

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 976 036**

21 Número de solicitud: 202430163

51 Int. Cl.:

A61K 31/4418 (2006.01)

A61K 31/4412 (2006.01)

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 47/20 (2006.01)

A61P 31/10 (2006.01)

A61M 35/00 (2006.01)

A61M 37/00 (2006.01)

12

PATENTE DE INVENCION CON EXAMEN

B2

22 Fecha de presentación:

06.03.2024

43 Fecha de publicación de la solicitud:

22.07.2024

Fecha de modificación de las reivindicaciones:

22.10.2024

Fecha de concesión:

29.07.2025

45 Fecha de publicación de la concesión:

05.08.2025

73 Titular/es:

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
(100.00%)
AVENIDA DE SÉNECA, 2
28040 MADRID (Madrid) ES**

72 Inventor/es:

**CÓRDOBA DÍAZ, Manuel;
BECERRO DE BENGUA VALLEJO, Ricardo;
CÓRDOBA DÍAZ, Damián y
PALACIOS HITA, Claudia**

54 Título: **Potenciación de la acumulación intraungueal de principios activos**

57 Resumen:

Potenciación de la acumulación intraungueal de principios activos.

El principal problema actual para el tratamiento de las infecciones ungueales es la limitada efectividad de los medicamentos disponibles en el mercado debido a tasas de absorción bajas, que con lleva tratamientos muy prolongados en el tiempo, con gran cantidad de aplicaciones y existiendo, además, un alto porcentaje de recurrencias.

Se describe una composición farmacéutica y un kit para potenciar la absorción de un principio activo a través de la uña y en el interior de la misma que combina la inclusión de un promotor de la absorción transungueal con micro-perforación de la uña, con el fin de facilitar la absorción del principio activo a través de ésta y hacia el interior de la estructura ungueal.

La invención es útil en el tratamiento de las enfermedades fúngicas, por hongos y levaduras, así como en infecciones bacterianas y procesos inflamatorios de la unidad ungueal.

Aviso: Se puede realizar consulta prevista por el art. 41 LP 24/2015.
Dentro de los seis meses siguientes a la publicación de la concesión en el Boletín Oficial de la Propiedad Industrial cualquier persona podrá oponerse a la concesión. La oposición deberá dirigirse a la OEPM en escrito motivado y previo pago de la tasa correspondiente (art. 43 LP 24/2015).

ES 2 976 036 B2

DESCRIPCIÓN

Potenciación de la acumulación intraungueal de principios activos

5 Sector de la técnica

La presente invención se refiere a un método para mejorar la absorción de un principio activo a nivel ungueal a partir de una composición farmacéutica. De forma más concreta, se refiere a la combinación de una técnica de micro-perforación junto con la aplicación de una composición farmacéutica para aplicación transungueal.

Antecedentes de la invención

El principal problema que existe hoy en día para el tratamiento de las infecciones ungueales, cuya causa principal son los hongos, consiste en la poca efectividad que presentan los medicamentos disponibles en el mercado, ya que los principios activos que contienen presentan tasas de absorción demasiado bajas, lo que provoca que los tratamientos deban ser muy prolongados en el tiempo, implicando gran cantidad de aplicaciones de la formulación y existiendo, además, un alto porcentaje de recurrencias. Esto implica que no se garantiza la eliminación de la totalidad de los agentes infecciosos, los cuales permanecen en la placa o lecho ungueal, continuando la infección en los mismos.

Con el fin de resolver este problema de absorción de fármacos a través de la uña, se han desarrollado estrategias para potenciar tal absorción de principios activos hacia el interior de la uña. Existen varias estrategias disponibles actualmente para mejorar el paso de sustancias a través de la placa ungueal (Kreutz T. et al. "Recent Patents on Permeation Enhancers for Drug Delivery Through Nails". *Recent Pat Drug Deliv Formul.* **2019**;13(3):203-218). Una forma de clasificarlos es discerniendo entre métodos físicos/mecánicos (como uso de limas, oclusión, micro-perforación, iontoforesis, láseres fraccionales de CO²) o métodos químicos (disolventes, agentes queratolíticos, compuestos que rompen enlaces sulfuro, enzimas, o combinaciones de ellos).

