

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 831 973**

51 Int. Cl.:

A61K 47/10 (2007.01)

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 47/34 (2007.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **03.06.2015 PCT/EP2015/062413**

87 Fecha y número de publicación internacional: **10.12.2015 WO15185647**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.06.2015 E 15725664 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.08.2020 EP 3151863**

54 Título: **Sistema hidroalcohólico para el tratamiento de las uñas**

30 Prioridad:

04.06.2014 EP 14382215

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

09.06.2021

73 Titular/es:

**UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE
COMPOSTELA (100.0%)
Edificio Emprendia - Campus Vida
15782 Santiago de Compostela (A Coruña), ES**

72 Inventor/es:

**OTERO ESPINAR, FRANCISCO J;
ANGUIANO IGEA, M SOLEDAD F;
CUTRÍN GÓMEZ, M ELENA y
GÓMEZ AMOZA, JOSÉ LUIS**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 831 973 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

Sistema hidroalcohólico para el tratamiento de las uñas

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a sistemas de administración de fármacos como se desvela en las reivindicaciones, para su uso en para el tratamiento de enfermedades de las uñas. En particular, la invención se refiere a la preparación de una composición hidroalcohólica, en la que la proporción en volumen de agua: alcohol C₁-C₃ está comprendida entre 4:1 y 1:4, y a su uso en la fabricación de medicamentos.

Antecedentes de la invención

Los trastornos patológicos de las uñas pueden incluir afecciones relativamente inofensivas tales como cambios en la pigmentación, que se producen habitualmente en fumadores, decoloración asociada al uso de ciertos fármacos administrados por vía sistémica, o el aumento de la fragilidad (por ejemplo, por el uso continuo de detergentes). Sin embargo, las alteraciones de las uñas pueden ser más graves, acompañadas de procesos dolorosos y debilitantes, distrofia, hipertrofia y procesos inflamatorios o infecciosos. Estas afecciones pueden afectar negativamente a los pacientes desde un punto de vista físico y van acompañados de un importante componente social y psicológico que puede degradar la calidad de vida.

La onicomicosis (infección por hongos que afecta a un 3-10 % de la población en Europa) y la psoriasis (una enfermedad autoinmune, padecida por el 1-3 % de la población) son las principales enfermedades que alteran la superficie de la uña. En la psoriasis y la onicomicosis, la promoción de la penetración de fármacos (esteroides y agentes antifúngicos) mediante el uso de formulaciones adecuadas puede mejorar la eficacia de los medicamentos con una reducción consiguiente de los efectos secundarios. En este sentido, las principales estrategias utilizadas actualmente para mejorar la eficacia del tratamiento local son (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 MF, Mailland F. In vitro transungual permeation of ciclopirox from a hidroxipropyl chitosan-based, water-soluble nail lacquer. *Drug Development and Industrial Pharmacy*. 1:11-17, 2005; Mohori M, Torkar A, Friedrich J, Kristl J, Murdan S. A investigation into keratinolytic enzymes to enhance unguinal drug delivery. *International Journal of Pharmaceutics*. 332, 196-201, 2007; Hui X, Shainhouse Z, Tanojo H, Anigbogu A, Markus GE, Maibach HI, Wester RC. 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 EH, Maibach HI. Ciclopirox delivery into the human nail plate. *Journal Of Pharmaceutical Sciences*. 93, 2545-2548, 2004):

- Uso de fármacos más potentes.

40 - Selección de medicamentos con propiedades físico-químicas adecuadas para facilitar su penetración y difusión en la uña y la matriz de la uña

- El uso de potenciadores de la penetración y la difusión. (p.ej., patente de Estados Unidos n.º 6.042.845, 6.159.977.6.224.887, 6.391.879).

45 - Diseño de formulaciones que llevan alta concentración de fármaco y con tiempos de residencia prolongados en la superficie de la uña para promover una liberación controlada del fármaco.

50 Sun et al. llegaron a la conclusión de que el problema principal del tratamiento tópico está relacionado con formulaciones inadecuadas y la mala liberación del fármaco (Sun Y, Liu JC, Wang JC T, De Doncker P. Nail penetration. *Ontopical Focus delivery of drugs for onychomycosis fungal Treatment*. In: Bronaugh, RL, Maibach, HI (Eds), 10 *Percutaneous absorption. Drugs-Cosmetics-Mechanims-Methodology*, 3rd Ed Marcel Dekker Inc, Nueva York, pp. 759-787, 1999).

55 De esta manera algunas lacas de uñas antifúngicas tópicas, que aumentan tanto el tiempo de residencia del vehículo como la penetración del fármaco, han sido comercializadas en los últimos años: Loceryl® u Odenil® (amorolfina al 5 % por Galderma SA), CICLOCHEM® (ciclopirox por Novag Laboratories) o esmalte para uñas Penlac® (ciclopirox por Sanofi Aventis).

60 Otros ejemplos de sistemas de administración de fármacos ungulares descritos en la literatura de patentes son los siguientes documentos de patente: documento de Estados Unidos 4.957.730 (describe una solución de 1-hidroxi-2-piridona que genera una película resistente al agua); documento de Estados Unidos 5.120.530 (amorolfina en un copolímero acrílico de amonio cuaternario); documento de Estados Unidos 5.264.206 (tioconazol, econazol, oxiconazol, miconazol, tolnaftato, clorhidrato de naftilina, incluido en una película insoluble en agua); documento de Estados Unidos 5.346.692 (con urea y ftalato de dibutilo como plastificante); documento de Estados Unidos 5.487.776 (griseofulvina como suspensión coloidal), documento de Estados Unidos 5.464.610 (yeso de ácido salicílico);

documento WO 1999/39680 (laca de uñas con dioxanos, dioxolanos y acetales como potenciadores de la penetración), documento de Estados Unidos 6.495.124 (laca de uñas antifúngica elaborada con polímeros filmógenos dispersos en disolventes orgánicos que incluyen lactonas cíclicas como plastificantes y potenciadores de la penetración).

5 La efectividad de las lacas de uñas anteriores (basadas en disolventes orgánicos) como vehículos para la administración tópica de un agente antifúngico, la amorolfina, ya ha sido descrito por Jean-Paul L. Marty, J. European Academy of Dermatology and Venereology, 4 (Suppl. 1), pp. S17-S21 (1995). Sin embargo, las lacas de uñas generalmente se componen de polímeros dispersos o disueltos en disolventes orgánicos volátiles que conducen a la formación de películas de alta viscosidad, impermeables al agua en la superficie de placa de la uña a medida que se
10 evapora el disolvente. Sin embargo, el uso de disolventes orgánicos exhibe inconvenientes importantes, tales como su toxicidad, irritación, baja difusión de los fármacos y los potenciadores y efectos nocivos oclusivos en las infecciones por hongos. Con el objetivo de minimizar estos efectos, se ha propuesto reemplazar las lacas de uñas orgánicas con formulaciones acuosas. En estos sistemas se utilizan soluciones de agua o mezclas de agua con co-disolventes como vehículo de fármaco en la preparación de lacas de uñas. Ejemplos de este grupo de formulaciones son las del
15 documento de Estados Unidos 2009/0175945, laca de uñas antipsoriásica que contiene mezclas de agua y alcohol, documento EP 039132 esmalte de uñas que contiene polímero acrílico disuelto en agua; documento EP 0 627 212 recubrimiento acuoso que contiene un polímero de poliuretano que forma una película y un compuesto orgánico de tipo perfluoroalquilo soluble; documento EP 0 648 485 laca que contiene polímero de poliéster-poliuretano aniónico acuoso en estado disperso, documento EP 0 943 310 o Estados Unidos 6.238.679 composición formadora de película que comprende una dispersión acuosa de poliuretano y un agente plastificante y Estados Unidos 7.033.578 (laca de uñas a partir de derivados de quitosano en disolventes volátiles).

Por tanto, existe un interés permanente en la provisión de nuevas composiciones mejoradas para el tratamiento de afecciones ungulares.

25 Se ha demostrado que el agua hidrata e hincha las estructuras de las uñas promoviendo la penetración y la difusión de los fármacos (Gunt HB, Kasting GB. Effect of hydration on the Permeation of ketoconazole through in vitro human nail plate. 32, 254-260, 2007; Gunt HB, Miller MA, Kasting GB. Water diffusivity in human nail plate. Journal of Pharmaceutical Sciences. Vol. 96, No. 12, 3352-3362, 2007). Por estas razones se han propuesto sistemas acuosos como sistemas de administración ungulares: geles (semisólidos), hidrogeles, cremas o lacas acuosas. Ejemplos de patentes son el documento WO 2009/089361 (Hidrogeles que contienen varias capas para controlar la liberación), el documento de Estados Unidos 2009/0202602 (Parches fabricados a partir de hidrogeles reticulados de alquilpirrolidona), documento Estados Unidos 5.696.105 (Crema de furoato de mometasona).

35 Por lo tanto, los sistemas acuosos han acaparado la mayoría de los esfuerzos en los últimos años. Sin embargo, la mayoría de los fármacos tiene una mala solubilidad en agua y se han conseguido otras mejoras mediante la incorporación de ciclodextrinas. Se ha demostrado que la incorporación de ciclodextrinas libres o ciclodextrinas:polímeros complejos aumenta la solubilidad acuosa de los fármacos en los sistemas acuosos, aumentando la carga efectiva de fármacos que se puede incluir en forma soluble y reduciendo significativamente la resistencia de la capa acuosa (Bibby DC, Davies NM, Tucker IG. 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). Los propios inventores han obtenido excelentes resultados con un hidrogel acuoso termosensible combinando poloxámero 407, un fármaco, un potenciador de la penetración y una ciclodextrina o un polímero soluble en agua.

45 De hecho, se ha acumulado un gran número de ensayos que demuestran los beneficios de las formulaciones acuosas y los inconvenientes de la incorporación de disolventes orgánicos (por ejemplo, alcoholes o ésteres) debido a su efecto perjudicial en la hidratación y la hinchazón de las uñas. Sin embargo, la alta inflamación de la uña generalmente se asocia a la penetración del fármaco mejorada y se sabe que los disolventes orgánicos deshidratan la matriz de la uña. Normalmente solo se utilizan cuando es obligatorio debido a problemas de solubilidad (por ejemplo, documento de Estados Unidos 5.391.367). Los primeros estudios apoyan esta idea. Mertin D, Lippold BC. J Pharm Pharmacol., 1997; 49, 30-34 demostraron cómo las soluciones de alcohol diluido proporcionan una mejor penetración del fármaco que las soluciones puras correspondientes debido al aumento de la hidratación de las uñas. Además, Quintar-Guerrero, D. et al, Drug Dev. Ind. Pharm., 1998, 24(7), 5 685-90 encontraron que la presencia de etanol (utilizado como co-disolvente) no promovía el paso de antimicóticos. Según los autores, aunque el etanol había sido reportado como
50 potenciador de la permeación de la piel, no parece tener el mismo efecto sobre la uña; los corneocitos se unen en una lámina continua firmemente cimentado, con un solapamiento de sus límites, lo que constituye una barrera que era insensible a los efectos del etanol. En Gouri, V.G. et al., J. Comet. Sci., 1999, 50, 363-85 se describe el efecto de la longitud de la cadena en el alcohol, apuntando a una menor penetración del fármaco en la uña con el aumento de la longitud de la cadena.

60 Estudios más recientes apuntan en la misma dirección. Smith et al. J Pharm Sci., 23 de Mayo de 2011, "Effects of Organic Solvents on the Barrier Properties of Human Nail" estudia los efectos sobre la barrera ungueal al incorporar en disolventes orgánicos composiciones acuosas tales como etanol, propilenglicol (PPG) o polietilenglicol 400 (PEG). El estudio muestra cómo estos tres disolventes orgánicos reducen la difusión y la penetración a través de la uña. Se demostró que el reparto permeante y el transporte a través de la uña disminuye a medida que aumenta la

concentración del disolvente orgánico en el sistema disolvente binario.

Por lo tanto, aún se necesitan composiciones mejoradas para la administración de fármacos a y en las uñas. Proporcionar sistemas de administración con una mayor penetración y difusión mejora la eficacia del tratamiento y reduce los efectos secundarios. Dicha composición mostraría preferentemente una buena bioadhesividad y una eficacia de acción prolongada. Además, las composiciones con mejores resultados cosméticos y alta velocidad de secado son deseables con el fin de proporcionar mayor comodidad y aumentar el cumplimiento del paciente.

