

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 986 383**

51 Int. Cl.:

A61K 31/765	(2006.01) A61K 31/573	(2006.01)
A61K 31/137	(2006.01) A61K 45/06	(2006.01)
A61K 31/4418	(2006.01) A61K 8/63	(2006.01)
A61P 31/10	(2006.01) A61K 8/9741	(2007.01)
A61P 33/00	(2006.01) A61K 8/36	(2006.01)
A61P 31/12	(2006.01) A61K 8/49	(2006.01)
A61F 2/00	(2006.01) A61K 8/67	(2006.01)
A61K 9/00	(2006.01) A61K 8/73	(2006.01)
A61K 31/4174	(2006.01) A61K 9/14	(2006.01)
A61K 31/5375	(2006.01) A61Q 3/00	(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **31.07.2019** **PCT/EP2019/070646**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **06.02.2020** **WO20025683**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **31.07.2019** **E 19753274 (0)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.05.2024** **EP 3829601**

54 Título: **Compuestos inyectables con efecto prolongado para su utilización como tratamiento en enfermedades de la uña**

30 Prioridad:

01.08.2018 EP 18306051
18.04.2019 EP 19305513

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
11.11.2024

73 Titular/es:

EDIX-O SARL (100.0%)
5 boulevard de la Pérusse
2320 Luxembourg, LU

72 Inventor/es:

CHERIF-CHEIKH, ROLAND;
LACOMBE, FREDERIC;
LACHAMP, LAURENCE;
CAMPRODON, XAVIER JULIA;
DOMENECH AGUERA, ALBERT y
SERRANO CARRENO, MARTA

74 Agente/Representante:

DÍAZ NUÑEZ, Joaquín

ES 2 986 383 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

Compuestos inyectables con efecto prolongado para su utilización como tratamiento en enfermedades de la uña

[0001] La presente solicitud tiene como objetos compuestos inyectables con efecto prolongado para su utilización como tratamiento en enfermedades de la uña incluida una eventual aceleración del crecimiento de la uña.

5 Estado de la técnica

[0002] Entre las diferentes enfermedades que pueden afectar a las uñas o extremidades, podemos citar las enfermedades inflamatorias tales como la psoriasis, o el liquen plano; los tumores de la uña como pueden ser los tumores glómicos, los tumores mixomatosos, los quistes cutáneos mixoides; las infecciones tales como las paroniquias, los panadizos, las micosis y otras afecciones fúngicas tales como la onicomycosis también llamada

10 micosis de las uñas o micosis ungueal, la onicoatrofia, la leuconiquia, la onicogrifosis, la coiloniquia, la melanoniquia ungueal, la hiperqueratosis subungueal, la onicorrexia, la paroniquia, las enfermedades de origen traumático químico, infeccioso, inflamatorio u otras como la alopecia, la enfermedad de Damer y otras enfermedades comunes conocidas por el especialista, no limitadas a las micosis fúngicas.

[0003] Las micosis y otras infecciones fúngicas pueden igualmente afectar a la piel, mucosas y cabello. [0004] La onicomycosis es la afección más frecuente de la uña, esta afecta a entre el 6% y 9% de la población general. Es poco frecuente en el niño y su frecuencia aumenta con la edad, afecta así a un 50% de personas de más de 70 años. Como consecuencia de su movilidad a menudo reducida y su polimedicación, las personas no son tratadas de manera adecuada hoy en día.

[0005] En Estados Unidos se estima la prevalencia en más de 35 millones de personas.

20 [0006] A nivel mundial, un 15% de la población general sufrirá al menos una micosis de la uña a lo largo de su vida.

[0007] Existen numerosos factores que aumentan la propensión a sufrir onicomycosis: una predisposición genética, microtraumatismos, enfermedades asociadas (psoriasis, diabetes, mala circulación sanguínea de los pies, inmunodepresión...), algunos tratamientos medicamentosos (inmunosupresores, quimioterapias, corticoides...), factores ligados a la edad, y sobre todo factores medioambientales (calor, humedad, transpiración importante,

25 utilización continua de zapatos cerrados, caminar descalzo en suelos públicos, entre otros).

[0008] La onicomycosis es una infección fúngica del lecho ungueal, de la matriz o de la lámina ungueal. La primera de las características clínicas de la onicomycosis es la onicolisis distal (separación de la lámina ungueal del lecho ungueal), la hiperqueratosis subungueal y una uña distrófica descolorida.

30 [0009] Los pacientes que sufren de onicomycosis están a menudo molestos por las imperfecciones de su(s) uña(s) y uno de los impactos más importantes reconocidos de la patología es el impacto social, así como la pérdida de confianza.

[0010] Los síntomas de la enfermedad son inicialmente de carácter estético con la aparición de manchas en la uña, pero si la enfermedad no es tratada, la infección puede extenderse e ir acompañada con síntomas físicos, pudiendo a veces limitar la movilidad con una dificultad para caminar (incluso una pérdida de precisión) y pueden ir asociadas a dolores. La enfermedad puede igualmente disminuir indirectamente la circulación periférica y provocar un éxtasis venoso, lo cual puede agravar los estados de patologías tales como úlceras en pacientes diabéticos.

35

[0011] Las infecciones fúngicas de la uña pueden igualmente extenderse a otras partes del cuerpo y potencialmente a otras personas.

40 [0012] En el caso de la micosis de la uña u onicomycosis, se pueden encontrar diferentes especies de hongos patógenos. Los más frecuentes y en más del 70% de los casos son Dermatofitos, más concretamente el *Trichophyton rubrum*, el *Trichophyton interdigitale* o el *Trichophyton mentagrophytes*.

[0013] El 30% restante son levaduras de tipo *Candida* de manera general la *Candida parapsilosis*, *Candida guilliermondii*, *Candida albicans*, o mohos no dermatofitos como las especies *Aspergillus* spp, *Scopulariopsis* spp, *brevicaulis* spp, *Fusarium* spp, *Acremonium* spp y *Neoscytalidium* spp.

45 [0014] Podemos citar comúnmente otros patógenos dermatofitos como el *Epidermophyton floccosum*, *Trichophyton violaceum*, *Microsporum gypsum*, *Trichophyton tonsurans*, *Trichophyton schoenleinii* o el *Trichophyton soudanense*.

[0015] Existen cinco tipos de onicomycosis recensadas y asociadas a su nivel de gravedad. La onicomycosis subungueal distal (DLSO) representa no obstante uno de los casos más importante de los registrados ya que los

pacientes tienden a consultar con retraso a su médico cuando el avance de la onicomycosis comienza a acercarse a la base de la uña poniendo en peligro la misma matriz. Hasta entonces, asociaban raramente sus modificaciones de morfología de la uña a una enfermedad de ésta.

[0016] Incluso si las patologías más corrientes son las onicomycosis, el objeto de la invención permite tratar no solo todas las micosis sino también las enfermedades de la uña (onicopatías) como las indicadas más arriba y en especial la psoriasis o las alopecias, mejorando y restableciendo las alteraciones de la morfología de la uña (onicodistrofias), ligadas o no a las patologías anteriormente citadas. El objeto de la invención puede ser igualmente tratar de manera general las enfermedades de las extremidades conocidas por los especialistas.

[0017] En los casos de dichas infecciones, los tratamientos medicamentosos actuales más comúnmente utilizados consisten en la administración diaria durante varios meses, incluso un año entero, de compuestos farmacéuticos tópicos y/o de compuestos orales para la erradicación de los hongos en el caso de dermatomycosis y la recuperación estética de las zonas afectadas.

[0018] Es probable y frecuentemente demostrado que para que el tratamiento sea definitivo o para evitar recaídas, sea necesario tratar durante más de un año. Esto no puede ni siquiera contemplarse en la práctica con los tratamientos de aplicaciones o con las tomas diarias actuales.

[0019] Los antifúngicos utilizados para tratar la micosis de las uñas pueden contener preferentemente la Nistatina, AnfotericinaB, Abafungina, Benzalconio cloruro, Caspofungina, Cetrimida, Clotrimazol, Sulfato de cobre, Haloprogina, Equinocandinas, Flucitosina, Micobactovir, Novexatina, Natamicina, Cetilpiridio cloruro, Benzilaminabutenafina, Benzoxaboroles (derivados cíclicos de ácido borónicos), Albasconazol, Arasertaconazol, Bifonazol, Butoconazol, Clotrimazol, Eberconazol, Éconazol, Eficonazol, Fenticonazol, Fluconazol, Fosravuconazol, Isoconazol, Irtemazol, Isavuconazol, Ketoconazol, Liarozol, Lianazol, Luliconazol, Miconazol, Oxadiazol, Oxiconazol, Posaconazol, Pramiconazol, Ravuconazol, Sertaconazol, Sulconazol, Terconazol, Thiazol, Thiabendazol, Thiadiazol, Thiamazol, la piroctonaolamina, climbazol, Tioconazol, Voriconazol, Amiodarona, Naftifina, Tavorola, Butenafina, Flucitosina, Griseofulvina, Caspofungina, Micafungina, Óxido nítrico, Oxicloroseno de sodio, Povidoneiodina, Thiocarbonatolnato, Sulbentina, ZyncPirithione, y más concretamente entre estos, Terbinafina, Ciclopirox, Ciclopiroxolamina, Itraconazol, Amorolfina.