Entre los medios físicos se encuentra el grabado ("etching") y el uso de micro-agujas, con lo que se consigue la formación de poros y perforaciones que permiten la penetración del principio activo. Así, se ha estudiado la liberación transungueal de Ciclopirox evaluando el efecto que tiene la realización de perforaciones sobre la uña sobre la permeabilidad de disoluciones tópicas de Ciclopirox al 8% p/v (Córdoba, D. et al. "Transungual Delivery of Ciclopirox Is Increased 3-4-Fold by Mechanical Fenestration of Human Nail Plate in an In Vitro Model". *Pharmaceutics*, **2019** Jan 14;11(1):29).

Entre los compuestos químicos que se han utilizado para potenciar la absorción de principios activos en el tejido ungueal se encuentra el ácido tioglicólico (Chouhan, P. et al. "Designing a Test for Nail Safety Evaluation to Select Nail-friendly Permeation Enhancers". *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences* 2018 July 80(4):694; Brown, M.B. et al. "Overcoming the nail barrier: A systematic investigation of ungueal chemical penetration enhancement". *International Journal of Pharmaceutics* **2008** November 370(1-2):61-7).

Existen diferentes técnicas mecánicas para mejorar la penetración de sustancias activas vía tópica, como la micro-perforación de uñas creando canales que actúan como reservorios (Gupta, A. K. et al. "Utility of devices for onychomycosis: a review". *J Dermatolog Treat.* **2023** Dec. 34(1):2265658).

A pesar de los métodos ya descritos, sigue existiendo el problema de la recurrencia de infecciones y problemas inflamatorios en la uña después del tratamiento con principios activos comerciales. Por ello, en esta invención se propone un nuevo método de potenciar la absorción de un principio activo a través de la uña humana y que incremente no sólo la penetración y la acumulación del fármaco en el interior de la misma sino también su retención con el objeto de impedir la recurrencia de la infección, útil en el tratamiento de las enfermedades fúngicas, por hongos y levaduras, así como en infecciones bacterianas y procesos inflamatorios del tejido ungueal.

10 Explicación de la invención

La presente invención describe un método que combina la inclusión de un promotor de la absorción transungueal en base a una laca comercial que contiene un principio activo, con el tratamiento previo mediante micro-perforación de la uña, con el fin de facilitar la absorción del principio activo a través de ésta, permitiendo una mayor acumulación del principio activo en el interior de la estructura ungueal.

A partir de una laca medicamentosa convencional se desarrolla un método de aplicación de la laca medicamentosa para el tratamiento tanto de las infecciones del tejido de las uñas y del lecho ungueal causadas por hongos o bacterias como de procesos inflamatorios en la unidad ungueal, mediante la inclusión de un potenciador de absorción.

Esta estrategia se combina también con micro-perforación de la placa ungueal a lo largo de toda la superficie con un equipo especialmente diseñado para este fin (micro- taladro), el cual evita causar lesiones en la estructura de la placa ungueal del paciente. Este equipo, cuyo uso está autorizado en la práctica clínica, realiza perforaciones que presentan un diámetro (inferior a 1 mm) y una profundidad (no llega a alcanzar la capa más inferior de la capa ungueal, llamada capa ventral) muy precisas.

Por ello, otro aspecto de la invención se refiere a un kit que comprende un dispositivo micro-perforador ungueal, una composición farmacéutica que contiene un principio activo anti-infeccioso y un compuesto potenciador de la penetración y acumulación transungueal. Estos dos últimos, el principio activo y el compuesto potenciador, pueden ir unidos en una única composición farmacéutica, o separados.