Se conocen otras composiciones en la técnica que usan poloxámeros, pero no están relacionados con la administración ungular. Un ejemplo es el documento WO2009/090558 A2 que enseña contra el uso de alcoholes. Otro ejemplo es el documento US2003/049320 A1, que enseña una composición que puede usarse en jeringuilla, que una vez inyectada en el cuerpo crea un microvehículo gelificado en forma de una emulsión.

Breve descripción de la invención

La presente invención proporciona un sistema farmacéutico hidroalcohólico para la administración de fármacos a las uñas que mejora los productos actuales. La composición de la invención es sorprendentemente eficaz, proporcionando una penetración y una difusión en la uña esperadas. Contrariamente al conocimiento establecido actual, los inventores han encontrado que el uso de alcoholes de cadena corta en la composición acuosa de la invención no reduce las propiedades de liberación de fármacos, sino que, sorprendentemente, aumenta la penetración y la difusión del fármaco a y en la uña. La composición de la invención proporciona otras ventajas que se describen a continuación.

Por lo tanto, un primer aspecto de la invención es una composición farmacéutica para aplicación ungular que comprende (i) poloxámero 407, (ii) al menos un potenciador de la penetración, para potenciar y facilitar la penetración y difusión de sustancias biológicamente activas a través de la matriz de la uña, (iii) al menos un agente solubilizante seleccionado del grupo que consiste en ciclodextrinas, polímeros hidrófilos y mezclas de los mismos, seleccionándose dichos polímeros hidrófilos del grupo que consiste en poloxaminas, urea, polietilenglicoles, polivinilpirrolidona, polisorbatos y alcohol polivinílico (iv) al menos una sustancia biológicamente activa, y (v) un vehículo que comprende agua y un alcohol C₁-C₃, o mezclas de los mismos, en la que la proporción en volumen de agua: alcohol C₁-C₃ está comprendida entre 4:1 y 1:4.

Un aspecto adicional de la invención es un kit que comprende una composición farmacéutica que comprende (i) poloxámero 407, (ii) al menos un potenciador de la penetración, para potenciar y facilitar la penetración y difusión de sustancias biológicamente activas a través de la matriz de la uña, (iii) al menos un agente solubilizante seleccionado del grupo que consiste en ciclodextrinas, polímeros hidrófilos y mezclas de los mismos, seleccionándose dichos polímeros hidrófilos del grupo que consiste en poloxaminas, urea, polietilenglicoles, polivinilpirrolidona, polisorbatos y alcohol polivinílico (iv) al menos una sustancia biológicamente activa, y (v) un vehículo que comprende agua y un alcohol C₁-C₃, o mezclas de los mismos, en la que la proporción en volumen de agua: alcohol C₁-C₃ está comprendida entre 4:1 y 1:4.

Contrariamente a la comprensión común, la composición hidroalcohólica de la invención proporciona una mejor penetración y difusión en la uña de la sustancia biológicamente activa correspondiente que el sistema acuoso correspondiente.

Otros aspectos de la invención se refieren a

- Una composición farmacéutica como se ha definido anteriormente para utilizar como medicamento.
- Una composición farmacéutica como se define anteriormente para su uso en el tratamiento y la prevención de afecciones ungulares.
- Un método para la preparación de una composición farmacéutica que comprende mezclar (i) poloxámero 407, (ii) al menos un potenciador de la penetración, para potenciar y facilitar la penetración y difusión de sustancias biológicamente activas a través de la matriz de la uña, (iii) al menos un agente solubilizante seleccionado del grupo que consiste en ciclodextrinas, polímeros hidrófilos y mezclas de los mismos, seleccionándose dichos polímeros hidrófilos del grupo que consiste en poloxaminas, urea, polietilenglicoles, polivinilpirrolidona, polisorbatos y alcohol polivinílico (iv) al menos una sustancia biológicamente activa, y (v) un vehículo que comprende agua y un alcohol C₁-C₃, o mezclas de los mismos, en la que la proporción en volumen de agua: alcohol C₁-C₃ está comprendida entre 4:1 y 1:4.

Breve descripción de las figuras

La **Figura 1** muestra la comparación en el perfil de liberación entre formulaciones que tienen diferentes proporciones de poloxámero 407 (PL), CRYSMEB al 10 % en p/p y N-acetilcisteína al 10 % en p/p, el uso de soluciones hidroalcohólicas, y las soluciones correspondientes con agua como único vehículo, y también en comparación con la formulación comercial Ony-Tec. Se pusieron 0,5 ml de la solución en el compartimento donador.

La **Figura 2** muestra la comparación en el perfil de difusión de ciclopiroxolamina a través de una pezuña bovina entre (A) una formulación de acuerdo con la invención que comprende agua:etanol (1:1); (B) Ony-Tec (comparativo); y (C) una formulación que comprende agua como único vehículo (comparativo). Las composiciones (A) y (C) comprenden poloxámero 407 al 5 % en p/p, CRYSMEB al 10 % en p/p y N-acetilcisteína al 10 % en p/p. Se pusieron 0,5 ml de la solución en el compartimento donador.

La **Figura 3** muestra los niveles de ciclopiroxolamina dentro de la pezuña bovina después de 11 días del ensayo de difusión con 0,5 ml de (A) una formulación de acuerdo con la invención que comprende agua:etanol (1:1); (B) Ony-Tec (comparativo); y (C) una formulación que comprende agua como único vehículo (comparativo). Las composiciones (A) y (C) comprenden poloxámero 407 al 5 % en p/p, CRYSMEB al 10 % en p/p y N-acetilcisteína al 10 % en p/p. El asterisco indica que no se encontraron diferencias estadísticamente significativas para un $<0,05$ (ANOVA de una vía y ensayo de Tukey de comparación múltiple).

La **Figura 4** muestra los niveles de ciclopiroxolamina en el interior de una uña humana después de 11 días del ensayo de difusión con las siguientes formulaciones (a) el 5 % en p/p de poloxámero 407, el 10 % en p/p de N-acetilcisteína, el 10 % en p/p de CRYSMEB, agua:etanol (1:1) y 24,27 mg/ml de ciclopiroxolamina; y (b) el 10 % en p/p de poloxámero 407, el 10 % en p/p de N-acetilcisteína, el 10 % en p/p de CRYSMEB, agua:etanol (1:1) y 22,90 mg/ml de ciclopiroxolamina, así como una solución (c) de Ony-Tec (comparativo). Con el fin de realizar el ensayo, se pusieron 0,5 ml de solución en el compartimento donador el primer día, y 0,5 ml el quinto día.

La **Figura 5** muestra la difusión de ciclopiroxolamina a través de una uña humana de las siguientes composiciones (a) el 5 % en p/p de poloxámero 407, el 10 % en p/p de N-acetilcisteína, el 10 % en p/p de CRYSMEB, agua:etanol (1:1) y 24,27 mg/ml de ciclopiroxolamina, en comparación con una composición de Ony-Tec (comparativo). Se pusieron 2 ml de solución en el compartimento donador.

La **Figura 6** muestra los niveles de ciclopiroxolamina en el interior de una uña humana después de 11 días del ensayo de difusión con formulaciones que comprenden (a) el 5 % en p/p de poloxámero 407, el 10 % en p/p de N-acetilcisteína, el 10 % en p/p de CRYSMEB, agua:etanol (1:1) y 24,27 mg/ml de ciclopiroxolamina, en comparación con una composición de Ony-Tec (comparativo). Se pusieron 2 ml de solución en el compartimento donador.

La **Figura 7** muestra la difusión de propionato de clobetasol a través de una pezuña bovina de la siguiente composición (d) el 5 % en p/p de poloxámero 407, el 10 % en p/p de N-acetilcisteína, el 10 % en p/p de CRYSMEB, agua:etanol (1:1) y 1,6 mg/ml de propionato de clobetasol, en comparación con una composición que comprende 80 mg/ml de propionato de clobetasol usando Fagron como formulación base (comparativo). Se pusieron 0,5 ml de solución en el compartimento donador.

La **Figura 8** muestra la difusión de propionato de clobetasol a través de una uña humana de la siguiente composición que comprende (d) el 5 % en p/p de poloxámero 407, el 10 % en p/p de N-acetilcisteína, el 10 % en p/p de CRYSMEB, agua:etanol (1:1) y 1,6 mg/ml de propionato de clobetasol, en comparación con una composición que comprende 80 mg/ml de propionato de clobetasol usando Fagron como formulación base (comparativo). Se pusieron 0,5 ml de solución en el compartimento donador.

Las **Figuras 9a-e** muestra la difusión de ciclopiroxolamina a través de la membrana de una pezuña bovina de composiciones farmacéuticas de la invención (2 ml) preparadas con diferentes potenciadores de la penetración en la uña (media y desviación típica, $n = 3$). Se utilizó Ony-Tec como comparación y se utilizaron composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención que contienen N-acetil-cisteína (Ac) como referencia. La Figura 9a muestra los resultados de la carbocisteína. La Figura 9b muestra los resultados del lauril sulfato de sodio (SLS). La Figura 9c muestra los resultados del fosfato de potasio. La Figura 9d muestra los resultados del ácido láctico. La Figura 9e muestra los resultados de PEG300 y PEG300 en combinación con carbocisteína. En todos los casos las composiciones farmacéuticas de la invención proporcionan buenos resultados.

La **Figura 10** muestra la influencia de la proporción de etanol:agua utilizada en la preparación de las composiciones farmacéuticas de la invención (2 ml) en la difusión de la ciclopiroxolamina a través de la membrana de una pezuña bovina. En comparación con las composiciones que contienen solo agua como disolvente, la presencia de etanol aumenta la tasa de difusión del fármaco en todos los casos.

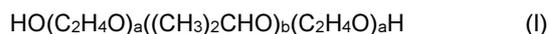
La **Figura 11** muestra la difusión de la ciclopiroxolamina a través de una uña humana de la siguiente composición que comprende (a) el 5 % en p/p de poloxámero 407, el 5 % en p/p de N-acetilcisteína, el 10 % en p/p de CRYSMEB, agua:etanol (1:1) y 25 mg/ml de ciclopiroxolamina; (B) el 5 % en p/p de poloxámero 407, el 1 % en p/p de dodecil sulfato de sodio, el 10 % en p/p de CRYSMEB, agua:etanol (1:1) y 12,83 mg/ml de ciclopiroxolamina; (C) el 5 % en p/p de poloxámero 407, 0,1 % en p/p de carbocisteína, el 5 % en p/p de PEG300, el 10 % en p/p de CRYSMEB, agua:etanol (1:1) y 18,79 mg/ml de ciclopiroxolamina.

Descripción detallada de la invenciónIngredientes de la Composición

Las composiciones de la invención se aplican sobre la uña y/o sus zonas circundantes en necesidad de tratamiento por cualquier medio apropiado, tal como cepillado, pulverización o una esponja, por mencionar solo algunos ejemplos no limitantes. Después de la aplicación sobre la zona afectada, el sistema forma un hidrogel, es decir, una estructura macromolecular tridimensional hinchada en un medio acuoso que es insoluble en estos medios, que se adhiere a la uña y desde la que penetra el fármaco y se difunde en y a través de la uña.

Por lo tanto, se puede decir que la composición de la invención es termosensible porque el poloxámero 407 sufre una transición de solución a gel a temperaturas cercanas a la temperatura del cuerpo, formando hidrogeles estructurados y consistentes.

El poloxámero 407 de acuerdo con la presente invención es un copolímero de bloque de la fórmula general (I)



en la que cada "a" se selecciona independientemente entre un número entero comprendido entre 80 y 115, y "b" de un número entero comprendido entre 45 y 75. Por lo tanto, es un co-polímero de tres bloques con un bloque de oxipoliisopropileno central, flanqueado por dos bloques de oxipolietileno. En una realización alternativa, "a" es un número entero comprendido entre 95 y 105, o entre 97 y 104. De acuerdo con una realización adicional, "a" es un número entero comprendido entre 98 y 103. En una realización alternativa, "b" es un número entero comprendido entre 52 y 65, o entre 54 y 60. De acuerdo con una realización adicional, "a" es un número entero comprendido entre 54 y 58. Los pesos moleculares típicos del poloxámero 407 están comprendidos entre 9500 y 14.600, con un contenido de oxipolietileno entre el 65 y el 75 % en peso con respecto al peso total del poloxámero 407.