[0020] Los tratamientos por vía oral pueden contener, por ejemplo, ketoconazol, fluconazol, isavuconazol, itraconazol, posaconazol o incluso voriconazol; las equinocandinas tales como la anidulafungina, caspofungina, micafungina, flucitosina, griseofulvina y la terbinafina, anfotericina B y más concretamente ketoconazol, itraconazol, terbinafina clorhidrato, fluconazol, griseofulvina, terbinafina y en caso de tratamiento de urgencia hospitalaria posaconazol o posaconazol y voriconazol. Estos antifúngicos pueden igualmente ser utilizados para la puesta en marcha de la presente invención. Sin embargo, estos antifúngicos orales van asociados a efectos sistémicos ligeros (migrañas, erupciones cutáneas, pérdida de sabor, o fotosensibilidad), o más graves como problemas cardíacos o hepáticos que limitan fuertemente sus utilidades en especial en poblaciones de pacientes muy afectados.

[0021] Las terapias tópicas con antifúngicos tales como el fluconazol, ketoconazol, miconazol, terbinafina, tolnaftato, sertaconazol, eberconazol, fenticonazol, oxiconazol, clotrimazol, bifonazol, son una alternativa para los pacientes en los que una terapia antifúngica oral está contraindicada.

[0022] Estos antifúngicos pueden igualmente ser utilizados con la presente invención.

[0023] En los tratamientos de las micosis cutáneas locales, teóricamente de acceso fácil, pero difíciles de aplicar en la mayoría de pacientes como consecuencia de su limitación física para alcanzar la zona a tratar. Podrían utilizarse formas medicamentosas como cremas, geles, pomadas, sprays, polvos, aerosoles y lociones. Los barnices que contienen uno o varios antifúngicos constituyen igualmente un tratamiento utilizado con frecuencia, aunque tengan numerosos efectos secundarios como pueden ser: irritaciones, picores, erupciones cutáneas, inflamación, dermatitis de contacto, quemaduras en la piel cercana a la zona de administración, al igual que alteraciones de la uña (decoloración de la uña, uña frágil, o rotura de uña).

[0024] Estas formas medicamentosas de aplicación tópica en la zona infectada no permiten el acceso directo a todos los hongos que a menudo se reparten en las diferentes capas de queratina de la uña y no únicamente en su superficie, ni siquiera gracias al efecto fungistático y fungicida de los agentes terapéuticos incorporados en los preparados es posible controlar la infección de forma satisfactoria. Cuando los resultados son satisfactorios (en menos del 20% de los casos), la erradicación de los hongos y el restablecimiento del aspecto morfológico de la uña son obtenidos tras periodos de tratamiento que pueden durar de varias semanas a varios meses.

[0025] La micosis de la uña, debido a su dificultad de acceso es en la actualidad una de las más difíciles a tratar. Efectivamente, los hongos pueden colonizar la uña en el comienzo de su lecho propagándose poco a poco y afectando a la estructura de queratina de la uña, imposible de tratar con un producto tópico. Incluso si la infección no puede ser

detenida a tiempo, esta puede colonizar la totalidad de la uña hasta la matriz, con consecuencias sistémicas graves para los pacientes, como en el ejemplo de pacientes diabéticos. Además, tan solo un 5% de la población de los Estados Unidos de América y un 8% de la población europea que sufren de onicomycosis la tratan. La mayor parte de la población afectada no intenta combatir esta infección lo que puede conllevar un comienzo de tratamiento tardío lo que complica todavía más la dificultad del tratamiento.

[0026] En el caso de micosis avanzadas en los que la matriz está infectada o amenazada de infección, como consecuencia de la progresión de la enfermedad, que es uno de los primeros objetivos de la invención, implica de manera general y frecuente la utilización de tratamientos orales, tratamientos tópicos y otros tratamientos de tipo LASER que no penetran de manera efectiva hasta la base de la infección, sin poder curar en esta zona específica para la renovación de la uña.

[0027] Por ello, a nivel de la uña, es difícil de acceder al hongo utilizando tratamientos clásicos de uso tópico. Por ello se han desarrollado sistemas para favorecer el tratamiento directo de la uña facilitando el paso de los agentes terapéuticos a través de la uña.

[0028] Una de las soluciones terapéuticas contempladas son los barnices terapéuticos, como en la solicitud internacional de patente WO 2010/086723. Estos contienen agentes filmógenos y disolventes que se evaporan tras la aplicación dejando el principio activo aplicado en la uña.

[0029] Por ejemplo, la solicitud internacional de patente WO 2007/147052 describe una composición que contiene principalmente terbinafina, para ser utilizada en el tratamiento de la onicomycosis mediante aplicación tópica. La composición está formada por un vector de liberación que contienen un inhibidor de cristalización no polímero, un agente filmógeno y un disolvente volátil.

[0030] La solicitud internacional de patente WO 2011/79234 describe composiciones tópicas, antifúngicas que contienen un agente antifúngico, un tensoactivo zwitteriónico o su derivado que presenta una carga, un ácido carboxílico, un alcohol de bajo peso molecular y agua.

[0031] Podemos citar el caso del barniz Penlac® de la empresa Valeant Pharmaceuticals (solución de ciclopirox al 8%) que ha sido aprobado por la Food and Drug Administration en Estados Unidos para el tratamiento tópico de las onicomycosis ligeras o moderadas.

[0032] Estos barnices deben aplicarse de manera muy regular y generalmente contienen como mucho un 10% del agente terapéutico (excepto en el producto Trosyd® de Pfizer, que puede contener un 28% de tioconazol). Estos medicamentos proponen un tratamiento local en superficie de las micosis de la uña, pero no actúan en el foco de la infección ni crean una barrera o un freno activo a su propagación. Además, la capacidad de penetración a través de la uña es muy débil y tan solo una pequeña parte de la dosis alcanza directamente la zona a tratar.

[0033] Es importante considerar el impacto medioambiental y la utilización de cantidades importantes de disolventes orgánicos. Más recientemente, con el fin de paliar este inconveniente, han aparecido nuevas composiciones filmógenas que reducen las cantidades de disolventes orgánicos; sin embargo, estas no cambian la posología ni la duración del tratamiento.

[0034] Se han llevado a cabo importantes esfuerzos en el desarrollo de sistemas que aumentan la capacidad de penetración a través de la uña de los agentes terapéuticos.

[0035] No hace mucho, inspirándose en los sistemas transdérmicos, han sido desarrolladas fórmulas que pueden ser administradas mediante iontoforesis, como las que se describen en la solicitud de patente WO2008/121709.

[0036] Para maximizar el contacto del principio activo con la infección, existen también propuestas que implican una perforación de la uña en varias zonas mediante un rayo LASER en las que se aplican las fórmulas que contienen los agentes terapéuticos.

[0037] Tales procesos han sido descritos en la solicitud de patente internacional WO 02/11764 y más recientemente en la solicitud WO2011/071137. Estos enfoques muy invasivos y dolorosos son además caros. Estos cuentan con la ventaja de ir dirigidos al foco de la infección bajo la uña pero no realizan su efecto en las posibles infecciones colaterales como consecuencia del carácter contagioso de las infecciones fúngicas.

[0038] Las onicomycosis van de manera general asociadas igualmente a las micosis de las zonas adyacentes como pueden ser los dedos de las manos, dedos de los pies, pies y manos. Además, este tipo de administración, como consecuencia del tamaño de los orificios realizados en la uña, permite únicamente aportar una cantidad infinitesimal de principio activo que no presenta un efecto retardado lo suficientemente eficaz para tratar la uña durante varias semanas o meses sin renovación del producto.

[0039] A nivel de la matriz, no es posible contemplar un tratamiento tópico satisfactorio que actúe de manera eficaz en profundidad sobre los tejidos vivos. Cuando la infección está presente en esta zona, la matriz continúa produciendo una uña enferma, infectada. En estos casos avanzados de micosis, a pesar de los efectos secundarios, es necesario pensar en la utilización de medicamentos orales que pueden combinarse con las formas tópicas.

5 [0040] Tal y como se indica más arriba, como consecuencia de las limitaciones derivadas de la falta de accesibilidad, eficacia, frecuencia y duración del tratamiento, los médicos no cuentan en la actualidad con otras opciones, recurriendo a alternativas de tratamiento sistémico por vía oral.

10 [0041] Estas formas orales en forma de comprimidos son generalmente administradas en dosis diarias elevadas, durante 3 meses como máximo, solas o acompañadas con formas tópicas que contienen agentes antifúngicos aplicados diariamente y que obligan a un control frecuente de los pacientes.

[0042] Estos tratamientos orales conllevan una fuerte exposición de cualquier organismo durante mucho tiempo y presentan el inconveniente de provocar importantes efectos secundarios, especialmente de toxicidad hepática, limitando su utilización rutinaria en los casos más avanzados de la enfermedad.

15 [0043] En cualquier caso, sea cual sea el tratamiento, es necesario esperar al crecimiento completo de la uña (6 meses para la mano y 12 meses en los pies) para poder obtener una remisión total; ello impone una disciplina extrema de seguimiento cotidiano durante el tiempo que dura el tratamiento. Por remisión, se entiende la ausencia de infección y el retorno de una apariencia estética normal, criterio necesario de la remisión según los especialistas.