De forma más concreta, la composición farmacéutica es una laca medicamentosa convencional que contiene Ciclopirox como principio activo y el agente potenciador de la absorción es ácido tioglicólico. La finalidad de esta combinación es facilitar la permeabilidad de la lámina ungueal, aumentando de esta forma la capacidad de introducir principios activos entre las complejas redes de queratina que la componen, consiguiendo así incrementar la concentración de principio activo dentro del tejido diana (la placa ungueal).

La combinación de los dos métodos de potenciación de la absorción se puede realizar, a su vez, de dos modos diferentes:

- Después de la micro-perforación de la uña, ésta se pre-trata con ácido tioglicólico administrándolo a través de la uña perforada y, posteriormente, se administra la laca medicamentosa convencional que contiene Ciclopirox.

- Después de la micro-perforación de la uña se administra una mezcla de laca medicamentosa convencional que contiene Ciclopirox y ácido tioglicólico.

Al comparar los resultados obtenidos con estos métodos y aplicando la laca convencional sobre una uña micro-perforada, contrariamente a lo esperado, la absorción de principio activo es significativamente más rápida con la laca en ausencia de ácido tioglicólico. Sin embargo, la acumulación de principio activo en el interior del tejido ungueal es superior al utilizar ácido tioglicólico. Esto sugiere que el uso de ácido tioglicólico sobre una uña micro-perforada provoca la desorganización de la red de queratina de todo el tejido transungueal, alterando el mecanismo de absorción del principio activo que difunde, no sólo a través de la uña, sino desde las paredes de los micro-poros a las estructuras internas de la misma y este efecto supone una ventaja terapéutica en comparación con otras estrategias donde el principio activo es retenido menos tiempo.

Con el método descrito se consigue no sólo eliminar el agente infeccioso que está colonizando la placa ungueal (ya que el principio activo logra alcanzar el tejido diana donde se encuentra la infección alcanzando valores superiores a la concentración mínima inhibitoria para erradicar el hongo) sino también, crear una barrera farmacológica frente al avance del agente infeccioso (ya que el principio activo consigue migrar a través de la placa y queda retenido en toda la extensión de la placa ungueal) evitando de esta forma la proliferación y diseminación de la infección. Esta acumulación de principio activo puede actuar también como reservorio de fármaco por lo que, además de actuar como barrera farmacológica, también puede reducir la duración del tratamiento tópico superando el inconveniente actual de tratamientos de larga duración y alta tasa de reinfección.

Breve descripción de los dibujos

Para complementar la descripción que se está realizando y con objeto de ayudar a una mejor comprensión de las características de la invención, se acompaña como parte integrante de dicha descripción, un juego de dibujos en donde con carácter ilustrativo y no limitativo, se ha representado lo siguiente:

Figura 1. Cantidad media de Ciclopirox acumulada (en μg) en función del tiempo comparando: (a) la laca comercial aplicada directamente sobre uña previamente micro-perforada, (b) la laca sobre uña previamente micro-perforada y pre-tratada con potenciador; y (c) la laca con potenciador sobre uña previamente micro-perforada.

Figura 2. Velocidad de absorción transungueal comparando: (a) la laca comercial aplicada sobre uña micro-perforada, (b) la laca sobre uña micro-perforada y pre-tratada con potenciador de absorción (c) la laca con potenciador de absorción sobre uña previamente micro-perforada.

Figura 3. Cantidad media de principio activo retenido en la uña comparando: (a) la laca comercial aplicada directamente sobre uña previamente micro-perforada, (b) la laca sobre uña previamente micro-perforada y pre-tratada con potenciador; y (c) la laca con potenciador sobre uña previamente micro-perforada.

Realización preferente de la invención

La presente invención se ilustra mediante los siguientes ejemplos, lo cuales no pretenden ser limitativos de su alcance.

En estos ejemplos se describen y comparan tres casos diferentes:

(a) Aplicación de formulación comercial de Ciclopirox sobre uñas micro-perforadas.