El número exacto de "a" y "b" puede variar dependiendo del poloxámero 407 comercial específico utilizado.

Por ejemplo, BASF comercializa Pluronic® F 127 NF, en el que "a" normalmente es 101 y "b" normalmente es 56, con lo que tiene un peso molecular aproximado de 12.600 y un contenido de oxipolietileno aproximado del 70 % en peso con respecto al peso total del polímero. El punto de fusión de este poloxámero 407 comercial es de 56 °C y la solubilidad en agua a 25 °C está por encima del 10 %.

De acuerdo con la presente invención, el término "potenciador de la penetración" se refiere a una sustancia que se utiliza para mejorar y facilitar la penetración y difusión de sustancias biológicamente activas a través de la matriz de la uña. Dependiendo del mecanismo de mejora de la penetración del fármaco en las uñas, un "potenciador de la penetración" se pueden clasificar en:

- Potenciadores queratolíticos: hidratan e hinchan la superficie de la uña, como la urea, el ácido salicílico, el ácido tioglicólico
- Enzimas queratolíticas: hidrolizan la queratina como las queratinasas
- Agentes reductores de los enlaces puente sulfhidrilo de la queratina tales como cisteína, N-acetilcisteína, carbocisteína, sulfito de sodio
- Tensioactivo: algunos tensioactivos iónicos como el dodecil sulfato de sodio, interactúan con las queratinas (principalmente a través de los restos de cistina) produciendo cambios en la configuración y el estado de agregación de estas proteínas.

Una forma de realización de la invención comprende potenciadores de la penetración seleccionados del grupo de agentes reductores de los enlaces puente sulfhidrilo de la queratina, tales como la cisteína, N-acetilcisteína o carbocisteína. De acuerdo con una realización adicional, el potenciador de la penetración se selecciona del grupo que consiste en ácido láctico, dodecil sulfato de sodio (también conocido como dodecilsulfato sódico, y abreviado como SDS, SLS o DSS) y fosfato de potasio. Otros potenciadores de la penetración útiles son los polietilenglicoles (PEG), especialmente de bajo peso molecular (es decir, con un peso molecular inferior a 1000), tales como PEG 300 o 400. Potenciadores de la penetración no limitantes útiles adicionales son el ácido tioglicólico, el sulfito de sodio, la queratinasa, el peróxido de hidrógeno, la urea y sus mezclas. En una realización particular, se ha seleccionado la N-acetilcisteína como potenciador de la penetración.

Los autores también han encontrado que los potenciadores específicos proporcionan incluso una mejor difusión de los ingredientes activos a través de la uña humana cuando se incorporan a las formulaciones de las invenciones. De acuerdo con una realización de la invención, el potenciador de la penetración es lauril sulfato de sodio (también conocido como dodecilsulfato sódico) en cantidades entre el 0,01 % y el 10 % en p/p, preferentemente entre el 1 % y el 8 % en p/p, más preferentemente entre el 2 % y el 6 % en p/p.

Los potenciadores de la penetración de acuerdo con la presente invención no se limitan a un solo compuesto y pueden comprender una combinación de dos o más compuestos. Un potenciador de la penetración de ejemplo que comprende dos compuestos es el PEG combinado con carbocisteína, por ejemplo, el primero que está presente en cantidades que varían del 2 al 7 % en p/p y el segundo del 0,01 % al 0,2 % en p/p, que proporcionan un excelente perfil de difusión en la uña humana.

En una realización particular, los polietilenglicoles se han seleccionado como potenciadores de la penetración.

La composición para aplicación ungular de la presente invención comprende además un agente solubilizante seleccionado entre ciclodextrinas, polímeros hidrófilos y mezclas de los mismos, seleccionándose dichos polímeros hidrófilos del grupo que consiste en poloxaminas, urea, polietilenglicoles, polivinilpirrolidona, polisorbatos y alcohol polivinílico. Los agentes solubilizantes aumentan la solubilidad acuosa de sustancias biológicamente activas. La adición de agentes solubilizantes puede aumentar la dosis eficaz de las sustancias biológicamente activas en el sistema de reducción de la resistencia de la difusión de la capa acuosa.

Sin embargo, este problema depende de muchos factores, uno de los cuales es el peso molecular del ingrediente activo (Y. Kobayashi, T. Komatsu, M. Sumi, S. Numajiri, M. Miyamoto, D. Kobayashi, K. Sugibayashi, Y. Morimoto. In vitro permeation of several drugs through the human nail plate: relationship between physicochemical properties and nail permeability of drugs. Eur J Pharm Sci, 21 (2004) 471-477), y las ciclodextrinas, así como los polímeros hidrófilos han mostrado una mejora extraordinaria en la difusión y la penetración en combinación con poloxámero 407 acuoso (documento EP 2 567 710).

Las ciclodextrinas se componen de 5 o más unidades de [alfa]-D-glucopiranosido unidas 1-> 4. La ciclodextrina más grade bien caracterizada contiene 32 unidades de 1,4-anhidroglucopiranosido, mientras que como mezcla mal caracterizada, también se conocen al menos 150 miembros que oligosacáridos cíclicos. Las ciclodextrinas típicas contienen un número de monómeros de glucosa de seis ([alfa]-), siete ([beta]-) u ocho ([gamma]-) unidades, creando una forma de cono.

Las ciclodextrinas usadas en la composición farmacéutica de la invención se seleccionan preferentemente del grupo que consiste en [alfa]-, [beta]- y [gamma]-ciclodextrinas y sus mezclas. También son apropiadas las [alfa]-, [beta]- y [gamma]-alquil-ciclodextrinas y sus mezclas; las [alfa]-, [beta]- y [gamma]-hidroxialquil-ciclodextrinas, tales como, hidroxietil-[beta]-ciclodextrina, por ejemplo, 3- o 2-hidroxiopropil-[beta]- ciclodextrina, y hidroxiopropil-[gamma]-ciclodextrina, y sus mezclas. Las [alfa]-, [beta]- y [gamma]-sulfoalquil-éter- ciclodextrinas, tal como, por ejemplo, sulfobutil-éter-[beta]-ciclodextrina y sus mezclas también se puede utilizar en la presente invención. Las [alfa]-, [beta]- y [gamma]-ciclodextrinas ramificadas con uno o dos restos glucosilo o maltosilo y sus mezclas son realizaciones adicionales de la invención. Otros ejemplos son [alfa]-, [beta]- y [gamma]-alquilcarboxialquil-ciclodextrinas y sus mezclas.

El término "alquilo" se refiere a un grupo alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, tal como metilo, etilo, propilo, isopropilo o pentilo. El término "hidroxialquilo" se refiere a un grupo alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado sustituido por uno o dos grupos hidroxilo, tal como 2-hidroxietilo, 3-hidroxiopropilo, o 5-hidroxiopentilo. El término sulfoalquilo se refiere a un grupo -SO₃H unido al resto de la molécula a través de un grupo alquilo, en el que dicho grupo alquilo es un grupo alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, tal como metilo, etilo, propilo, isopropilo o pentilo. El término alquilcarboxialquilo se refiere a un grupo de fórmula alquil-C(=O)O-alquilo en el que cada alquilo es independientemente un grupo alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, tal como metilo, etilo, propilo, isopropilo o pentilo. En una realización más particular, el agente solubilizante es un hidroxialquilo-ciclodextrina, tal como hidroxiopropil-beta-ciclodextrina. De acuerdo con una realización alternativa, el agente solubilizante es una ciclodextrina parcialmente metilada. Las ciclodextrinas se pueden comprar en diferentes formas y grados. Por ejemplo, se pueden obtener diferentes ciclodextrinas con diferentes metilaciones tales como, metilación completa o una metilación de 1 a 20, normalmente de 2 a 10 grupos metilo por molécula de ciclodextrina, es decir, número de grupos por mol de ciclodextrina.

En una realización particular, los polímeros hidrófilos se seleccionan entre poloxámeros, poloxaminas, urea, polietilenglicoles, polivinilpirrolidona, polisorbatos o alcohol de polivinilo. En una realización adicional de la invención los polímeros hidrófilos se seleccionan del grupo que consiste en poloxaminas, urea, polietilenglicoles, polivinilpirrolidona, polisorbatos o alcohol de polivinilo.

Los poloxámeros adecuados como polímeros hidrófilos son el poloxámero 124, 188, 181 o 908. Se pueden utilizar para aumentar la difusión y la humectación de las formulaciones o aumentar la solubilidad en agua de fármacos hidrófobos. Además, se pueden utilizar variedades del poloxámero tales como 188 o 124 en mezclas con poloxámero 407 para modular y optimizar la temperatura de transición sol/gel o para aumentar sus propiedades bioadhesivas.

Además, la solución también puede contener otros aditivos fisiológicamente aceptables, tales como ácidos, bases, antioxidantes (por ejemplo, EDTA), disolventes que pueden acelerar el secado (aunque en una realización preferida no son necesarios) y sistemas de tamponamiento del pH.

El vehículo utilizado en la presente invención comprende agua y un alcohol C₁-C₃. Al contrario del consenso establecido en contra del uso de disolventes orgánicos debido a la disminución de la hidratación de uñas, los inventores han encontrado que el uso de un alcohol C₁-C₃ mejora la difusión y la penetración en la uña. Dicha mejora es observable para una amplia gama de proporciones, entre ellas, por ejemplo, cuando la proporción en volumen de agua:alcohol C₁-C₃ está comprendida entre 4:1 y 1:4, preferentemente entre 2:1 y 1:2. De acuerdo con una realización particular la proporción en volumen de agua:alcohol C₁-C₃ es de 1:1. De acuerdo con una realización particular, el vehículo de la invención consiste en agua y alcohol C₁-C₃. El vehículo de la presente invención sorprendentemente da

como resultado una mejor penetración y difusión hacia y dentro de la placa de la uña, con respecto al agua sola.

Las propiedades mejoradas de la composición farmacéutica de la invención se materializan en un amplio intervalo de proporciones entre sus componentes. Podrían ser necesarias pequeñas variaciones dentro del alcance de la invención para ingredientes activos específicos. Por "% en p/p" se entiende el porcentaje en peso de un componente particular con respecto al peso total de la composición farmacéutica, excepto la sustancia biológicamente activa. En una realización particular de la invención, la composición farmacéutica hidroalcohólica comprende hasta el 40 % en p/p de poloxámero 407. En una realización adicional, la composición farmacéutica comprende entre el 1 % y el 40 % en p/p de poloxámero 407. También se obtienen buenos resultados al utilizar entre el 3 y el 25 % en p/p. Las proporciones preferidas de poloxámero 407 se encuentran entre el 3 y el 20 % en p/p, preferentemente entre el 4 y el 12 % en p/p. Las cantidades típicas de poloxámero 407 se encuentran entre el 5 y el 10 % en p/p.

El agente solubilizante normalmente está presente en cantidades de hasta el 30 % en p/p, generalmente entre el 1 % y el 25 % en p/p, preferentemente entre el 5 % y el 20 % en p/p, normalmente hasta el 20 % en p/p. Así, según una forma de realización preferida, la composición farmacéutica de la invención comprende hasta el 20 % de ciclodextrina (o una mezcla de dos o más ciclodextrinas), más preferentemente entre el 5 % y el 20 % en p/p.

El potenciador de la penetración está presente en la composición farmacéutica de la invención en cantidades que oscilan entre el 0,01 % y el 15 % en p/p, preferentemente entre el 5 % y el 12 % en p/p.

La cantidad de sustancia biológicamente activa añadida a la solución es suficiente para producir el efecto terapéutico deseado y se determina por la persona experta. La sustancia biológicamente activa normalmente se añade hasta saturación.