20 [0044] Así pues, en la actualidad no existen medicamentos fáciles de utilizar para tratar la onicomycosis o las enfermedades de la uña. Los tratamientos actuales no permiten, de manera general obtener la curación, pues dependen del respeto estricto del tratamiento cotidiano durante un año o de la limitación de los tratamientos con riesgo de efectos secundarios, y a menudo de la aptitud del paciente.

[0045] Los pacientes dejan de tomar, por decisión suya el tratamiento, en el momento en que el aspecto estético invalidante parece haber desaparecido, en estos casos, quedan colonias de hongos que se reproducen todavía de forma más rápida y que generan el retorno de la infección (ausencia de cura micológica).

25 [0046] Tal y como se indica más arriba, una de las razones del fracaso de los tratamientos es la falta de observancia y de cumplimiento, es decir el no seguimiento de las prescripciones de su médico en estos tratamientos medicamentosos ni las reglas de higiene y dietética que van asociadas. Los tratamientos son exigentes y a veces complejos. Por ello, por ejemplo, es muy complicado para los pacientes de avanzada edad y con movilidad reducida la utilización diaria de formas tópicas difíciles de aplicar en las uñas de los pies infectadas que requieren una aptitud física concreta.

30 [0047] La observancia es un elemento clave del éxito de cualquier terapia medicamentosa y de manera especial en estos tratamientos en los que es importante tener de manera permanente productos antifúngicos en las zonas infectadas.

[0048] Dicha falta de observancia está reconocida como una de las causas principales del fracaso de los tratamientos.

35 [0049] Otra razón de estos fracasos está relacionada con la limitación en el tiempo de las formas orales, únicas en poder garantizar la ausencia de infección en el nacimiento de la uña a nivel de la matriz. Además, las formas orales son los únicos tratamientos sistémicos en las dermatofitosis u otras infecciones cutáneas, del cabello o de las uñas. Igualmente, los antifúngicos sistémicos son utilizados cuando el germen causante - un hongo microscópico - se muestra resistente o cuando no es posible un tratamiento local. No obstante estos tratamientos son únicamente

40 [0050] En tratamiento hospitalario de urgencia y frente a infecciones fúngicas graves como la Aspergilosis, o las candidosis cutáneo mucosales y en las micosis en pacientes inmunodeprimidos, el personal sanitario dispone de tratamientos antifúngicos inyectables por vía intravenosa. Para que sirva como ejemplo, existen soluciones intravenosas de anfotericina B, fluconazol, voriconazol, itraconazol o posaconazol.

45 [0051] Hoy en día existen ya tratamientos conocidos inyectables en la zona de la extremidad de los dedos y alrededor de la uña. En el tratamiento de la psoriasis, por ejemplo, pueden utilizarse inyecciones de glucocorticoides antiinflamatorios en las lesiones. Por ejemplo, durante la administración de triamcinolona en el pliegue ungüeal proximal, a lo largo del pliegue lateral y en cada lado, en la matriz o en el lecho de la uña, esta administración implica anestésicos locales pues estas zonas son conocidas por su sensibilidad. Este tipo de tratamiento produce a menudo

50 efectos secundarios tales como la atrofia de la uña o hemorragias subungueales.

[0052] Han sido depositadas solicitudes de patente que van dirigidas a tratar las enfermedades de la uña, especialmente la onicomycosis, con ayuda de sistemas biodegradables de liberación de medicamentos formulados para ser implantados en la uña y tejidos que la rodean para tratar diversos estados patológicos de la uña.

5 [0053] Un sistema de este tipo esta descrito en la solicitud WO2006/086888 (equivalente a la solicitud americana US2008/0299165).

[0054] Los sistemas que contienen composiciones que pueden ser igualmente formuladas en forma de sólidos, más concretamente en el caso de solicitudes internacionales posteriores WO 2007/139804 y WO 2011/086723.

10 [0055] Pese a ello, la implantación de una formulación solidificable o sólida bajo la uña o en los tejidos de alrededor en caso de enfermedad y más concretamente en caso de onicomycosis, presenta numerosos inconvenientes y puede ser muy dolorosa.

[0056] Así es, no existe espacio suficiente en estas zonas concretas para administrar un compuesto que tenga un volumen suficiente para un tratamiento de varios meses. Tampoco es aconsejable realizar un gesto invasivo, que va a causar un traumatismo, inyectando en la zona enferma o infectada o en las zonas cercanas, favoreciendo la difusión de la infección.

15 [0057] Son zonas especialmente inervadas y vascularizadas o muy cercanas a una articulación, en las que la inserción de una aguja y la administración de una forma solidificable o sólida causan problemas de lesión por traumatismo así como de cicatrización, pudiendo incluso originar otras patologías asociadas como puede ser la artrosis, no siendo además favorables para la curación del tejido infectado, objetivo del tratamiento.

20 [0058] Tampoco es posible multiplicar el número de formas solidificables o sólidas inyectadas en estas zonas ni tampoco repetir cómodamente estas inyecciones.

[0059] En efecto, en presencia de patologías combinadas, para el tratamiento de éstas es frecuentemente necesaria la utilización de diferentes principios activos y el espacio reducido que se encuentra bajo la uña o en los tejidos cercanos no permite la inyección de estos tratamientos que combinan principios activos en cantidades suficientes.

25 [0060] Así pues, en la actualidad se sabe que una de las razones adicionales de los tratamientos de las enfermedades de la uña es que son a menudo causadas por diferentes tipos de patógenos que presentan frecuentemente consecuencias asociadas como inflamaciones u otras enfermedades.

30 [0061] Como ejemplo no limitativo, algunos hongos son a menudo resistentes a la terbinafina y otros al ciclopirox. Además, como ya indiqué más arriba, para tratar al paciente no existen en la actualidad medios simultáneos y específicos para combatir estas micosis sin exponer al organismo a dosis elevadas de principios activos terapéuticos que presentan cierta toxicidad.

[0062] Otro inconveniente de las soluciones propuestas en estas solicitudes de patente es que no van dirigidas a la zona profunda de la matriz de la uña, la cual es el objetivo prioritario de los tratamientos aportados internamente, tanto inyectables como orales.

[0063] A esta zona profunda tampoco van dirigidos los tratamientos aportados externamente como tópicos o barnices.

35 [0064] Por todas estas razones que citamos, actualmente una gran parte de la población que sufre enfermedades de las uñas no dispone de ningún tratamiento.

[0065] Resumiendo, esto demuestra que los problemas terapéuticos asociados al tratamiento de las enfermedades de la uña y más concretamente a la onicomycosis, como son el incumplimiento, la carencia de eficacia, la duración y la frecuencia de tratamiento no han encontrado soluciones satisfactorias a día de hoy.

40 Resumen de la invención

45 [0066] La presente invención tiene como objeto la realización de un compuesto para su utilización en el tratamiento de las enfermedades de la uña y se caracteriza por uno o varios polímeros sólidos biodegradables de liberación prolongada, y eventualmente uno o varios principios activos, que se presenta en forma de un dispositivo destinado a ser administrado por vía subcutánea a una distancia superior a 1 cm del borde de la uña preferentemente en el extremo proximal del dedo a excepción de la última falange y fuera de una zona articular, preferentemente en la penúltima falange alejada del tendón y de sus zonas de inserción ósea.

[0067] La presente invención tiene como objeto la realización de un compuesto para su utilización en el tratamiento de las enfermedades de la uña y se caracteriza por uno o varios polímeros sólidos biodegradables de liberación prolongada, y eventualmente uno o varios principios activos, que se presenta en forma de un dispositivo destinado a

ser administrado por vía subcutánea a una distancia superior a 1 cm del borde de la uña preferentemente en el lado de su extremo proximal del dedo a excepción de la última falange y fuera de una zona articular, preferentemente en la penúltima falange alejada del tendón y de sus zonas de inserción ósea.

5 [0068] Los compuestos descritos más arriba pueden ser administrados por vía subcutánea a una distancia superior a 1 cm del borde de la uña en su extremo proximal más cercano del dedo a excepción de la última falange.

[0069] De preferencia, los compuestos pueden ser administrados por vía subcutánea a una distancia superior a 1 cm del borde de la uña en su extremo proximal más cercano del dedo a excepción de la última falange.

Breve descripción de imágenes

[0070]

10 Imagen 1: Gráfica de liberación In Vitro: Comparación entre los diferentes compuestos preparados según el Ejemplo 1.

Imagen 2: Gráfica de liberación In Vitro: Comparación entre los diferentes compuestos preparados según el Ejemplo 18.

Imagen 3: Gráfica de liberación In Vitro de los compuestos según el Ejemplo 2 y el Ejemplo 6.