(b) Aplicación de formulación comercial de Ciclopirox sobre uñas micro-perforadas previamente tratadas con una disolución de ácido tioglicólico al 5%.

5 (c) Aplicación de la formulación comercial de Ciclopirox combinada con ácido tioglicólico sobre uñas micro-perforadas.

10 El ensayo (a) se realiza para comparar posteriormente los resultados obtenidos al combinar solamente la micro-perforación con la laca comercial con los resultados obtenidos al usar ácido tioglicólico como potenciador de la absorción, bien sobre la uña pre-tratada (b) o directamente sobre la uña sin pre-tratar (c).

15 Los ensayos se llevaron a cabo imitando las pautas de administración de la que marca la ficha técnica de la laca comercial con Ciclopirox (*CICLOCHEM® Uñas*): 100 µl el primer día, seguidos de 50 µl cada día el resto de las administraciones hasta completar 73 días.

20 El pretratamiento con ácido tioglicólico se realiza con una concentración del 5% ya que es la concentración más comúnmente empleada (Hao, J. et al. "Chemical method to enhance transungual transport and iontophoresis efficiency". *International Journal of Pharmaceutics*, **2008**, 357(1-2), 61-69; Palliyil, B. et al. "A preformulation strategy for the selection of penetration enhancers for a transungual formulation", *AAPS PharmSciTech*, **2013**, 14, 682-691). También se han probado las concentraciones de 2,5 % y 10% pero la primera dio peores resultados y la segunda puede causar problemas de incomodidad y dolor al paciente, ya que una concentración tan elevada de ácido tioglicólico ablanda demasiado la placa ungueal (Joshi, M. et al. "Matrix based system of isotretinoin as nail lacquer to enhance transungual delivery across human nail plate" *International Journal of Pharmaceutics*, **2015**, 478(1), 268-277).

Ejemplo 1

30 Este ejemplo se refiere a la preparación de uñas micro-perforadas y del potenciador de absorción.

35 Se seleccionan 18 uñas de humano, se colocan en una placa Petri y se cubren con agua *MiliQ*. Se sella la placa con *Parafilm* y se deja reposar durante 23 horas, aproximadamente. Para realizar las perforaciones se sacan las uñas, se retira el exceso de líquido y se procede a micro-perforar con un perforador *Clearnail* manteniendo el taladro perpendicular a la uña. En cada muestra se realizan 16 perforaciones de diámetro inferior a 1 mm procurando que sean equidistantes.

Ejemplo 2

40 Aplicación de formulación comercial de Ciclopirox sobre uñas micro-perforadas.

45 Sobre las uñas micro-perforadas, según ejemplo 1, se administran 100 µl de laca comercial *CICLOCHEM® Uñas* (el primer día) seguidos de 50 µl (el resto de administraciones) hasta llegar a 73 días y se midió la cantidad (en µg) media cedida acumulada de Ciclopirox a lo largo del tiempo (en días). Los resultados se muestran en la Figura 1 y, mediante un análisis de regresión lineal, se obtienen los siguientes parámetros cinéticos:

50 Constante de cesión: $234,59 \pm 10,26$ µg/día
 Tiempo de latencia: $6,733 \pm 1,998$ días

La cantidad de media de Ciclopirox retenido en las muestras de uña al final del estudio es de $1.114,10 \pm 292,53$ µg.

Ejemplo 3

En este ejemplo se muestra el pretratamiento de uñas micro-perforadas con ácido tioglicólico.

Se prepara una disolución de ácido tioglicólico al 5% en una mezcla de agua/etanol al 80:20. Para ello, se preparan 10 ml de esta disolución añadiendo 0,5 ml de ácido tioglicólico, 7,6 ml de agua *MiliQ* (hasta enrasar a 10 ml) y 1,9 ml de etanol.

Para pre-tratar las uñas micro-perforadas con ácido tioglicólico (caso b), las uñas micro-perforadas se incuban durante 20 h, se lavan con agua y se secan con papel antes de administrar la disolución de ácido tioglicólico preparada.