Una forma de realización alternativa adicional de la invención es una composición farmacéutica para aplicación ungular que comprende (i) hasta un 40 % en p/p de poloxámero 407, (ii) hasta el 15 % en p/p de al menos un potenciador de la penetración, (iii) hasta el 30 % en p/p de al menos un agente solubilizante seleccionado del grupo que consiste en ciclodextrinas, polímeros hidrófilos y mezclas de los mismos, (iv) al menos una sustancia biológicamente activa, y (v) un vehículo que comprende agua y un alcohol C₁-C₃, o mezclas de los mismos en cantidad suficiente para alcanzar el 100 % en p/p. Una forma de realización alternativa adicional de la invención es una composición farmacéutica que comprende (i) entre el 5 % y el 25 % en p/p de poloxámero 407, (ii) entre el 0,01 % y el 12 % en p/p de al menos un potenciador de la penetración, (iii) entre el 5 % y el 25 % en p/p de al menos un agente solubilizante seleccionado del grupo que consiste en ciclodextrinas, polímeros hidrófilos y mezclas de los mismos, (iv) al menos una sustancia biológicamente activa, y (v) un vehículo que comprende agua y un alcohol C₁-C₃, o mezclas de los mismos en cantidad suficiente para alcanzar el 100 % en p/p.

Una forma de realización alternativa adicional de la invención es una composición farmacéutica que comprende (i) hasta un 40 % en p/p de poloxámero 407, (ii) hasta el 15 % en p/p de al menos un potenciador de la penetración seleccionado del grupo que consiste en N-acetilcisteína, carbocisteína, dodecil sulfato de sodio, ácido láctico, fosfato de potasio, polietilenglicoles y mezclas de los mismos (iii) hasta el 30 % en p/p de al menos un agente solubilizante seleccionado del grupo que consiste en ciclodextrinas, polímeros hidrófilos y mezclas de los mismos, (iv) al menos una sustancia biológicamente activa, y (v) un vehículo que comprende agua y un alcohol C₁-C₃, o mezclas de los mismos en cantidad suficiente para alcanzar el 100 % en p/p.

Una forma de realización preferida de la invención es una composición farmacéutica que comprende (i) entre el 3 % y el 25 % en p/p de poloxámero 407, (ii) al menos un potenciador de la penetración seleccionado del grupo que consiste entre el 0,01 % y el 1 % en p/p de carbocisteína, entre el 0,5 y el 5 % en p/p de dodecil sulfato de sodio, entre el 1 % y el 10 % en p/p de polietilenglicoles, y mezclas de los mismos (iii) entre el 5 % y el 25 % en p/p de ciclodextrinas, (iv) al menos una sustancia biológicamente activa, y (v) un vehículo que comprende agua y un alcohol C₁-C₃, o mezclas de los mismos en cantidad suficiente para alcanzar el 100 % en p/p.

Una forma de realización particular de la invención es una composición farmacéutica que comprende (i) el 5 % en p/p de poloxámero 407, (ii) el 0,1 % en p/p de carbocisteína, (iii) el 5 % en p/p de polietilenglicol 300, (iv) el 10 % en p/p de metil-beta-ciclodextrina, (v) al menos una sustancia biológicamente activa, y (vi) un vehículo que comprende agua y etanol, en una cantidad suficiente para alcanzar el 100 % en p/p. Una forma de realización particular de la invención es una composición farmacéutica que comprende (i) el 5 % en p/p de poloxámero 407, (ii) el 0,1 % en p/p de carbocisteína, (iii) el 5 % en p/p de polietilenglicol 300, (iv) el 10 % en p/p de hidroxipropil-beta-ciclodextrina (HPB), (v) al menos una sustancia biológicamente activa, y (vi) un vehículo que comprende agua y etanol, preferentemente en una proporción 1:1 en p/p, en cantidad suficiente para alcanzar el 100 % en p/p.

Otra realización particular de la invención es una composición farmacéutica que comprende (i) el 5 % en p/p de poloxámero 407, (ii) el 1 % en p/p de dodecil sulfato de sodio, (iii) el 10 % en p/p de metil-beta-ciclodextrina, (iv) al menos una sustancia biológicamente activa, y (v) un vehículo que comprende agua y etanol, preferentemente en una proporción 1:1 en p/p, en cantidad suficiente para alcanzar el 100 % en p/p.

Otra realización particular de la invención es una composición farmacéutica que comprende (i) el 5 % en p/p de

poloxámero 407, (ii) el 1 % en p/p de dodecil sulfato de sodio, (iii) el 10 % en p/p de hidroxipropil-beta-ciclodextrina (HPB) (iv) al menos una sustancia biológicamente activa, y (v) un vehículo que comprende agua y etanol, en una cantidad suficiente para alcanzar el 100 % en p/p.

5 Preparación de la composición

Un aspecto adicional de la invención es un método para la preparación de la composición farmacéutica reivindicada de la invención. Comprende la dispersión o la disolución del poloxámero 407, el potenciador de la penetración, el agente solubilizante y al menos una sustancia biológicamente activa en agua y en un alcohol C₁-C₃.

10 El método se basa en la dispersión y la disolución de los componentes en el medio acuoso. El método implica una sola etapa y no tiene los problemas ambientales o toxicológicos asociados con el uso de disolventes orgánicos ni la presencia de restos de estos disolventes en el producto final. La dispersión o la disolución de los componentes no requiere ningún orden en particular y se puede preparar de acuerdo con procedimientos conocidos, tales como los descritos en el documento EP 2 567 710, que, a pesar de las diferencias en el vehículo utilizado, describe métodos adecuados para la síntesis de las composiciones farmacéuticas de la invención. Por lo general, primero se forma una dispersión de poloxámero 407 en agua fría/alcohol, seguido de la adición del agente solubilizante y después los otros componentes.

20 Actividad farmacéutica

La composición de la invención incorpora una sustancia biológicamente activa y se utiliza como medicamento, concretamente para el tratamiento de afecciones unguales.

25 El término "sustancia biológicamente activa" se refiere a cualquier sustancia que se utiliza para tratar, curar o prevenir enfermedades, por ejemplo, infecciones por hongos de las uñas, psoriasis unguar y otras enfermedades de las uñas, como la dermatitis atópica o liquen plano. Cuando se incorporan una o más sustancias biológicamente activas a las composiciones farmacéuticas de la invención, se dispersan a nivel molecular, a nivel de partículas, formando complejos con componentes de la solución o incluidos en sistemas para mejorar su solubilidad o controlar su liberación.

30 El sistema de la invención es adecuado para la incorporación de sustancias biológicamente activas sin tener en cuenta sus propiedades de solubilidad.

La composición farmacéutica de la invención se aplica a la uña, que puede incluir la placa unguar (el *estrato córneo unguis*) pero también puede ejercer su acción farmacéutica en el lecho de la uña (el área modificada de la epidermis por debajo de la uña, sobre las que se desliza la placa de la uña a medida que crece). También se puede administrar simultáneamente a la matriz de la uña (es decir, la parte proximal de la uña de la que procede el crecimiento) y sobre la cutícula y el *hiponiquio* (la epidermis engrosada por debajo del extremo distal libre de la uña).

40 Ejemplos no limitantes de agentes antifúngicos que se pueden emplear en la composición farmacéutica de la invención son ciclopirox, anfotericina B, flucitosina, fluconazol, griseofulvina, nitrato de miconazol, clorhidrato de terbinafina, ketoconazol, itraconazol, ácido undecilénico y cloroxileno, ciclopirox, clotrimazol, clorhidrato de butenafina, nistatina, clorhidrato de naftifina, nitrato de oxiconazol, sulfuro de selenio, nitrato de econazol, terconazol, nitrato de butoconazol, carbol fucsina, clioquinol, cloruro de metilrosanilina, tiosulfato de sodio, nitrato de sulconazol, tioconazol, tolnaftato, voriconazol, ácido undecilénico, y sales de undecilenato.

45 Ejemplos no limitantes de fármacos anti-inflamatorios que se pueden emplear en las composiciones farmacéuticas de la invención son aspirina, ibuprofeno, naproxeno, diclofenaco, ketoprofeno, flubiprofeno, y agentes anti-inflamatorios Cox-2 tales como rofecoxib, celecoxib, etoricoxib, valdecoxib y lumiracoxib.

50 Ejemplos no limitantes de fármacos anti-inflamatorios esteroideos que se pueden emplear en las composiciones farmacéuticas de la invención son clobetasol, triamcinolona, prednisona, prednisolona, metilprednisolona, betametasona, dexametasona, hidrocortisona, fluocinonida, flurandrenolida, halobetasol, amcinonida, desoximetasona, diflorasona, halocinonida, diflorasona, mometasona, clocortolona, desonida, fluticasona, hidrocortisona, prednicartrato, aclometasona.

55 Ejemplos no limitantes de fármacos retinoides que se pueden emplear en las composiciones farmacéuticas de la invención son retinol, retinaldehído, tretinoína, isotretinoína, alitretinoína, alfa-14-hidroxi-retro-retinol, fenretinida, ácido poliprenoico, etretinato, acitretina, isoacetritenol, motretinida, éster etílico del ácido arotinoide poliprenoico, ácido arotinoide carboxílico, arotinoide etil sulfona, arotinoide metil sulfona, adapaleno, tazaroteno, bexaroteno.

60 Ejemplos no limitantes de análogos de la vitamina D que se pueden emplear en las composiciones farmacéuticas de la invención son calcitriol, calcipotriol, maxacalcitol y tacalcitol. Ejemplos no limitantes de fármacos para la terapia fotodinámica que se pueden emplear en las composiciones farmacéuticas de la invención son 8-metoxipsoraleno, ácido 5-aminolevulínico y metilaminolevulinato.

65 Ejemplos no limitantes de antibióticos que se pueden emplear en la composición farmacéutica de la invención son

5 cefadroxil, cefazolina, cefalexina, cefalotina, cefapirina, cephalosporin, cephalosporin, cefamandol, cefonicida, ceforanida, cefuroxima, cefixima, cefoperazona, cefotaxima, cefpodoxima, ceftaxidima, ceftibuteno, ceflizoxima, ceftriaxona, cefepima, cefinetazol, cefotetán, cefoxitina, loracarbef, imipenem, eritromicina (y sales de eritromicina tales como estolato, etilsuccinato, gluceptato, lactobionato, estearato), azitromicina, claritromicina, diritromicina, troleandomicina, penicilina V, sales y complejos de penicilina, metilpenicilina, nafcilina, oxacilina, cloxacilina, dicloxacilina, amoxicilina, amoxicilina y clavulanato de potasio, ampicilina, bacampicilina, carbenicilina indanilo de sodio (y otras sales de carbenicilina) mezlocilina, piperacilina, piperacilina y taxobactam, ticarcilina, ticarcilina y clavulanato de potasio, clindamicina, vancomicina, novobiocina, ácido aminosalicílico, capreomicina, cicloserina, HCl y otras sales de etambutol, etionamida, e isoniazida, ciprofloxacina, levofloxacina, lomefloxacina, nalidixico, norfloxacina, ofloxacina, 10 esparfloxacina, sulfacetamida, suflamerazina, sulfametazina, sulfametixol, sulfasalazina, sulfisoxazol, sulfapiridina, sulfadiazina, sulfametoxazol, sulfapiridina, metronidazol, metenamina, fosfomicina, nitrofurantoina, trimetoprim, clofazimina, co-triamoxazol, pentamidina, y trimetrexato.

15 Ejemplos no limitantes de agentes antivirales que se pueden emplear en la composición de la invención son aciclovir, amantadina, amprenavir, cidofovir, delavirdina, didanosina, fampiciclovir, foscarnet, ganciclovir, indinavir, interferón, lamivudina, nelfinavir, nevirapina, palivizumab, penciclovir, ribavirina, rimantadina, ritonavir, saquinavir, estavudina, trifluridina, valaciclovir, vidarabina, zalcitabina, y zidovudina.

20 Un agente preferido para el tratamiento de la psoriasis es el propionato de clobetasol.

En una realización preferida, la sustancia biológicamente activa es un agente antifúngico. En una realización más preferida, el ingrediente activo es un agente antifúngico que es adecuado para el tratamiento de la onicomicosis. En una realización particularmente preferida, el ingrediente activo es ciclopirox o terbinafina.

25 La cantidad de sustancia biológicamente activa en la composición farmacéutica de la invención es suficiente para suministrar una "cantidad terapéuticamente eficaz", es decir, un régimen de dosis, o protocolo de tratamiento, o combinación de los mismos, que logra un efecto de tratamiento exitoso. Dichas cantidades dependen de la sustancia biológicamente activa particular utilizada, pero pueden ser, por ejemplo, una carga de 0,01 a 100 mg de sustancia biológicamente activa por ml de composición farmacéutica de la invención (mg/ml), preferentemente, entre 5 y 30 30 mg/ml.