15 Imagen 4: Gráfica de liberación In Vitro de los compuestos según el Ejemplo 16.

Imagen 5: Foto de la aureola de una placa de agar tras implantación de un compuesto según el Ejemplo 1 (1) en gérmenes de cepas de *Candida* Parapsilosis incubadas a 35°C

Imagen 6: Foto de la aureola de una placa de agar tras implantación de un compuesto según el Ejemplo 2 en gérmenes de cepas de *Candida* Parapsilosis incubadas a 35°C

20 Imagen 7: Foto de la aureola de una placa de agar tras implantación de un compuesto según el Ejemplo 19 en gérmenes de cepas de *Trichophyton Rubrum* incubadas a 35°C

Imagen 8: curva de actividad de la aureola de inhibición de un implante según el Ejemplo 1 (3) en gérmenes de cepas de *Trichophyton Rubrum* incubadas durante 75 días a 35°C

25 Imagen 9: curva de actividad de la aureola de inhibición de un implante según el Ejemplo 2 en gérmenes de cepas de *Candida* Parapsilosis incubadas durante 168 días a 35°C

Imagen 10a: curva de actividad de la aureola de inhibición de un implante según el Ejemplo 19 en gérmenes de cepas de *Candida* Parapsilosis incubadas durante 115 días a 35°C

Imagen 10b: curva de actividad de la aureola de inhibición de un implante según el Ejemplo 19 en gérmenes de cepas de *Trichophyton Rubrum* incubadas durante 135 días a 35°C

30 Imagen 11: foto de un implante de compuesto descrito en el ejemplo 18 (3) tras 84 días de implantación In Vivo.

Imagen 12: cantidad de principio activo liberado en función del tiempo de un dispositivo según el Ejemplo 1 (4)

Imagen 13: curva de remanencia en función del tiempo de un dispositivo según el Ejemplo 18 (3)

35 Imagen 14: Imagen 12: curva de remanencia en función del tiempo de un dispositivo según el Ejemplo 25

Imagen 15: Gráfica de liberación In Vitro de los compuestos según el Ejemplo 26.

Imagen 16: Gráfica de liberación In Vitro de los compuestos según el Ejemplo 27.

Imagen 17a: Foto de un implante obtenido según el Ejemplo 1 (4) - vista de perfil

Imagen 17b: Foto de un implante obtenido según el Ejemplo 1 (4) - vista de corte

40 Imagen 18: Foto de un implante obtenido según el Ejemplo 7 vista de perfil

Imagen 19: Foto de un implante obtenido según el Ejemplo 8 vista de perfil

Imagen 20: Foto de un implante obtenido según el Ejemplo 16 vista de perfil

Imagen 21: Foto de un implante obtenido según el Ejemplo 18 (3) - vista de perfil

Imagen 22: Foto de un implante obtenido según el Ejemplo 26 - vista de perfil

Imagen 23: Foto de un implante obtenido según el Ejemplo 27- vista de perfil

Imagen 24: Vista lateral esquemática de una de las zonas preferidas de implantación

5 Descripción detallada de la invención

[0071] Cuando hablamos de borde de la uña en su extremo proximal, hablamos de la zona proximal de la uña cercana a la matriz y a la lúnula limitada por la cutícula.

10 [0072] Cuando hablamos de zona a tratar, hablamos de la zona mínima de una extremidad, por ejemplo, la uña de un dedo o de un dedo del pie que puede ampliarse a más de una extremidad, de una uña, dedo o dedo de pie, hasta poder tocar todas las extremidades, uñas, dedos y dedos del pie de un paciente.

[0073] La administración o re-administraciones serán realizadas preferentemente en las caras latero-superiores dorsales de una parte y otra del tendón extensor y por encima de los paquetes vasculonerviosos de dichas zonas.

15 [0074] La presente invención tiene como objeto la realización de un compuesto para su utilización en el tratamiento de las enfermedades de la uña y se caracteriza por uno o varios polímeros sólidos biodegradables de liberación prolongada, y eventualmente uno o varios principios activos, que se presenta en forma de un dispositivo destinado a ser administrado por vía subcutánea a una distancia superior a 1 cm del borde de la uña preferentemente en el extremo proximal del dedo a excepción de la última falange.

20 [0075] La zona de administración de los compuestos, según la invención, se sitúa preferentemente en la penúltima falange, fuera de una zona articular, y se recomienda que la zona de administración esté alejada del tendón, así como de sus zonas de inserción ósea.

25 [0076] Los polímeros o copolímeros sólidos biocompatibles que pueden ser utilizados pueden ser seleccionados entre los polímeros del ácido láctico (PLA) del ácido glicólico, los copolímeros del ácido láctico-ácido glicólico (PLGA), los Policarbonatos (PCL), los copolímeros del ácido láctico y de caprolactona, el poliglicólido-co-láctido-co-caprolactona (PLGC), los Polianhídridos, el copolímero entre el 1,3-bis (carboxifenoxipropano) (PCPP) con ácido sebático (SA), los polietileno glicoles, los poliortoésteres, los policarbonatos, los poliuretanos, los poliacetales, los policianocrilatos, los polifosfoésteres, los poli(oxietileno), los poli(oxipropileno), los polidioxanos, o polidioxanones, los polímeros de aminoácidos, como las poliargininas y los copolímeros y mezclas de estos polímeros.

[0077] Los polímeros o copolímeros biocompatibles preferidos son los polímeros biodegradables, principalmente los polímeros del ácido láctico (PLA), los polímeros del ácido glicólico y del ácido láctico-ácido glicólico (PLGA).

30 [0078] La biodegradación de los polímeros sólidos biodegradables contiene preferencialmente ácido láctico y/o glicólico libera ácido láctico y/o glicólico, ácidos que generan potencialmente un entorno ácido que puede ser propicio para el tratamiento de las enfermedades de la uña.

[0079] Los compuestos puede igualmente contener otros excipientes inyectables como por ejemplo pueden ser aminoácidos como la histidina, lisina, arginina esta última de manera preferente.

35 [0080] En otras palabras, el primer objetivo de la presente invención es la realización de un compuesto sólido que contenga uno o varios polímeros biodegradables de liberación prolongada, acompañado puntualmente con otros excipientes inyectables y uno o varios principios activos para su utilización en el tratamiento de las enfermedades de la uña mediante administración por vía subcutánea a una distancia superior a 1 cm del borde de la uña en el extremo proximal del dedo a excepción de la última falange.

40 [0081] El primer objetivo de la presente invención es la realización de un compuesto sólido que contenga uno o varios polímeros biodegradables de liberación prolongada, acompañado puntualmente con otros excipientes inyectables y uno o varios principios activos para su utilización en el tratamiento de las enfermedades de la uña mediante administración por vía subcutánea a una distancia superior a 1 cm del borde de la uña en el extremo proximal del dedo a excepción de la última falange.

45 [0082] El objetivo de la presente invención es facilitar un tratamiento de las enfermedades de la uña y especialmente un tratamiento de las micosis locales. Más concretamente, se trata de proponer un tratamiento loco-regional, interno, parenteral, es decir inyectable con efecto prolongado para las enfermedades de la uña.

[0083] De manera más específica, la presente invención puede consistir en nuevas utilizaciones loco-regionales de nuevas formas farmacéuticas retardadas o de envíos prolongados en altas concentraciones de principios activos pero

que a escala diaria representa dosis bajas de agentes antifúngicos en comparación con las dosis aportadas por vía sistémica general o por las formas tópicas de utilización loco-regional.

[0084] La presente invención permite más concretamente curar las infecciones provocadas por hongos especialmente gracias a la administración mediante inyección interna subcutánea a 1 cm de la uña infectada y fuera de la última falange que la contiene o mediante inserción externa entre la placa y el lecho de la uña, de agentes antifúngicos según una posología sorprendente y diferente de la posología habitual, a dosis muy bajas y frecuencias muy reducidas, con una eficacia superior.

[0085] Además, de manera sorprendente, los inventores de la presente solicitud han descubierto igualmente que la invención consistente en inyectar, por vía subcutánea, uno o varios implantes fuera de la zona de la uña que sufre la onicomycosis en una zona cercana a ésta, permitiendo un tratamiento eficaz de la enfermedad de la uña y más concretamente de la onicomycosis sin que sea necesario administrar dosis elevadas de antifúngicos utilizados de manera clásica en este tipo de tratamiento, e incluso en ausencia total de principios activos como pueden ser los antifúngicos.

[0086] En función del tipo de enfermedad de la uña, uno o varios de estos implantes, que no contienen principio activo como los que contienen las composiciones habituales, según la invención, pueden ser administrados a menos de 1 cm de la uña infectada fuera de la falange que la contiene permitiendo el tratamiento de la enfermedad de la uña, especialmente de la onicomycosis, así como de las alteraciones de la morfología de la uña u onicodistrofia.

[0087] De este modo no es necesario, pero si posible, asociar este tipo de dispositivo médico en forma de implantes sin contenido activo, a uno o varios antifúngicos creando compuestos que pueden ser administrados cerca de la uña enferma, según la invención, o de manera sistémica.

[0088] No obstante podremos incorporar una dosis total muy baja de una o varias moléculas, en comparación con las dosis necesarias en estos tratamientos, para así evitar la contaminación de dichos dispositivos médicos implantados, así como la propagación de la micosis. Estas dosis extremadamente bajas de liberación controlada permitirán igualmente proteger la matriz cuando la infección de la uña progresa amenazándola.

[0089] Sin que esta tentativa de explicación del mecanismo mediante el cual los dispositivos constituyen composiciones, según la invención, sin contener principio activo o con muy poco pudiendo curar una onicomycosis puedan constituir cualquier limitación, podemos suponer que la implantación de este tipo de dispositivo puede conllevar un proceso inflamatorio y/o una reacción micromecánica a un cuerpo desconocido obteniendo como respuesta una movilización de los factores biológicos habituales que va a regenerar la zona de implantación así como los tejidos cercanos.