Ejemplo 4

Aplicación de formulación comercial de Ciclopirox sobre uñas micro-perforadas previamente tratadas con una disolución de ácido tioglicólico al 5%.

Sobre las uñas micro-perforadas y pre-tratadas, según ejemplo 3, se administran 100 µl de laca comercial *CICLOCHEM® Uñas* (el primer día) seguidos de 50 µl (el resto de administraciones) hasta llegar a 64 días y se midió la cantidad (en µg) media cedida acumulada de Ciclopirox a lo largo del tiempo (en días). Los resultados se muestran en la Figura 1 y, mediante un análisis de regresión lineal, se obtienen los siguientes parámetros cinéticos:

Constante de cesión: $51,69 \pm 5,70$ µg/día
Tiempo de latencia: $2,30 \pm 2,41$ días

La cantidad de media de Ciclopirox retenido en las muestras de uña al final del estudio es de $2.211,82 \pm 712,92$ µg.

Ejemplo 5

Aplicación de la formulación comercial de Ciclopirox combinada con ácido tioglicólico sobre uñas micro-perforadas.

Sobre las uñas micro-perforadas, según ejemplo 1, el primer día se administran 100 µl de laca compuesta por 95 µl de laca comercial *CICLOCHEM® Uñas* y 5 µl de ácido tioglicólico; los días posteriores, hasta llegar a 73 días de estudio, se administran 50 µl de laca compuesta por 47,5 µl de laca comercial *CICLOCHEM® Uñas* y 5 µl de ácido tioglicólico. Se midió la cantidad (en µg) media cedida acumulada de Ciclopirox a lo largo del tiempo (en días). Los resultados se muestran en la Figura 1 y, mediante un análisis de regresión lineal, se obtienen los siguientes parámetros cinéticos:

Constante de cesión: $65,85 \pm 5,08$ µg/día
Tiempo de latencia: $6,708 \pm 3,681$ días

La cantidad de media de Ciclopirox retenido en las muestras de uña al final del estudio es de $3.222,25 \pm 872,29$ µg.

Ejemplo 6

En este ejemplo se comparan los resultados obtenidos en los ejemplos 2, 4 y 5 con el fin de demostrar el efecto sorprendente que resulta de combinar la micro-perforación con el ácido tioglicólico.

En relación a la difusión, la Figura 1 representa la cantidad media acumulada de Ciclopirox que se van cediendo a la uña micro-perforada a lo largo del tiempo para los tres tipos de aplicación probados: (a) Aplicación de formulación comercial de Ciclopirox sobre uñas micro-perforadas; (b) Aplicación de formulación comercial de Ciclopirox sobre uñas micro-perforadas previamente tratadas con una disolución de ácido tioglicólico al 5%; y (c) Aplicación de la formulación comercial de Ciclopirox combinada con ácido tioglicólico sobre uñas micro-perforadas. A simple vista, puede observarse que existen diferencias significativas entre el estudio de muestras tratadas solamente con la laca comercial (a) y los estudios de muestras tratadas con ácido tioglicólico, ya sea como pretratamiento (b) o incorporado a la laca comercial (c). Contrariamente a lo esperado, la absorción es significativamente más rápida sin ácido tioglicólico.

En la Figura 2 se comparan las constantes medias de cesión (y sus desviaciones estándar) obtenidas para los tres casos y se puede observar que la velocidad de cesión del principio activo es mucho mayor en el estudio donde solamente se emplea la laca comercial (a) sobre uña micro-perforada.