Las composiciones farmacéuticas de la invención mejoran la penetración y la difusión en la uña de una cantidad terapéuticamente eficaz de una sustancia biológicamente activa. El término "uña" puede incluir el lecho de la uña, la matriz de la uña y/o la superficie de la uña. Así puede tener por objeto y estar diseñada para mejorar la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de una sustancia biológicamente activa a un lecho de la uña, matriz de la uña, y/o placa de la uña enferma o infectada en las uñas de los pies y/o uñas de las manos de un paciente. En una realización preferida dicha enfermedad o infección es la onicomicosis. En una realización alternativa, la afección es la psoriasis.

40 Por lo general, es ventajoso proporcionar la máxima posible concentración de la sustancia biológicamente activa en la composición. Esto se determina fácilmente mediante la preparación de composiciones sobresaturadas de la sustancia biológicamente activa (con agitación durante largos períodos de tiempo) y después la medición de la concentración de la sustancia biológicamente activa (por ejemplo, Ejemplo 2 del documento EP 2 567 710).

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

50 En una realización particular, el fármaco antifúngico se selecciona del grupo que consiste en polienos, alilaminas, imidazoles, triazoles tales como el econazol, ciclopirox, ácido undecilénico y amorolfina, y sus sales.

En otra realización particular, el fármaco antiinflamatorio esteroideo se selecciona del grupo que consiste en hidrocortisona, triamcinolona, betametasona, clobestol, y sus sales.

55 En una realización adicional de la invención dicha sustancia biológicamente activa se selecciona del grupo que consiste en propionato de clobetasol, ciclopirox y terbinafina.

La composición farmacéutica se puede aplicar a las uñas por deposición, pulverización, atomización, nebulización y/o inmersión.

60 **Ejemplos**

Materiales y métodos

65 La ciclopiroxolamina fue proporcionada por Fagron Iberica y el propionato de clobetasol por Crystal Farma.

La ciclodextrina parcialmente metilada (KLEPTOSE® CRYSMEB EXP) y HPB (KLEPTOSE® HPB) es un regalo de

Roquette. Es una mezcla de varias [beta]-ciclodextrinas (d-glucopiranosas (glucosa), unida por enlaces [alfa]-1-4) con 1 a 7 grupos metilo (en grupos hidroxilo secundarios), cuatro de media, y que tiene una relación molar de sustitución (MS) de 0,57. El peso molecular promedio es de 1191 ($M_w = 1135 + 7 \times MS \times 14$). La N-acetilcisteína es un regalo de Acorfarma. El dodecil sulfato de sodio fue proporcionado por Fagron Iberica, que también se conoce como laurilsulfato sódico. El tampón fosfato salino se preparó de acuerdo con la Farmacopea española a partir de dihidrógeno fosfato de potasio, cloruro de sodio y de dihidrógeno fosfato de sodio dodecahidratado, todos de grado analítico. La azida de sodio añadida al tampón para evitar el crecimiento microbiano fue suministrada por Panreac Química SA (Barcelona, España). El resto de disolventes y reactivos empleados tienen de grado analítico.

10 **Ejemplo 1: Métodos generales**

Ejemplo 1.1: Método general para la preparación de formulaciones de acuerdo con la invención

15 Con la excepción de Ony-Tec, las formulaciones descritas a continuación se prepararon de acuerdo con el siguiente método.

La cantidad requerida de ciclodextrina (CRYSMEB o HPB) se disolvió en el vehículo correspondiente, bajo agitación constante y a una temperatura de aproximadamente 4 °C para promover la disolución y correcta homogeneización del poloxámero, que se incorporó una vez la ciclodextrina se hubo disuelto. Una vez completamente disueltos la ciclodextrina y el poloxámero, y manteniendo de las condiciones de baja temperatura y agitación constante, se añadió el potenciador de la penetración (por ejemplo, N-acetilcisteína, carbocisteína o dodecil sulfato de sodio), y más tarde la sustancia biológicamente activa hasta saturación cuando la formulación era homogénea y clara. Se continuó con la agitación durante toda la noche a temperatura ambiente. En caso de altas concentraciones de poloxámero 407 era necesario mantener la temperatura a 4-6 °C. Las soluciones saturadas de sustancia biológicamente activa se filtraron al día siguiente (filtros de 0,45 µm de material compatible con el disolvente utilizado en cada caso). La concentración de la sustancia biológicamente activa se determinó por espectrofotometría UV o HPLC.

Ejemplo 1.2: Pre-tratamiento de las uñas/pezuñas

30 Se obtuvieron muestras de las uñas de las manos y los pies de voluntarios sanos y pacientes (con onicomicosis y psoriasis) con edades comprendidas entre 25 y 65. Los voluntarios sanos se cortan sus propias uñas después de consentimiento informado. Las muestras se limpian cuidadosamente y se lavan con agua, se secan a temperatura ambiente y se almacenan en un recipiente de vidrio a temperatura ambiente. Las uñas utilizadas para los estudios de difusión tenían una longitud de aproximadamente 8 mm.

35 Se obtuvieron pezuñas bovinas usadas del matadero municipal de Santiago de Compostela. Se limpiaron y se lavaron con agua y se mantuvieron congeladas. Antes del uso se descongelaron y se mantuvieron en agua durante 24 horas para facilitar el corte en rodajas finas de aproximadamente 0,3-0,8 mm de espesor.

40 Ejemplo 1.3: Estudios de difusión de la sustancia biológicamente activa

Se llevaron a cabo los estudios de difusión descritos en esta solicitud usando el método detallado a continuación.

45 Se llevaron a cabo estudios de difusión a través de la uña humana y la pezuña bovina poniendo las muestras entre dos adaptadores cilíndricos hechos de Teflon, con una superficie efectiva de difusión de 0,196 cm². Estos adaptadores se pusieron entre el donante y el receptor de las células de difusión de Franz. La parte dorsal de la uña se colocó para ponerla en contacto con la formulación estudiada en el compartimento donador, y la parte ventral con medios del compartimento receptor, que consistía en una solución salina de tampón fosfato a pH 7,4, (Farmacopea Europea) a 37 °C, al que se añadió el 0,003 % de azida de sodio para evitar el crecimiento de algas y microorganismos. En períodos preestablecidos, se tomaron muestras del compartimento receptor, manteniendo el volumen constante con reposición de medio fresco.

50 En el caso del propionato de clobetasol, el compartimento receptor incluye el 5 % en p/p de CRYSMEB con el 0,003 % de azida de sodio. La incorporación de CRYSMEB tiene como objetivo mantener las condiciones de inmersión y evitar que el receptor se sature, lo que limita e incluso impide el paso de la sustancia biológicamente activa a través de la uña.

60 Se determinó la concentración de la sustancia biológicamente activa para cada sustancia con técnicas adecuadas de análisis (espectrofotometría UV, HPLC). En el caso de las formulaciones con ciclopiroxolamina estudiadas en una uña humana y analizadas por espectroscopía UV, las muestras se diluyeron con NaOH para minimizar la interferencia de los componentes de uñas.

Ejemplo 1.4: Estudios de penetración "in vitro"

65 También se determinó la cantidad de sustancia biológicamente activa que había penetrado en la uña después de la finalización de los ensayos de difusión. La uña se recuperó después del ensayo de difusión, que se lavó a fondo con

agua y se secó con papel de celulosa. La sección que había sido expuesta a la formulación se cortó en trozos pequeños y se pesó. Se añadieron 5 ml de una solución de metanol al 5 % y se incubaron durante al menos 6 días a temperatura ambiente.

5 **Ejemplo 1.5: Estudios de liberación**

Se llevaron a cabo en células de difusión vertical de Franz con un área de difusión efectiva de 0,79 cm². En el compartimiento donador se añadió, a menos que se indique lo contrario, 500 µl de la formulación a estudiar y el compartimiento aceptor estaba formado por una solución salina de tampón fosfato a pH 7,4 (Farmacopea Europea) a 10 37 °C y bajo agitación continua, separado del compartimiento aceptor por una membrana de diálisis de MWCO > 12.000 Da. Se recogieron muestras a intervalos de tiempo estipulados del compartimiento aceptor, con reposición de volumen con tampón de fosfato. La concentración de la sustancia biológicamente activa se determinó espectrofotométricamente mediante la dilución de las muestras según sea necesario.

15 **Ejemplo 2: Estudio de liberación de ciclopiroxolamina**

Siguiendo la metodología descrita en el Ejemplo 1.5, se estudió la liberación de ciclopiroxolamina en formulaciones preparadas con diferentes relaciones de poloxámero 407 que contiene el 10 % de CRYSMEB y el 10 % de N-acetilcisteína comparando composiciones acuosas (comparativas) con una mezcla de vehículos de agua y etanol a 20 1:1 (composiciones de la invención). Como se muestra en la Figura 1, la incorporación de etanol aumenta la difusión de ciclopiroxolamina.

Ejemplo 3: Estudio de penetración y difusión de la ciclopiroxolamina en pezuña bovina

25 Siguiendo la metodología descrita en el Ejemplo 1.3, se estudió la difusión y la penetración de ciclopiroxolamina a través de una pezuña bovina en composiciones que tienen poloxámero 407 al 5 % en p/p, el 10 % en p/p de N-acetilcisteína y 10 % en p/p de CRYSMEB. La Figura 2 muestra los perfiles de difusión obtenidos con estas formulaciones. Se observa que las formulaciones comparativas realizadas con agua y el Ony-Tec poseen perfiles de 30 difusión similares. Sin embargo, la composición de la invención usando una solución hidroalcohólica (agua:etanol a 1:1) da lugar a una difusión del fármaco sorprendentemente superior a través de la pezuña. También se encontró que la determinación de la cantidad de ciclopiroxolamina presente en el interior de la pezuña al final del ensayo de 11 días es mayor con las formulaciones de la invención (Figura 3).

Ejemplo 4: Estudio de penetración en uña humana

35 Se prepararon dos formulaciones de acuerdo con la invención: (a) el 5 % en p/p de poloxámero 407, el 10 % en p/p de N-acetilcisteína, el 10 % en p/p de CRYSMEB, agua:etanol (1:1) y 24,27 mg/ml de ciclopiroxolamina, y (b) el 10 % en p/p de poloxámero 407, el 10 % en p/p de N-acetilcisteína, el 10 % en p/p de CRYSMEB, agua:etanol (1:1) y 22,90 mg/ml de ciclopiroxolamina.

40 El estudio se realizó en una uña humana siguiendo la metodología descrita en el Ejemplo 1.3, pero en este caso, debido a la difusión rápida, después de aplicar la dosis inicial de 0,5 ml, posteriormente se añadió la misma cantidad después de 5 días de ensayo. Como se muestra en la Figura 4, las dos composiciones (a) y (b) tienen una mayor 45 penetración en la uña que Ony-Tec, la formulación (a) con el 5 % en p/p de poloxámero 407 que es particularmente ventajosa.

El mismo experimento se repitió comparando la solución (a) con Ony-Tec, pero poniendo 2 ml de la solución en la placa para asegurar la cantidad suficiente de ciclopiroxolamina en formulaciones a lo largo de todo el ensayo. Esto es 50 equivalente a dosis de 47 mg de ciclopiroxolamina en la formulación (a) de acuerdo con la invención y de 160 mg para Ony-Tec. Los resultados mostrados en las Figuras 5 y 6 confirman una mejora significativa en ambas, la difusión (Figura 5), y la penetración (Figura 6) de ciclopiroxolamina en la uña cuando se utilizaron formulaciones de la presente invención.

Ejemplo 5: Estudio de difusión y penetración en formulaciones de la invención que contienen Clobetasol

55 Se preparó una formulación (d) de acuerdo con la presente invención que comprende el 5 % en p/p de poloxámero 407, el 10 % en p/p de N-acetilcisteína, el 10 % en p/p de CRYSMEB, agua:etanol (1:1), y 1,6 mg/ml de propionato de clobetasol. En ausencia de formulaciones comerciales, se preparó una formulación con una laca de base de Fagron incorporando 80 mg de propionato de clobetasol.