[0090] Estos procesos (como pueden ser la vasodilatación o la presencia de macrófagos) pueden igualmente ser activados por un entorno ácido asociado a los procesos de eliminación del o de los dispositivos implantados biodegradables y lentamente reabsorbibles constituidos por ejemplo, de polímeros biodegradables formados por ácido láctico y/o por ácido glicólico, más comúnmente conocidos como PLA o PLGA, lo cual podrá tener como resultado la movilización de materias naturales defensivas y la eliminación y/o cicatrización del organismo, ambas susceptibles de provocar la curación de la uña próxima infectada.

[0091] Asimismo, el dispositivo implantable bioreabsorbible crea, gracias a este micro-entorno localizado cercano a la zona a tratar, una barrera que impide igualmente el desarrollo de la infección, contaminación o recaída mediante este efecto micromecánico de barrera física que impide la propagación de la enfermedad fuera de la zona infectada creando una protección.

[0092] Los inventores de la presente solicitud han descubierto igualmente qué de manera sorprendente y ventajosa, las enfermedades de la uña y en especial la onicomycosis, pueden ser favorablemente tratadas mediante la implantación bajo la piel de una fórmula retardada sólida, sin ser implantada bajo la uña o en los tejidos cercanos, sino a cierta distancia de la uña enferma en zonas que permiten este tipo de inyección, más fáciles, cómodas y no patógenas.

[0093] La invención es además la única solución que permite administrar mediante inyección o implante, es decir pasando bajo la piel, en los tejidos vascularizados e innervados, dosis de principios activos compatibles con las necesidades de estos tratamientos prolongados. Es igualmente la única solución que permite el acceso a la zona profunda de la matriz de la uña mediante difusión del tratamiento en el trayecto de los vasos garantizando así su alimentación y su crecimiento.

[0094] De esta manera la invención ofrece la posibilidad de ser utilizada en co-tratamiento asociada a otras terapias que difícilmente pueden alcanzar esta zona profunda de la matriz.

[0095] De manera sorprendente e inesperada, la invención ofrece la posibilidad de una única administración liberando dosis de activos compatibles con las necesidades del tratamiento con una cantidad inicial de comienzo del tratamiento, a título de ejemplo no limitativo pudiendo según los pacientes, corresponder a dosis muy bajas inferiores al 10% de la dosis total administrada la primera semana que sigue a la administración seguida por periodos de liberación a niveles más bajos o superiores en función del estado de la enfermedad y de su velocidad de progresión. Así, es posible según la invención, cubrir diferentes regímenes de liberación en función de las necesidades de los pacientes.

[0096] Mediante el tratamiento propuesto por la presente solicitud, incluimos la prevención, protección, control, tratamiento o atenuación de una enfermedad. Incluimos igualmente el tratamiento de fondo, en el nacimiento o en la raíz profunda de la uña constituido por la matriz, la disminución del riesgo de recaída, la disminución del ritmo de propagación, la detención de la extensión de la enfermedad, así como el hecho de calmar el dolor. Así pues, la presente invención ofrece la posibilidad única de proteger la matriz de la uña con la característica del tratamiento asociado o no, erradicando la posible infección que hubiera podido instalarse, siendo de gran importancia para la población, población ya siendo tratada de forma oral o tópica, población con alto riesgo de infección o de recaída por sus condiciones patológicas o población con alto riesgo por sus actividades cotidianas deportivas o que sufren distorsiones morfológicas de las uñas no micológicas.

[0097] El tratamiento de las enfermedades de la uña conlleva generalmente la aceleración del crecimiento de la uña sana especialmente en casos de onicomicosis, o la restauración de este crecimiento en el caso en que la enfermedad de la uña, especialmente en la onicomicosis ha interrumpido o casi interrumpido dicho crecimiento. El restablecimiento de una uña estéticamente y morfológicamente sana es además uno de los dos criterios clínicos obligatorios establecidos por el especialista para constatar tanto una curación como la ausencia de contaminación micológica ambas incluidas en las recomendaciones reglamentarias internacionales.

[0098] Efectivamente, uno de los problemas más importantes en la eficacia de los tratamientos en las enfermedades de la uña está relacionado con la lentitud del crecimiento de las uñas, todavía más lento en el caso de uñas «enfermas».

[0099] La invención según la presente solicitud se distingue por dos características esenciales:

Por un lado:

- ésta no contiene ningún principio activo, y en el caso del tratamiento de la onicomicosis, no contiene antifúngico,

- ésta contiene únicamente una dosis muy baja de principio activo, antifúngico, dosis únicamente destinada a evitar la contaminación de dichos compuestos implantados o a proteger la matriz de la uña o a evitar la propagación de la micosis, por ejemplo, inferior al 50%, de preferencia inferior al 20%, de preferencia inferior al 5%, más preferentemente inferior al 2% y todavía más preferentemente inferior al 1%.

- ésta contiene una dosis netamente inferior a la dosis utilizada habitualmente para el tratamiento, en especial para el tratamiento de la onicomicosis con antifúngicos, por ejemplo, inferior a 50 mg por zona a tratar. Por otro lado, la presente invención permite curar las afecciones causadas por hongos gracias a la administración a al menos 1 cm de la uña infectada.

[0100] Los agentes antifúngicos tal y como son presentados son utilizados según una posología inesperada y diferente de las posologías habituales, más concretamente a dosis muy bajas y con una eficacia superior.

[0101] En el caso de la terbinafina por ejemplo, la posología prescrita para las formas orales en el tratamiento de las enfermedades de la uña es en general de 250 mg al día, durante 6 y 12 semanas según la zona infectada, representando una dosis total de 21 g de principio activo durante 12 semanas, para obtener resultados de tan solo un 38% de curación total durante los estudios clínicos.

[0102] Con los mismos principios activos, los compuestos según la invención, permiten tratamientos prolongados de 48 semanas y más, con dosis totales de terbinafina inferiores a 2g, es decir 10 veces inferiores de preferencia inferiores a 200mg es decir 100 veces inferiores, más ventajosamente inferiores a 60 mg es decir 350 veces inferiores, todavía más ventajosamente inferiores a 20mg al año es decir 1000 veces inferiores, y todavía más ventajosamente si cabe inferiores a 5mg al año es decir 4000 veces más bajas que las de los tratamientos orales actuales.

[0103] Algunos activos como el itraconazol pueden ser recetados durante 48 semanas a razón de 200mg diarios para obtener resultados que no sobrepasan el 15% de los pacientes completamente curados con 67g de principio activo administrado sistemáticamente.

[0104] En cualquiera de los casos previamente citados las dosis administradas con los compuestos, según la invención, pueden añadirse o combinarse a dichos tratamientos para mejorar los porcentajes de curación.

[0105] La presente solicitud describe igualmente el tratamiento de las enfermedades de la uña mediante compuestos que contienen uno o varios principios activos para el tratamiento de enfermedades de las extremidades, y que estos compuestos, según la invención, contienen diferentes principios activos que pueden ser administrados de manera alterna en el tiempo y con la frecuencia más adaptada. Para que sirva de ejemplo, será posible administrar durante un primer periodo de tratamiento un compuesto que contiene un principio activo como la terbinafina, seguido por un segundo periodo de tratamiento en el que el paciente recibirá un compuesto que contiene un segundo principio activo, como el ciclopirox, que podrá ir seguido a su vez por un tercer periodo de tratamiento en el que al paciente podrá serle readministrada de nuevo una dosis del primer principio activo, o un compuesto que contenga un tercer principio activo como la ciclopiroxolamina o el itraconazol, y ello hasta la completa curación. Existe igualmente la posibilidad de administrar compuestos que contienen varios principios activos a la vez, y alternarlos con periodos de tratamiento con compuestos que contienen un único principio activo diferente.

[0106] Incluso, es igualmente posible administrar uno o varios implantes a la vez, conteniendo cada uno de ellos un principio activo (o más) diferente, y seguidamente alternar uno o varios implantes a la vez conteniendo cada uno de ellos un principio activo (o más), que pueden ser o no, diferentes de los primeros principios activos implantados.

[0107] Por otro lado, los compuestos son administrados, no de forma sistemática bajo la uña o en los tejidos inmediatamente cercanos, sino a una distancia superior a 1 cm del borde de la uña en el extremo proximal y preferentemente fuera de la última falange o de una zona articular, preferentemente en la penúltima falange. Las dosis difundidas de excipientes y de principios activos son proporcionales al tamaño total de las fórmulas sólidas inyectadas.

[0108] Estas nuevas zonas de administración permiten difundir dosis diarias más elevadas que aquellas compatibles con el protocolo anterior a partir de fórmulas con mayor volumen, más fáciles, cómodas y menos dolorosas que las realizadas muy cerca o en la misma zona traumática que son especialmente sensibles en la uña.

[0109] Por ejemplo podremos inyectar una o varias fórmulas sólidas con un diámetro superior a 0.5mm y de longitud superior a 1cm. Tales fórmulas sólidas necesitan, para ser administradas bajo la uña o en los tejidos cercanos, una aguja con un diámetro superior a 0,90 mm. Se entiende lógicamente que la aguja sería incompatible con las inyecciones en estas zonas demasiado pequeñas, y sería extremadamente doloroso para el paciente.

[0110] Así pues es fácil constatar que las formas y tamaños contemplados en los compuestos, según la invención, no serían en ningún caso compatibles con las zonas de administración en los enfoques de tratamiento propuestos por el protocolo anterior.