Finalmente, se realizan análisis de las uñas micro-perforadas para determinar la cantidad de principio activo que queda acumulado en ellas al final de los días que duran los ensayos. Los resultados se muestran en la Figura 3, donde se puede observar que las cantidades de principio activo acumuladas en el interior del tejido ungueal es significativamente superior en los casos donde se incorpora ácido tioglicólico, tanto en el caso donde se utiliza para pre-tratar la uña micro-perforada (b) como en el caso en el que se combina con la laca comercial (c). Por tanto, a pesar de que con la formulación comercial en ausencia de ácido tioglicólico la cesión transungueal es más rápida, la acumulación en el tejido es significativamente menor. Teniendo en cuenta las cantidades medias y sus correspondientes desviaciones estándar, los intervalos de los casos en los que se incorpora ácido tioglicólico (ya sea como pretratamiento o incorporándose a la laca comercial) se solapan, lo cual implica que no existen diferencias estadísticamente significativas entre estos dos casos.

Todo lo anterior indica que, al combinar micro-perforaciones con ácido tioglicólico se favorece la acumulación de Ciclopirox en la placa ungueal, sin necesariamente mejorar el paso a través de la uña (desde la capa dorsal a la capa ventral), lo cual supone una ventaja en comparación con otras estrategias actuales al evitar posibles nuevas infecciones a corto plazo.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Formulación farmacéutica para su uso como medicamento para el tratamiento de infecciones ungueales fúngicas y bacterianas caracterizada por que comprende una composición farmacéutica de Ciclopirox como principio activo y ácido tioglicólico como potenciador de la acumulación transungueal y se aplica sobre uña micro-perforada para potenciar su acumulación en el interior de la uña.
- 10 2. Formulación, según reivindicación 1, donde el compuesto potenciador está incorporado en la composición farmacéutica.
3. Kit que contiene un dispositivo micro-perforador ungueal y la formulación reivindicada, según reivindicaciones 1 y 2.

