl.: Ver Hoja Adicional

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
X	WO 2008102349 A2 (POWER PAPER LTD.) 28.12.2008, ejemplos 1-8; reivindicaciones 1,2,7,8,9,13,17; página 10, párrafo [0039].	1-9
X	ESCOBAR-CHAVEZ, J.J. y col. Applications of thermoreversible Pluronic F-127 gels in pharmaceutical formulations. J. Pharm Pharmaceut Sci, 2006, Vol. 9, Nº 3, páginas 339-358. Todo el documento en especial página 341, párrafo "Topical and Dermal applications"; página 349, párrafo "Anti-inflammatory drugs".	1-3,5,6,7
A	US 2008107735 A1 (GYURIK, R.J. y REPPUCCI, C.) 08.05.2008, reivindicaciones 1-6; página 8, tabla 1.	1-10
A	ELKEEB, R. y col. Transungual drug delivery: Current status. International Journal of Pharmaceutics. 15 Enero 2010, Vol. 384, Nº 1-2, páginas 1-8.	1-10
A	JU-HYUN KIM, y col. A method to measure the amount of drug penetrated across the nail plate. Pharmaceutical Research. 2001, Vol. 18, Nº 10, páginas 1468-1471. Todo el documento.	1-10

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud

E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

El presente informe ha sido realizado

☒ para todas las reivindicaciones

☐ para las reivindicaciones nº:

Fecha de realización del informe
23.05.2011

Examinador
E. Albarrán Gómez

Página
1/4

CLASIFICACIÓN OBJETO DE LA SOLICITUD

A61K47/08 (2006.01)

A61K47/30 (2006.01)

A61K9/10 (2006.01)

A61P31/10 (2006.01)

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación)

A61K, A61P

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

INVENES, EPODOC, WPI, MEDLINE, EMBASE, BIOSIS

Fecha de Realización de la Opinión Escrita: 23.05.2011

Declaración

Novedad (Art. 6.1 LP 11/1986)	Reivindicaciones 2,3, 6-8, 10	SI
	Reivindicaciones 1, 4, 5, 9	NO
Actividad inventiva (Art. 8.1 LP11/1986)	Reivindicaciones 10	SI
	Reivindicaciones 2,3, 6-8	NO

Se considera que la solicitud cumple con el requisito de aplicación industrial. Este requisito fue evaluado durante la fase de examen formal y técnico de la solicitud (Artículo 31.2 Ley 11/1986).

Base de la Opinión.-

La presente opinión se ha realizado sobre la base de la solicitud de patente tal y como se publica.

1. Documentos considerados.-

A continuación se relacionan los documentos pertenecientes al estado de la técnica tomados en consideración para la realización de esta opinión.

Documento	Número Publicación o Identificación	Fecha Publicación
D01	WO 2008102349 A2 (POWER PAPER LTD.)	28.12.2008
D02	ESCOBAR-CHAVEZ, J.J. y col. Applications of thermoreversible Pluronic F-127 gels in pharmaceutical formulations. J. Pharm Pharmaceut Sci, 2006, Vol. 9, Nº 3, páginas 339-358.	
D03	US 2008107735 A1 (GYURIK, R.J. y REPPUCCI, C.) 08.05.2008	
D04	ELKEEB, R. y col. Transungual drug delivery: Current status. International Journal of Pharmaceutics. 15 Enero 2010, Vol. 384, Nº 1-2, páginas 1-8.	
D05	JU-HYUN KIM, y col. A method to measure the amount of drug penetrated across the nail plate. Pharmaceutical Research. 2001, Vol. 18, Nº 10, páginas 1468-1471.	

2. Declaración motivada según los artículos 29.6 y 29.7 del Reglamento de ejecución de la Ley 11/1986, de 20 de marzo, de Patentes sobre la novedad y la actividad inventiva; citas y explicaciones en apoyo de esta declaración

La presente invención se refiere a una preparación farmacéutica acuosa tópica, para la administración de fármacos en las uñas, que se presenta en forma líquida a temperatura ambiente y forma un hidrogel sólido a temperatura corporal, que comprende Pluronic F 127NF, agua, un promotor de la absorción y al menos una sustancia biológicamente activa; además puede comprender un agente solubilizante. En una realización particular la composición comprende Pluronic F127, agua, N-acetilcisteína como promotor de la absorción y como agente solubilizante ciclodextrinas. La invención también se refiere al procedimiento de preparación de esta formulación y al uso de la misma para el tratamiento de infecciones fúngicas de las uñas y afecciones ungueales como psoriasis ungueal, dermatitis atópica o el *lichen planus*.

El documento D01 tiene por objeto una composición farmacéutica libre de alcohol que comprende el antimicótico terbinafina, agua y al menos un tensioactivo no iónico soluble o miscible en agua, como Pluronic F127 (ejemplos 1-9) para el tratamiento de infecciones fúngicas (reivindicación 7) de la piel o uñas (reivindicación 8).

Esta composición también puede contener un promotor de la absorción (página 10, párrafo [0039] y un solvente adicional que ayude a solubilizar terbinafina en por ejemplo agua (párrafo [0036]).

Por lo tanto, las reivindicaciones 1, 4, 5 y 9 de la presente solicitud carecen de novedad (Art. 6.1 LP 11/1986).

El documento D02 constituye una revisión bibliográfica sobre las aplicaciones del gel termorreversible Pluronic F-127 en formulaciones farmacéuticas. En la página 341 se expone la existencia de formulaciones de aplicación tópica o dérmica que contienen Pluronic F-127 para la administración de compuestos analgésicos y antiinflamatorios. También se menciona que en muchos casos están presentes promotores de la absorción de los principios activos. En concreto en la página 349 se hace referencia al artículo científico de Sang-Chul Shin y Ja-Young Kim, publicado en la revista científica European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics en el año 2000, en que se desarrolla una formulación de acetónido de triamcinolona con dos polímeros, cabopol 934 y PF-127, y promotores de la absorción a nivel de la mucosa bucal como sales biliares, glicoles y surfactantes no iónicos, siendo el promotor más eficaz el desoxicolato sódico.

La optimización de las cantidades administradas de los componentes de una formulación, así como su procedimiento de preparación, en ausencia de un efecto técnico sorprendente, se considera que forma parte de la práctica rutinaria del experto en la materia de cara a alcanzar el efecto terapéutico deseado.

En base a los documentos D01 y D02 del estado de la técnica, se considera que las reivindicaciones 1 -9 de la presente solicitud carecen de novedad y actividad inventiva (Art. 6.1 y 8.1. LP 11/1986).

No se ha encontrado divulgado en el estado de la técnica el uso de una composición como la recogida en las reivindicaciones de la solicitud en el tratamiento de afecciones ungueales como psoriasis ungueal, dermatitis atópica o *lichen planus*.

En consecuencia, se considera que la reivindicación 10 de la presente solicitud tiene novedad e implica actividad inventiva (Art. 6.1 y 8.1. LP 11/1986).