[0111] La presente invención tiene, así como objeto los compuestos para ser utilizados en el tratamiento de enfermedades y/o alteraciones de la morfología de la uña y en lo relativo a que dichos compuestos incluyen uno o varios principios activos. De manera más concreta, la presente invención concierne a una compuesto que incluye uno o varios principios activos:

- Los antiinfecciosos elegidos, y entre ellos:

los agentes antifúngicos,

los antibióticos

y los antiparasitarios

- Los antiinflamatorios elegidos, y entre ellos

los antiinflamatorios esteroideos

los antiinflamatorios no esteroideos y

los inhibidores de JanusKinase (JAK),

- Las ciclosporinas,

- la vitamina D o derivados de la vitamina D,

- Los inmunosupresores,

- Los aminoácidos, de preferencia la Arginina,

- Los principios activos elegidos que aceleran el crecimiento de la uña:

las prostaglandinas

el Chitosan, el hidroxipropilchitosan

El ácido valpróico

- 5 El Equisetum arvense (cola de caballo), el Ácido hialurónico, la Biotina, la Hormona de crecimiento (GH), el Minoxidil, la Finasterida.

- Los principios activos elegidos que favorecen la circulación sanguínea son:

los vasodilatadores y

los antiagregantes plaquetarios,

- 10 - Los anestésicos locales para su utilización en el tratamiento de las enfermedades de la uña mediante administración por vía subcutánea a una distancia superior a 1 cm del borde de la uña en su extremo proximal más cercano del dedo a excepción de la última falange.

[0112] La presente invención se trata de un compuesto para ser utilizado tal y como se describe más arriba y que contiene preferentemente uno o varios principios activos elegidos, entre estos:

- 15 [0019] Los antifúngicos, entre ellos: la Nistatina, Anfotericina B, Abafungina, Benzalconio cloruro, Caspofungina, Cetrimida, Clioquinol, Sulfato de cobre, Haloprogina, Equinocandinas, Flucitosina, Micobactovir, Novexatina, Natamicina, Cetilpiridio cloruro, Benzilaminabutenafina, Benzoxaboroles (derivados cíclicos de los ácidos borónicos), Albaconazol, Arasertaconazol, Bifonazol, Butoconazol, Clotrimazol, Eberconazol, Éconazol, Eficonazol, Fenticonazol, Fluconazol, Fosravuconazol, Isoconazol, Irtemazol, Isavuconazol, Ketoconazol, Liarozol, Lianozol, Luliconazol, Miconazol, Oxadiazol, Oxiconazol, Posaconazol, Pramiconazol, Ravuconazol, Sertaconazol, Sulconazol, Terconazol, Thiazol, Thiabendazol, Thiadiazol, Thiamazol, la piroctonaolamina, climbazol, Tioconazol, Voriconazol, Amiodarona, Naftifina, Tavaborola, Butenafina, Flucitosina, Griseofulvina, Caspofungina, Micafungina, Óxido nítrico, Oxicloroseno de sodio, Povidoneiodina, Thiocarbonatotolnafato, Sulbentina, ZyncPirithione, y de manera especial entre estos, Terbinafina, Ciclopirox, Ciclopiroxolamina, Itraconazol, Amorolfina.

- 25 [0113] Preferentemente, los antifúngicos elegidos son: la terbinafina puntualmente en forma de clorhidrato, el ciclopirox, el ciclopiroxolamina, la amorolfina y el Miconazol. Especialmente para el tratamiento de infecciones por pseudomas, los compuestos, según la invención, pueden contener un antibiótico, de preferencia las Fluoroquinolas y tetraciclina.

- 30 [0114] Los compuestos pueden igualmente contener antiparasitarios como la Emamectina, Selamectina, Imidacloprid, moxidectin, Milbemicinaoxima, Lufenuron, Fumagillin, los Antiamibianos: Rifampicin, Anfotericina B; los Antihelmínticos: Fenbendazol, Triclabendazol, Flubendazol, Abamectin, Suramin, Levamisol, Niclosamida, Nitazoxanida, Oxiclozanida, los derivados del Aminoacetonitrilo, Espiroindolonas, sulfato de Pelletierina y Artemisinina.

- para el tratamiento de las micosis y en especial de la onicomycosis, puede ser ventajoso administrar, utilizando los compuestos de la invención, un antiinflamatorio al mismo tiempo que uno o varios productos antifúngicos como los mencionados más arriba.

- 35 [0115] Los antiinflamatorios esteroideos que pueden ser administrados al mismo tiempo que los antifúngicos pueden ser elegidos entre los siguientes: Hidrocortisona, Metilprednisolona, Prednisolona, Prednisona, Amcinonida, Budesonida, Desonida, Fluocinolonaacetónida, Fluocinonida, Halcinonida, Beclometasona, Betametasona, Fluocortolona, Halometasona, Mometasona, Alclometasona dipropionato, Betametasona dipropionato valerato, 40 Clobetasol propionato butirato, Fluprednidenol acetato, Mometasona furoato, Ciclesonida, Cortisona acetato, Hidrocortisona en forma de aceponato, acetato, buteprato, butyrato y valerato, Prednicarbato, y Tixocortolpivalato, preferentemente, la Dexametasona o la Triamcinolona.

- 45 [0116] Los antiinflamatorios no esteroideos que pueden ser administrados al mismo tiempo que los antifúngicos pueden ser elegidos entre los siguientes: El Ácido Acetilsalicílico y la Acetilcisteína de lisina, el Salicilato de metilo, el Diflunisal, los Arilalcanoides, Los Profenos, los derivados Indólicos, los Oxicams, los CINODs, los Sulfonanilidas, el grupo de los Coxibs, la Fenibultazona, el Acidoniflúmico y los Ácidos Fenámicos.

[0117] Otro tipo de antiinflamatorio que puede ser administrado son los inhibidores de JanusKinase (JAK),

- para el tratamiento de las enfermedades inflamatorias y en especial la psoriasis, acompañada o no de fenómenos inflamatorios, podemos igualmente utilizar uno de los antiinflamatorios citados anteriormente.

[0118] Además de uno o varios antiinflamatorios, el tratamiento de las enfermedades de la uña y en especial el tratamiento de las enfermedades inflamatorias, como la psoriasis, puede realizarse con ayuda de los compuestos de la invención que contienen una o varias ciclosporinas, a privilegiar la ciclosporina A, la vitamina D o los derivados de la vitamina D, preferentemente el calcipotriol o el paricalcitol.

- 5 [0119] Los compuestos pueden igualmente contener inmunosupresores, preferentemente el metrotexato, retinoides, preferiblemente el Tarazoteno, o incluso compuestos tales como la Antralina (o el dithranol) y la urea.

[0120] Los compuestos pueden igualmente contener uno o varios aminoácidos, preferiblemente la Arginina.

- 10 [0121] Los compuestos pueden también contener uno o varios principios activos que aceleran el crecimiento de la uña elegidos preferiblemente entre las prostaglandinas. De las prostaglandinas pueden ser utilizadas preferiblemente sus derivados como el F2 α o los pro-drugs de PGF2 α y especialmente el travoprost o el bimatoprost, e incluso mejor el latanoprost o el bimatoprost.

[0122] Para favorecer el crecimiento de las uñas podemos también utilizar el Chitosan, el hidroxipropilchitosan, el ácido valpróico, el Echisetum arvense (cola de caballo), el Ácido hialurónico, la Biotina, la Hormona de crecimiento (GH), el Minoxidil y/o la Finasterida.

- 15 [0123] Los compuestos pueden igualmente contener uno o varios principios activos que favorecen la circulación como los vasodilatadores y los antiagregantes plaquetarios. Los vasodilatadores, pueden seleccionarse entre la Amlodipina (besilato, mesiato o maleato), Nifedipina, Diltiazem, Verapamil, Ginkgo biloba, Iloprost, Endotelina, Nacitentan, Bosentan, Ácido nicotínico (Niacina), Arginina, Óxido nítrico, Nitroglicerina, Dinitrato de isosorbida, Prostaciclina (PGI2) y otras prostaglandinas, Histamina, Bradiquinina.

- 20 - Especialmente para tratar complicaciones del pie diabético, enfermedad de Buerger, enfermedad de Raynaud, arteritis de los miembros inferiores, podemos utilizar un antiagregante plaquetario como el Clopidogrel.

[0124] Los compuestos pueden también contener anestésicos locales que pueden seleccionarse entre la Lidocaina, Articaina, Bupivacaina, Lebobupivacaina, Mepivacaina, Procaina y Ropivacaina. Utilizamos preferiblemente compuestos que contienen ácido valpróico que es una sustancia conocida de manera general y utilizada en el

25 tratamiento de las enfermedades con déficit de queratina como puede ser la alopecia androgénica. La presente invención tiene especialmente como objeto un compuesto para ser utilizado tal y como se describe más arriba en el tratamiento de las enfermedades de la uña, más concretamente en la onicomycosis y cuya composición incluye uno o varios principios activos mencionados anteriormente seleccionados entre:

- 30 - los agentes antifúngicos preferiblemente la terbafina puntualmente en forma de clorhidrato, el ciclopirox, la ciclopiroxolamina, la amorolfina y el Miconazol, el itraconazol, los antiinflamatorios esteroideos y no esteroideos, seleccionados preferiblemente entre la dexametasona y la triamcinolona.