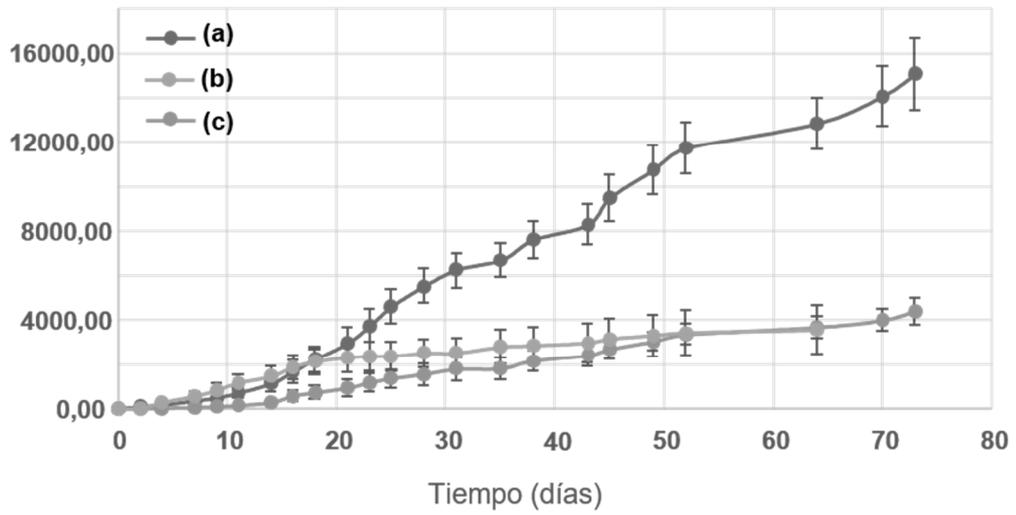


Figura 1

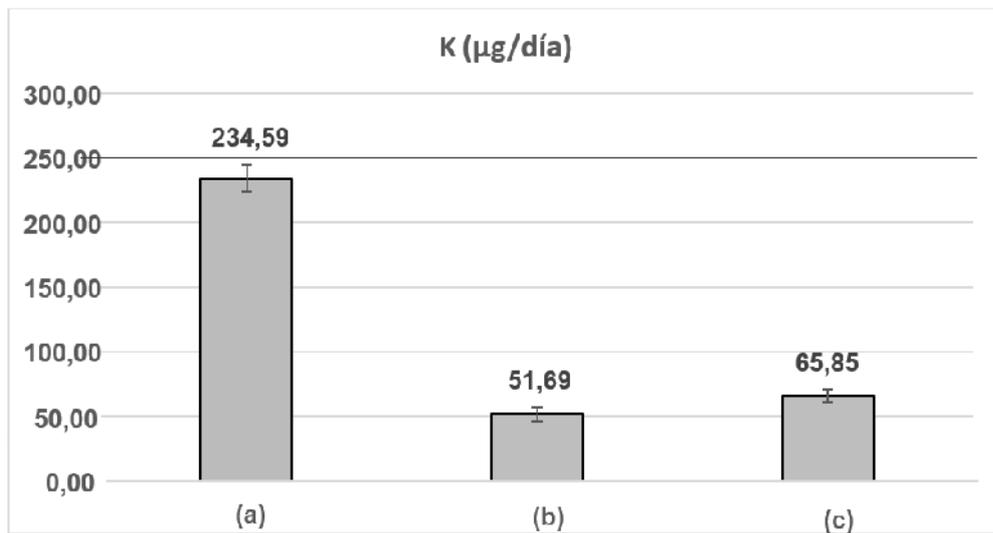


Figura 2

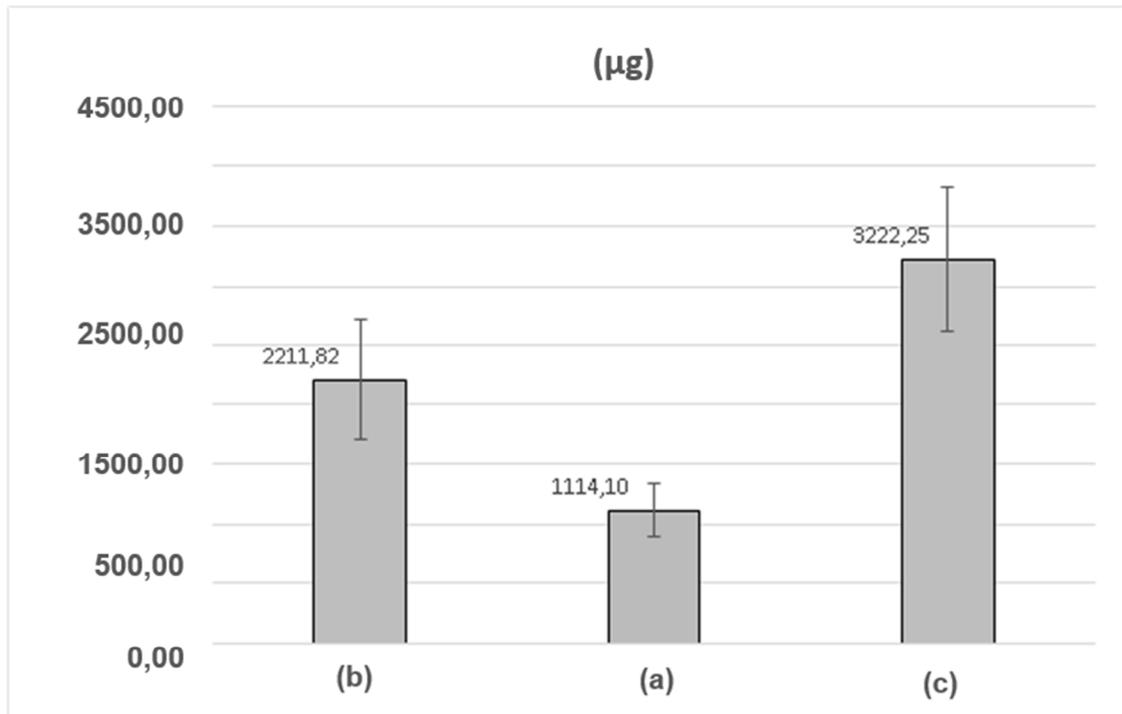


Figura 3