60 Se realizó un estudio de difusión siguiendo el procedimiento general descrito en el Ejemplo 1.3 sobre una pezuña bovina. El estudio muestra que la formulación de la invención (d) proporciona valores significativamente más altos de difusión (Figura 7). El mismo experimento se repitió en las mismas condiciones sobre una uña humana, proporcionando unos resultados similares (Figura 8). El flujo constante de propionato de clobetasol fue de un total de 65 20 mg/cm² durante los 11 días, mucho más de lo necesario para un tratamiento eficaz.

Ejemplo 6: Estudio de difusión a través de una pezuña bovina de formulaciones de acuerdo con la invención que comprenden diferentes potenciadores de la penetración

5 A excepción de la composición Ony-Tec, se prepararon diversas formulaciones siguiendo el procedimiento general descrito en el Ejemplo 1.1 usando el 5 % en p/p de poloxámero 407, el 10 % en p/p de CRYSMEB, ciclopiroxolamina hasta saturación, agua:etanol a 1:1 hasta completar el 100 % y diferentes potenciadores de la penetración en diferentes proporciones. Siguiendo el procedimiento general descrito en el ejemplo 1.3 se compararon formulaciones en todos los casos con Ony-Tec. Los resultados se muestran en las Figuras 9a-e. La Figura 9a muestra los resultados de la carbocisteína. La Figura 9b muestra los resultados del dodecil sulfato de sodio (SDS). La Figura 9c muestra los resultados del fosfato de potasio. La Figura 9d muestra los resultados del ácido láctico. La Figura 9e muestra los resultados del polietilenglicol 300 (PEG300) con el 0,1 % en p/p de carbocisteína. Se utilizaron composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención que tienen N-acetil-cisteína (Ac) como referencia. Se observó una buena difusión para todos los potenciadores de la penetración, incluso la carbocisteína que, a pesar de la falta de olor, muchas veces se desecha debido a su escasa solubilidad.

15

Ejemplo 7: Estudio de difusión con diferentes proporciones de agua y alcohol

20 A excepción de la composición Ony-Tec, se prepararon diversas formulaciones siguiendo el procedimiento general descrito en el Ejemplo 1.1 usando el 5 % en p/p de poloxámero 407, el 5 % en p/p de CRYSMEB, potenciador de la penetración, ciclopiroxolamina hasta saturación y diferentes proporciones de agua:etanol hasta completar el 100 %. Siguiendo el procedimiento general descrito en el ejemplo 1.3 se compararon formulaciones en todos los casos con Ony-Tec y la misma composición de la invención usando solo agua. La influencia de la proporción de etanol:agua se utiliza en la elaboración de la laca de uñas (2 ml) sobre la difusión de la ciclopiroxolamina a través de la membrana de una pezuña bovina. En comparación con las lacas que contienen solo agua como disolvente, la presencia de etanol aumenta la tasa de difusión del fármaco en todos los casos (véase Figura 10).

25

Ejemplo 8: Estudio de difusión en una uña humana

30 Se prepararon tres formulaciones de acuerdo con la invención: (a) el 5 % en p/p de poloxámero 407, el 5 % en p/p de N-acetilcisteína, el 10 % en p/p de CRYSMEB, agua:etanol (1:1) y 25 mg/ml de ciclopiroxolamina; (B) el 5 % en p/p de poloxámero 407, el 1 % en p/p de dodecil sulfato de sodio (SDS), el 10 % en p/p de CRYSMEB, agua:etanol (1:1) y 12,83 mg/ml de ciclopiroxolamina; (C) el 5 % en p/p de poloxámero 407, el 0,1 % en p/p de carbocisteína, el 5 % en p/p de PEG300, el 10 % en p/p de CRYSMEB, agua:etanol (1:1) y 18,79 mg/ml de ciclopiroxolamina. El estudio se realizó sobre uña humana siguiendo la metodología descrita en el Ejemplo 1.3. Como se muestra en la Figura 11, las tres composiciones (a), (b) y (c) tienen una mayor penetración en la uña que Ony-Tec y Ciclochem. Las formulaciones (b) y (c) con dodecilsulfato sódico y PEG300 son particularmente ventajosas.

35

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica para aplicación ungular, que comprende (i) poloxámero 407, (ii) al menos un potenciador de la penetración, para potenciar y facilitar la penetración y la difusión de sustancias biológicamente activas a través de la matriz de la uña, (iii) al menos un agente solubilizante seleccionado del grupo que consiste en ciclodextrinas, polímeros hidrófilos y mezclas de los mismos, seleccionándose dichos polímeros hidrófilos del grupo que consiste en poloxaminas, urea, polietilenglicoles, polivinilpirrolidona, polisorbatos y alcohol polivinílico, (iv) al menos una sustancia biológicamente activa y (v) un vehículo que comprende agua y un alcohol C₁-C₃, o mezclas de los mismos; en las que la proporción en volumen de agua:alcohol C₁-C₃ está comprendida entre 4:1 y 1:4
2. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en la que dicho vehículo consiste en una mezcla de agua y alcohol C₁-C₃.
3. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende una ciclodextrina en hasta el 20 % en p/p con respecto al peso total de la composición farmacéutica.
4. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende entre el 1 % y el 40 % en p/p con respecto al peso total de la composición farmacéutica de poloxámero 407.
5. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que dicho potenciador de la penetración se selecciona del grupo que consiste en N-acetilcisteína en una cantidad de entre el 0,01 % y el 15 % en p/p, dodecil sulfato de sodio en una cantidad de entre el 0,01 % y el 10 % en p/p, PEG en una cantidad de entre el 2 % y el 7 % en p/p y una combinación de PEG en una cantidad de entre el 2 % y el 7 % en p/p con carbocisteína en una cantidad de entre el 0,01 % y el 0,2 % en p/p.
6. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende (i) entre el 5 % y el 25 % en p/p de poloxámero 407, (ii) entre el 0,01 % y el 12 % en p/p de al menos un potenciador de la penetración, (iii) entre el 5 % y el 25 % en p/p de al menos un agente solubilizante seleccionado del grupo que consiste en ciclodextrinas, polímeros hidrófilos y mezclas de los mismos, (iv) al menos una sustancia biológicamente activa hasta saturación y (v) un vehículo que comprende agua y un alcohol C₁-C₃, o mezclas de los mismos en una cantidad hasta completar el 100 % en p/p.
7. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que dicha sustancia biológicamente activa se selecciona del grupo que consiste en antifúngicos, antiinflamatorios esteroideos, corticoides, retinoides, vitamina D, inmunosupresores, antivirales, antibióticos y mezclas de los mismos.
8. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 7, en la que dicha sustancia biológicamente activa se selecciona del grupo que consiste en propionato de clobetasol, ciclopirox y terbinafina.
9. Una composición farmacéutica como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 para su uso como medicamento.
10. Una composición farmacéutica como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 para su uso en el tratamiento y la prevención de afecciones ungulares.
11. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 10, para su uso en el tratamiento de una afección seleccionada del grupo que consiste en infecciones fúngicas, psoriasis, liquen plano, inflamación, dermatitis atópica, eczema e infecciones virales y bacterianas.
12. Un método para la preparación de una composición farmacéutica para aplicación ungular que comprende mezclar (i) poloxámero 407, (ii) al menos un potenciador de la penetración, para potenciar y facilitar la penetración y la difusión de sustancias biológicamente activas a través de la matriz de la uña, (iii) al menos un agente solubilizante seleccionado del grupo que consiste en ciclodextrinas, polímeros hidrófilos y mezclas de los mismos, seleccionándose dichos polímeros hidrófilos del grupo que consiste en poloxaminas, urea, polietilenglicoles, polivinilpirrolidona, polisorbatos y alcohol polivinílico, (iv) al menos una sustancia biológicamente activa y (v) un vehículo que comprende agua y un alcohol C₁-C₃, o mezclas de los mismos, en las que la proporción en volumen de agua: alcohol C₁-C₃ está comprendida entre 4:1 y 1:4.
13. Un kit que comprende una composición farmacéutica para aplicación ungular que comprende (i) poloxámero 407, (ii) al menos un potenciador de la penetración, para potenciar y facilitar la penetración y la difusión de sustancias biológicamente activas a través de la matriz de la uña, (iii) al menos un agente solubilizante seleccionado del grupo que consiste en ciclodextrinas, polímeros hidrófilos y mezclas de los mismos, seleccionándose dichos polímeros hidrófilos del grupo que consiste en poloxaminas, urea, polietilenglicoles, polivinilpirrolidona, polisorbatos y alcohol polivinílico (iv) al menos una sustancia biológicamente activa y (v) un vehículo que comprende agua y un alcohol C₁-C₃, o mezclas de los mismos, en las que la proporción en volumen de agua: alcohol C₁-C₃ está comprendida entre 4:1 y 1:4; e instrucciones para la aplicación ungular de dicha composición farmacéutica.