- las ciclosporinas,

- Los aminoácidos, de preferencia la Arginina,

- 35 - Los principios activos elegidos que aceleran el crecimiento de la uña, especialmente el chitosan, el hidroxipropilchitosan:

- los vasodilatadores

- los anestésicos locales

- los antibióticos

- los antiparasitarios, especialmente la emamectina, la ivermectina y la selamectina

- 40 [0125] Los compuestos que utilizamos para tratar las enfermedades inflamatorias indicadas más arriba, especialmente la psoriasis puede ventajosamente contener una o varias ciclosporinas A o G, preferiblemente, la ciclosporina A.

[0126] La presente invención tiene así igualmente como objeto los compuestos para ser utilizados tal y como se describe más arriba especialmente en el tratamiento de enfermedades de la uña y en la psoriasis acompañada o no de un fenómeno inflamatorio, conteniendo en su composición uno o varios principios activos seleccionados entre:

- 45 - Los antiinflamatorios esteroideos, y entre ellos: Hidrocortisona, Metilprednisolona, Prednisolona, Prednisona, Amcinonida, Budesonida, Desonida, Fluocinolonaacetónida, Fluocinonida, Halcinonida, Beclometasona, Betametasona, Fluocortolona, Halometasona, Mometasona, Alclometasona dipropionato, Betametasona dipropionato valerato, Clobetasol propionato butirato, Fluprednidenol acetato, Mometasona furoato, Ciclesonida, Cortisona acetato,

Hidrocortisona en forma de aceponato, acetato, buteprato, butyrato y valerato, Prednicarbato, y Tixocortolpivalato, preferentemente, la Dexametasona o la Triamcinolona.

- 5 - Los antiinflamatorios no esteroideos que pueden ser elegidos entre los siguientes: El Ácido Acetilsalicílico y la Acetilcisteína de lisina, el Salicilato de metilo, el Diflunisal, los Arilalcanoides, Los Profenos, los derivados Indólicos, los Oxicams, los CINODs, los Sulfonanilidas, el grupo de los Coxibs, la Fenibultazona, el Acidoniflúmico y los Ácidos Fenámicos.
- los inhibidores de JanusKinase (JAK),- una o varias ciclosporinas, preferiblemente la ciclosporina A,
- la vitamina D o derivados de la vitamina D, preferiblemente el calcipotriol o el paricalcitol,
- los vasodilatadores,
- 10 - los inmunosupresores, preferiblemente el metrotexato,
- los retinoides, preferiblemente el Tazaroteno,
- los compuestos tales como la Antralina (o el ditranol) y la urea.
- los principios activos que aceleran el crecimiento de la uña seleccionados entre las prostaglandinas preferiblemente el latanoprost o el bimatoprost;
- 15 - el Chitosan, el hidroxipropilchitosan
- el ácido valproico.
- los vasodilatadores
- los anestésicos locales
- la arginina
- 20 [0127] En los tratamientos para complicaciones de pie diabético, enfermedad de Buerger, enfermedad de Raynaud, arteritis de los miembros inferiores, podemos añadir un antiagregante como el Clopidogrel en la composición, según la invención, así como vasodilatadores como la Amlodipina (besilato, mesilato o maleato), Arginina, Nifedipina, Diltiazem, Vérapamil, Ginkgo biloba, Iloprost, Endothelina, Nacitentan, Bosentan, Acido nicotínico (Niacina), óxido nítrico, Arginina Nitroglicerina, Dinitrato de isosorbida, Prostaciclina (PGI2) y otras prostaglandinas, e incluso, por
- 25 ejemplo, la Histamina y la Bradiquinina.
- [0128] Resumiendo, para el tratamiento de las micosis y más concretamente de la onicomiosis, puede ser ventajoso administrar, utilizando los compuestos, un antiinflamatorio, preferiblemente un antiinflamatorio esteroideo, al mismo tiempo que uno o varios productos antifúngicos como ya mencionamos más arriba.
- 30 [0129] Un compuesto puede contener preferentemente: Uno o varios productos antifúngicos seleccionados entre los siguientes productos: Ciclopiroxolamina, Amorolofina, Imidazoles, Tolnaftato, Bifonazol, Butenafina, Tioconazol, terbinafina, Itraconazol, Fluconazol, Griseofulvina, Ketoconazol, Ciclopiroxamina, Ciclopirox, Miconazol y especialmente la entre la Terbinafina, el Ciclopirox, ciclopiroxolamina, el itraconazol y la amorolfina.
- [0130] Uno o varios antiinflamatorios que pueden ser administrados al mismo tiempo que los antifúngicos pueden ser seleccionados entre los siguientes:
- 35 - Los antiinflamatorios esteroideos, y entre ellos: Hidrocortisona, Metilprednisolona, Prednisolona, Prednisona, Amcinonida, Budesonida, Desonida, Fluocinolonaacetónida, Fluocinonida, Halcinonida, Beclometasona, Betametasona, Fluocortolona, Halometasona, Mometasona, Alclometasona dipropionato, Betametasona dipropionato valerato, Clobetasol propionato butirato, Fluprednidenol acetato, Mometasona furoato, Ciclesonida, Cortisona acetato, Hidrocortisona en forma de aceponato, acetato, buteprato, butirato y valerato, Prednicarbato, y Tixocortolpivalato,
- 40 preferentemente, la Dexametasona o la Triamcinolona.
- Los antiinflamatorios no esteroideos que pueden ser elegidos entre los siguientes: El Ácido Acetilsalicílico y la Acetilcisteína de lisina, el Salicilato de metilo, el Diflunisal, los Arilalcanoides, Los Profenos, los derivados Indólicos, los Oxicams, los CINODs, los Sulfonanilidas, el grupo de los Coxibs, la Fenibultazona, el Acidoniflúmico y los Ácidos Fenámicos.
- 45 - los inhibidores de JanusKinase (JAK),

[0131] Uno o varios vasodilatadores, que pueden seleccionarse entre la Amlodipina (besilato, mesylato o maleato), Nifedipina, Diltiazem, Verapamil, Ginkgo biloba, Iloprost, Endotelina, Nacitentan, Bosentan, Ácido nicotínico (Niacina), Arginina, Óxido nítrico, Nitroglicerina, Dinitrato de isosorbida, Prostaciclina (PGI₂) y otras prostaglandinas, Histamina, Bradiquinina, Un anestésico local como la lidocaina.

5 [0132] Los compuestos pueden incluir cualquier forma o tamaño que sea compatible con las zonas específicas de nueva administración y con la activación de una reacción local del organismo que sea capaz de tratar la enfermedad de la uña sin utilizar principios activos como antifúngicos o con la facultad de diseminar la cantidad suficiente de principio activo para ser terapéuticamente eficaz en el tratamiento de la enfermedad e la uña.

10 [0133] Los compuestos pueden presentarse en forma de implante presentando puntualmente un extremo afilado o un tubo cilíndrico, una barra o un hilo. Pueden igualmente presentarse en forma de partícula, disco o hoja.

[0134] Los compuestos pueden, por ejemplo, ser administrados con ayuda de una aguja o de un dispositivo que evite totalmente la utilización de ésta a través del cual los compuestos son inyectados directamente bajo la piel del paciente. Los dispositivos de este tipo, así como los compuestos que pueden ser administrados y su protocolo de preparación son descritos en la solicitud internacional WO 96/08289.

15 [0135] Los compuestos pueden ser parecidos a un hilo de sutura mono o multifilamento de PLA y PLGA, preferiblemente de una longitud de al menos 10 mm que puede ir hasta los 25mm. Estos hilos flexibles pueden ser colocados con ayuda de una aguja y cuentan con la ventaja de poder amoldarse a la forma del dedo.

20 [0136] Según las diferentes formas que pueden tener los compuestos (implante o hilos) podemos implantar, por ejemplo, dos o varios implantes o hilos en cada lado del dedo, puntualmente de manera simétrica y preferiblemente en las partes dorsales fuera de la penúltima falange.

[0137] En forma de hilo, los compuestos podrán tener una mayor longitud, superior a 25mm, o de 10 cm, de manera a poder implantarlos cortándolos a la longitud deseada, bien a partir de una misma aguja, en cada lado del dedo a tratar o bien uno al lado del otro en un mismo dedo.

25 [0138] Otra de las presentaciones ventajosas de los compuestos, es en forma de hilos fijados a una aguja curva permitiendo su introducción bajo la piel y su salida tras colocar una longitud que puede variar según las necesidades del tratamiento y la morfología de los dedos.

30 [0139] Según este protocolo de administración ventajoso, durante la administración, basta con proceder a la implantación de la extremidad de hilo opuesta a la aguja hasta que ésta desaparezca la aguja bajo la piel y seguidamente seccionar el hilo en la superficie de la piel. Los implantes con estas secciones de hilo a partir de un mismo hilo y con la misma aguja pueden ser renovados. Otra de las ventajas de este dispositivo es que permite realizar un implante con un diámetro de aguja similar al del hilo y no más gordo, como es el caso en el que el hilo está previamente contenido en el interior de la aguja. Esto disminuye el dolor, es más cómoda la realización del tratamiento, así como su mantenimiento in-situ en los tejidos en contacto directo con este hilo.

35 [0140] Los compuestos pueden ventajosamente contener un extremo en punta en forma de palillo dental con una robustez suficiente para permitir la penetración a través de la piel en las capas subcutáneas.