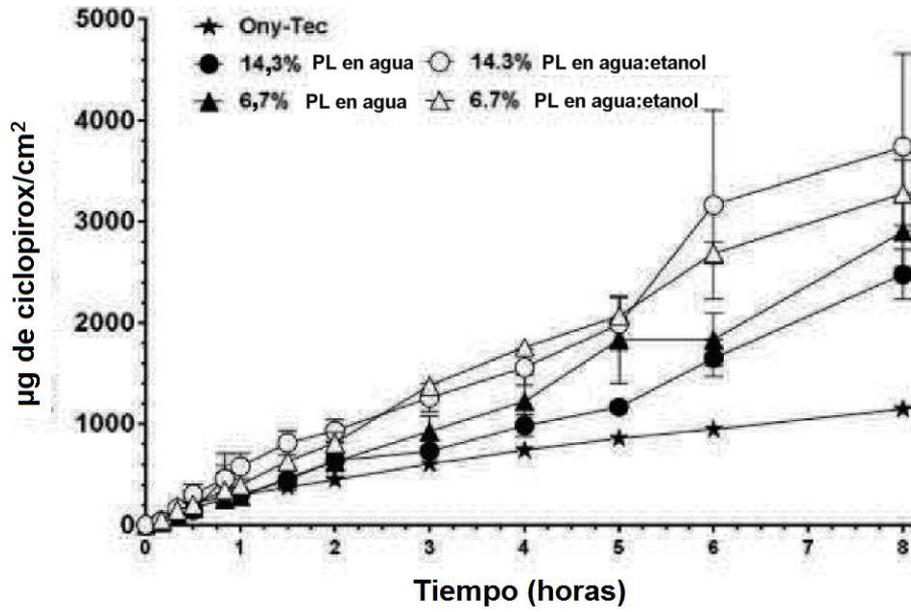


Figura 1

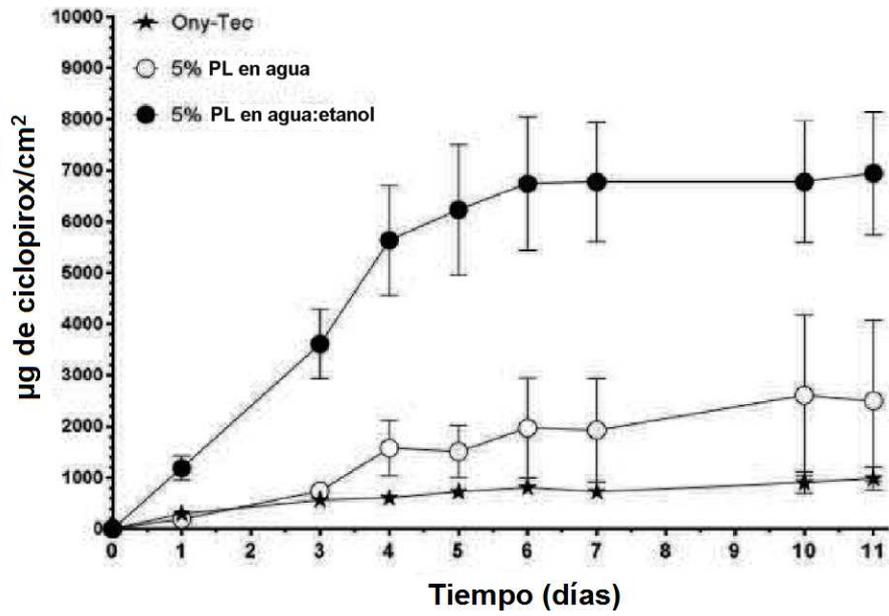


Figura 2

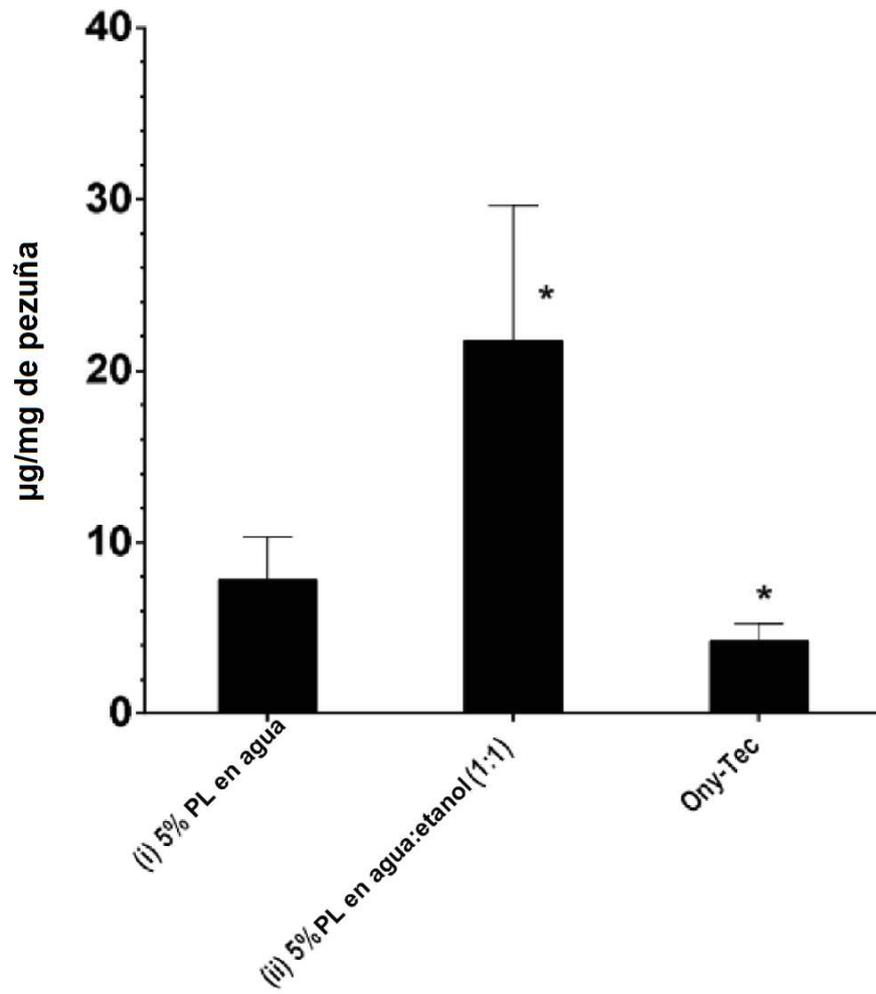


Figura 3

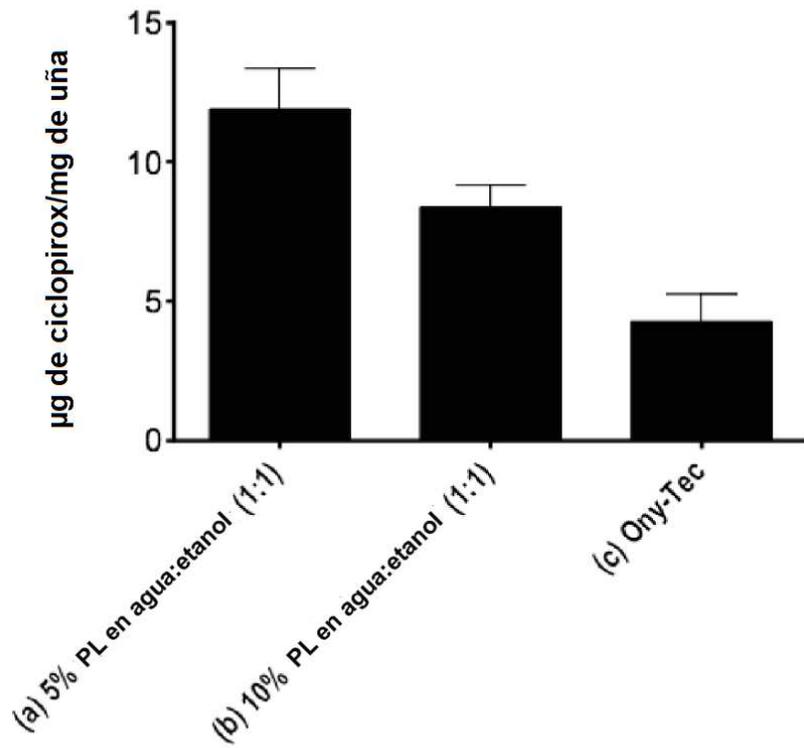


Figura 4

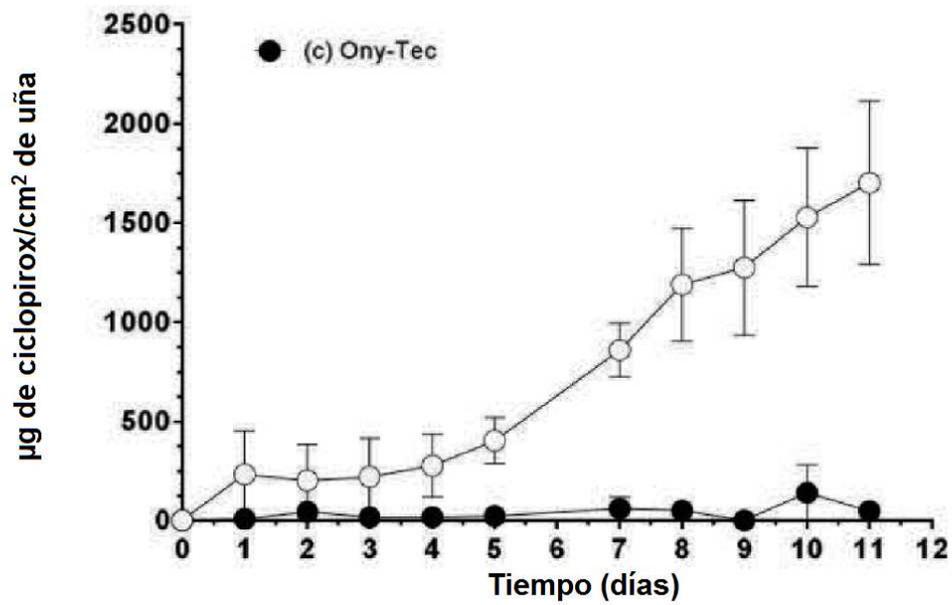


Figura 5

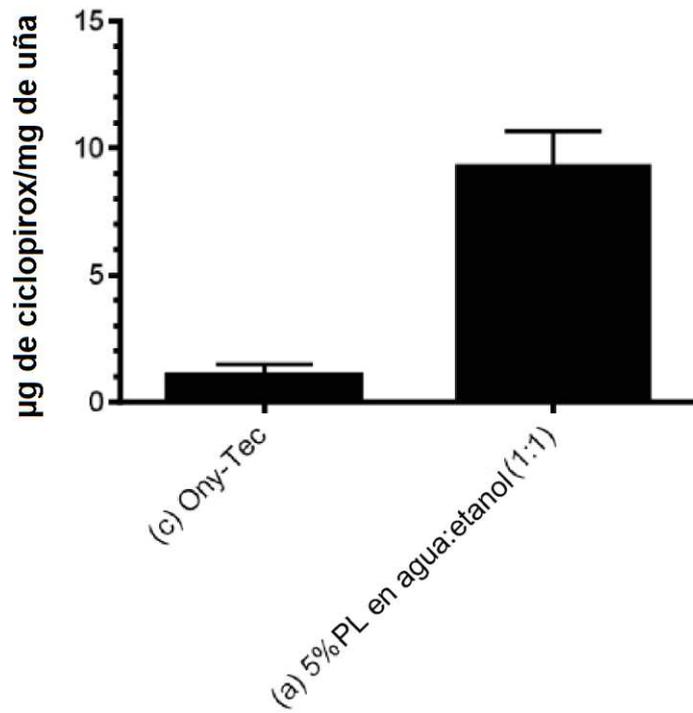


Figura 6

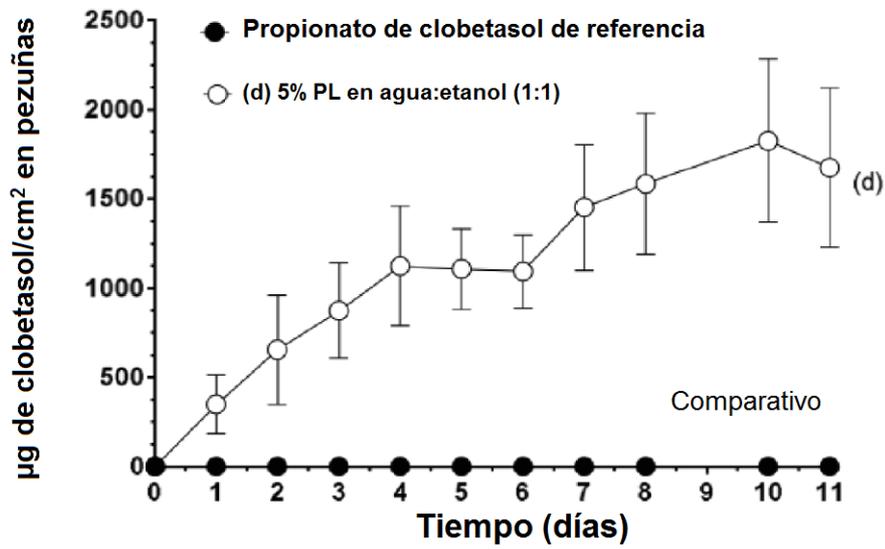


Figura 7

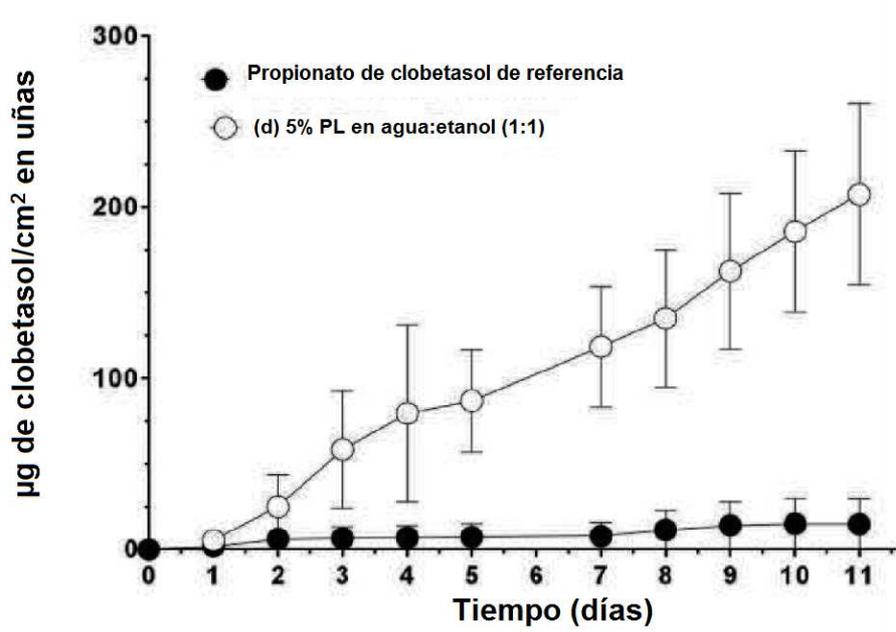


Figura 8

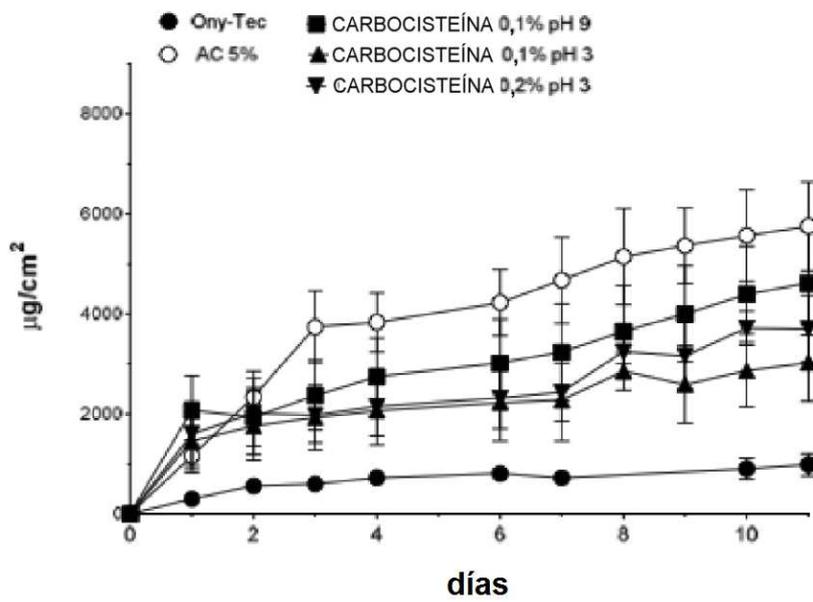


Figura 9a

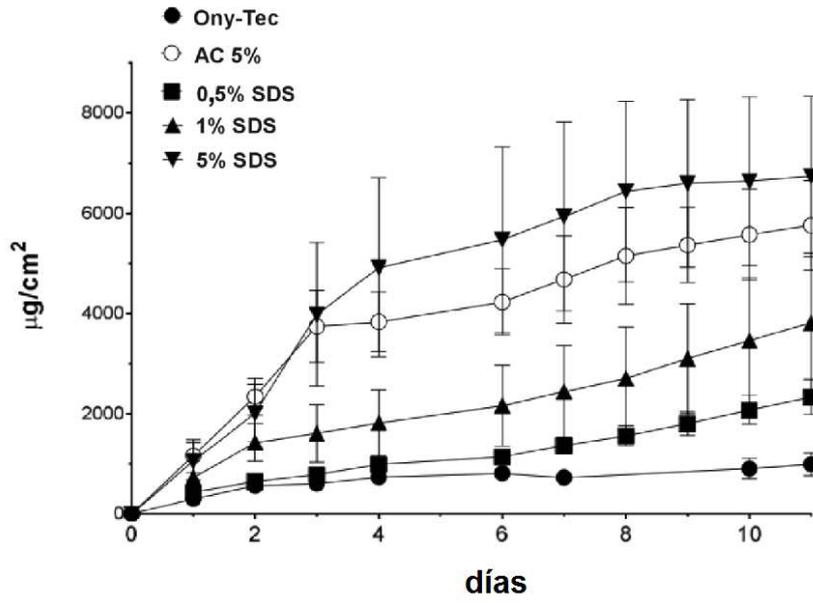


Figura 9b

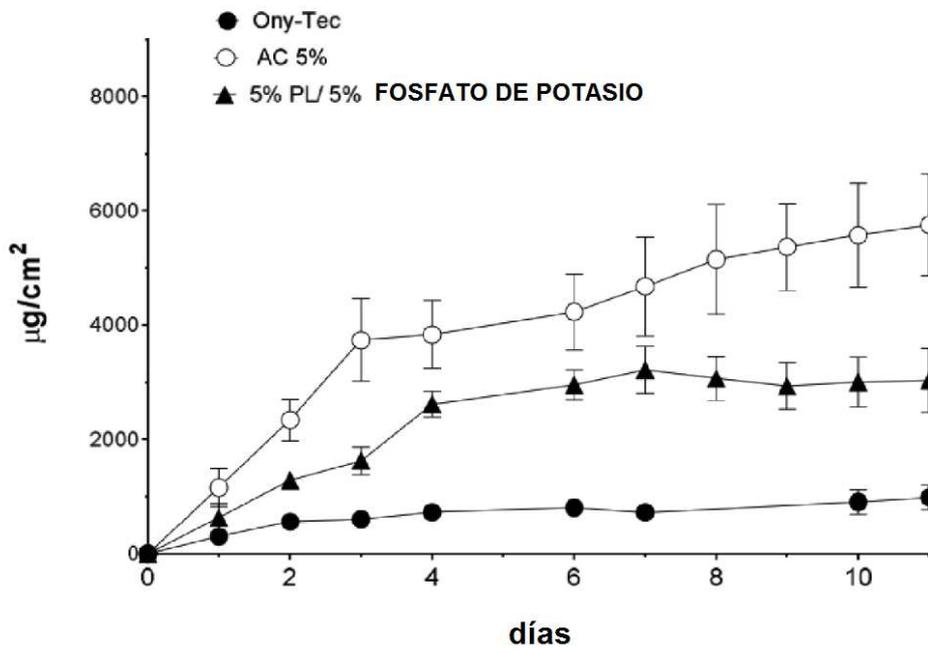


Figura 9c

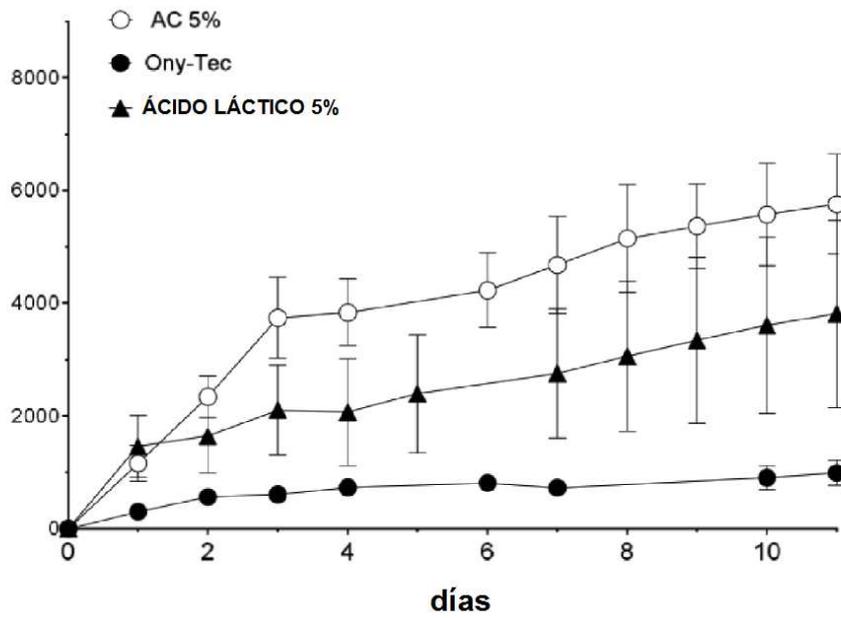


Figura 9d

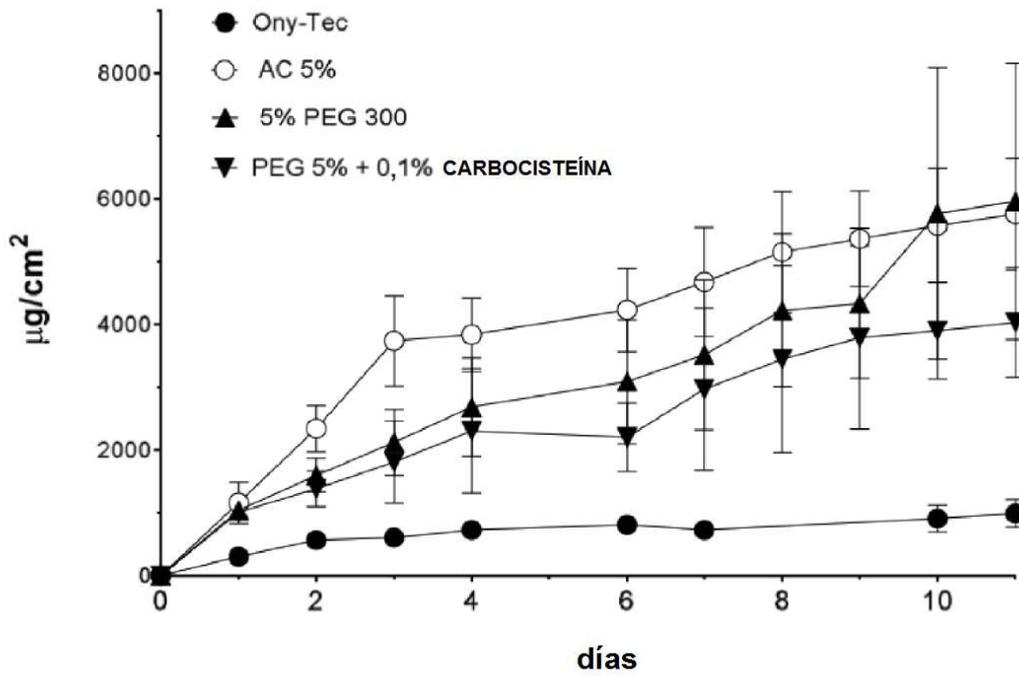


Figura 9e

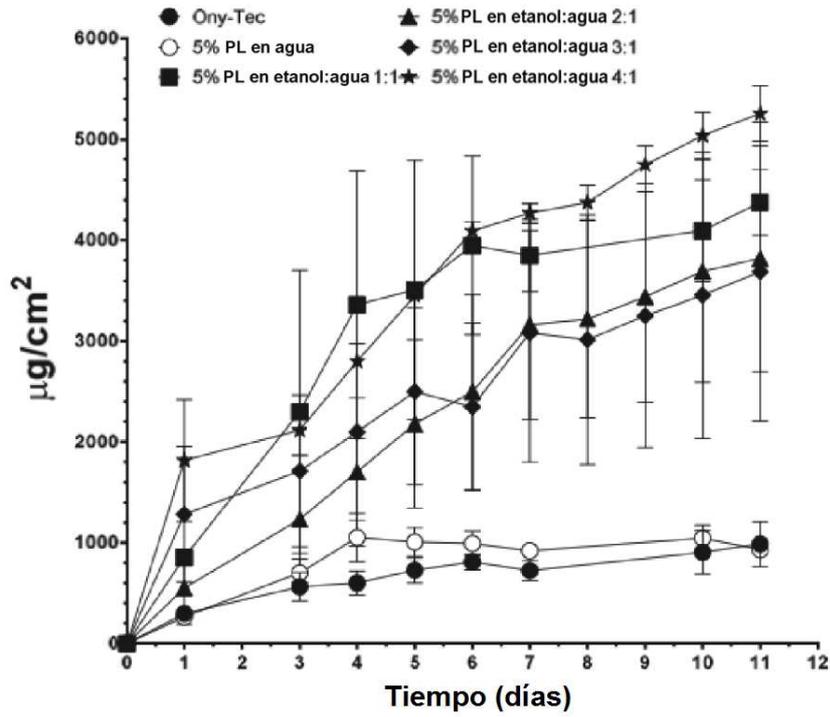


Figura 10

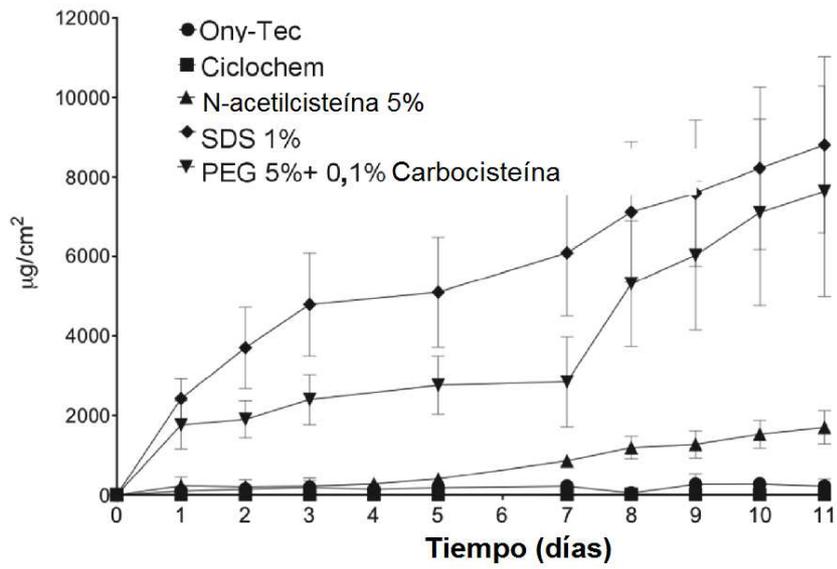


Figura 11