[0141] La presente invención tiene así igualmente como objeto los compuestos para ser utilizados tal y como se describe más arriba especialmente en el tratamiento de enfermedades de la uña y se caracteriza por tener forma de implante, tubo cilíndrico o hilo, con puntualmente un extremo afilado y que dicho compuesto puede ser administrado en el dedo fuera de la última falange.

40 [0142] Según el modo seleccionado para la ejecución de la invención, los compuestos pueden presentarse en forma de implante incluyendo uno o varios principios activos al igual que uno o varios polímeros, biocompatibles, biodegradables o bioreabsorbibles.

[0143] Por biocompatibles, entendemos un polímero que no provoca irritación de los tejidos cercanos.

45 [0144] Par biodegradables, entendemos aquellos polímeros que se degradan con el tiempo bajo la acción de las enzimas o de las hidrólisis.

[0145] Bioabsorbibles o bioreabsorbible significa que el o los polímeros que contienen las composiciones son metabolizados y absorbidos por los tejidos cercanos.

50 [0146] El modo de utilización preferible de la invención es su utilización con copolímeros del ácido láctico y glicólico (PLGA). El porcentaje de cada monómero puede oscilar entre el 0% y el 100%. Puede ser de alrededor del 50/50 o incluso del 100-0%, 85-15%, 75-25%, 65-35%, y 55-45% o inferior.

[0147] Los polímeros y copolímeros pueden ir encapsulados en sus extremos con una función ácida o éster.

[0148] Los polímeros sólidos de liberación prolongada a privilegiar son los del ácido L-láctico, ácido D-láctico, ácido DL-láctico, L-láctido, D-láctido, DL-láctido, glicólido, glicólico, de la caprolactona, poli (dioxanona) y todos sus copolímeros correspondientes.

5 [0149] El polímero de PLA preferido es un poli (D,L-láctido) de viscosidad entre 0,16 y 2 dL/g, preferiblemente entre 0,20 y 1,8 dL/g o entre 0,5 y 1,2dL/g.

[0150] El copolímero de PLGA preferido es de un 85: 15 de viscosidad entre 0,15 y 7 dL/g, preferiblemente entre 0,20 y 3 dL/g o entre 0,5 y 1,8,2dL/g.

10 [0151] La carga de principio activo puede variar entre el 0% y el 99%, y especialmente ser inferior al 85%, preferiblemente inferior al 75%, esta podemos incluirla de preferencia entre el 20% y el 70%. Y especialmente ser del 20, 30, 35, 40, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59,60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69 o 70%.

[0152] Tal y como se indica más arriba, los compuestos pueden incluso no contener ningún principio activo (compuesto «placebo»). Estos pueden igualmente contener una baja dosis de principio activo como puede ser un antifúngico para evitar las contaminaciones de dichos compuestos implantados, la protección de la zona o para evitar la propagación de la micosis. En este último caso, la concentración puede ser del orden del 0,01%, la cantidad de principio activo, preferiblemente de clorhidrato de Terbinafina, ciclopiroxolamina o Ciclopirox, de itraconazol por implante que es la forma preferida para utilizar los compuestos de la invención, puede oscilar entre 0 y 6,5 mg, y puntualmente de 0,01 a 2,5 mg de producto. Esta cantidad de principio activo puede ser, por ejemplo, de: 0.01, 0.02, 0.04, 0.16, 0.20, 0.30, 0.5, 0.78, 1.00, 1.10, 1.20, 1.30, 1.40, 1.50, 1.60, 1.70, 1.80, 1.90, 2.00, 2.10, 2.20, 2.30, 2.40, 2.50, 2.60, 2.70, 2.80, 2.90, 3.00, 3.10, 3.20, 3.30, 3.40, 3.50, 3.60, 3.70, 3.80, 3.90, 4.00, 4.10, 4.20, 4.30, 4.40, 4.50, 4.60, 4.70, 4.80, 4.90, 5.00, 5.10, 5.20, 5.30, 5.40, 5.50, 5.60, 5.70, 5.80, 5.90, 6.00, 6.10, 6.20, 6.30, 6.40 o 6.50 mg.

[0153] El polímero sólido de liberación prolongada es un poliéster preferiblemente un copolímero del ácido láctico glicólico (PLGA) o un polímero del ácido láctico (PLA) y su carga de principio activo ser inferior o igual al 85% y preferiblemente de entre el 20 y el 70% en peso.

25 [0154] El compuesto puede especialmente contener entre 0,04 y 6.50 mg de clorhidrato de terbinafina o de terbinafina y PLGA.

[0155] El compuesto puede especialmente contener entre 0,04 y 6.50 mg de ciclopirox o de ciclopiroxolamina y PLGA.

[0156] El compuesto puede especialmente contener entre 0,04 y 6.50 mg de itraconazol y PLGA.

30 [0157] Los compuestos pueden tener un volumen total por implante o inyección de alrededor de 30 mm³, puede ser igualmente de entre 5 y 30 mm³ y preferiblemente de entre 10 y 30 mm³. Estos pueden no obstante alcanzar un volumen total de más de 30 mm³.

[0158] El diámetro del implante puede ser de 0,1 a 1 mm, preferiblemente de 0,1 a 0,9, y preferiblemente de 0,3 a 0,8 mm pudiendo especialmente ser de 0,1, 0,25, 0,3, 0,4, 0,45, 0,50, 0,55, 0,56, 0,57, 0,58, 0,59, 0,60, 0,65, 0,70, 0,75, 0,85 o 0,90 mm.

35 [0159] La longitud del implante por inyección puede ser como máximo de 25 mm, preferiblemente de entre 4 y 15 mm, puede ser por ejemplo de 4, 6, 8, 9 o 10 mm. La longitud total no puede ser superior a 24 mm además el implante puede ser cortado según las medidas necesarias para cada implante.

40 [0160] La presente invención tiene como objeto la realización de un compuesto para su utilización en el tratamiento de las micosis de la uña también llamada onicomicosis y se caracteriza por contener uno o varios polímeros sólidos biodegradables de liberación prolongada, y eventualmente uno o varios antifúngicos, que se presenta en forma de implante con una longitud máxima inyectable de 25 mm preferiblemente entre 4 y 15 mm y un diámetro de entre 0,1 y 1 mm preferiblemente de entre 0,3 y 0,8 mm, implante destinado para ser administrado por vía subcutánea a una distancia superior a 1 cm del borde de la uña preferentemente en el extremo proximal del dedo a excepción de la última falange.

45 [0161] En otros términos, la presente invención tiene como objeto la realización de un compuesto en forma de implante con una longitud máxima inyectable de 25 mm preferiblemente entre 4 y 15 mm y un diámetro de entre 0,1 y 1 mm preferiblemente de entre 0,3 y 0,8 mm, conteniendo uno o varios polímeros sólidos biodegradables de liberación prolongada, y uno o varios antifúngicos, destinado a ser administrado por vía subcutánea a una distancia superior a 1 cm del borde de la uña preferentemente en el extremo proximal del dedo a excepción de la última falange.

- 5 [0162] La invención tiene igualmente como objeto, un compuesto descrito más arriba para ser utilizado en el tratamiento de las enfermedades de la uña, que se caracteriza por presentarse en forma de implante, tubo cilíndrico o hilo, que puntualmente puede tener un extremo afilado y que el compuesto puede ser administrado en el dedo fuera de la última falange, en la primera o segunda falange de los dedos, preferiblemente en la segunda falange y en la primera falange del pulgar o del dedo gordo del pie y caracterizado igualmente por poder ser utilizado en varias composiciones, preferentemente de una a ocho, y preferiblemente de una a seis que pueden ser administradas en el mismo dedo.
- 10 [0163] La invención tiene especialmente como objeto un compuesto para ser utilizado tal y como se describe más arriba y que se caracteriza por ser un tratamiento continuo, aplicable preferiblemente durante al menos 48 semanas en caso de que la afección sea en toda la uña o de 24 semanas cuando se trate de la mitad de la uña, pudiendo también ser utilizado durante al menos 12 semanas cuando la afección es de un cuarto de la uña y durante 6 semanas cuando es de menos del 10%.
- 15 [0164] Para aclarar cualquier duda, precisar que los compuestos en caso de ser utilizados en aplicaciones indicadas, pueden contener uno o varios principios activos seleccionados entre cualquiera de los principios activos mencionados anteriormente.
- 20 [0165] Es posible mezclar diferentes principios activos en un mismo implante o hilo. Es igualmente posible realizar implantes o hilos con cada principio activo así como combinar la administración de dos o más de estos implantes o hilos según las necesidades específicas de cada paciente, por ejemplo en función del tipo de hongo que causa sus micosis, o para tratar la inflamación derivada de la micosis tratando al mismo tiempo el hongo que la produce.
- 25 [0166] La administración de los compuestos según la invención se realiza por vía subcutánea. Tal y como se indica más arriba, podemos utilizar un dispositivo apropiado para realizar dicha administración y un ejemplo de este dispositivo se ha descrito en la solicitud internacional WO 96/08289.
- [0167] La invención tiene como objeto la realización de un compuesto para ser administrado por vía subcutánea preferiblemente en la primera o segunda falange de los dedos, preferiblemente en la penúltima falange o en la segunda falange y en la primera falange del pulgar o del dedo gordo del pie.
- 30 [0168] Los compuestos son así administrados o inyectados alejándose del extremo del dedo a una distancia superior a 1 cm de la cutícula, y generalmente administrados por vía subcutánea fuera de las falanges distales, en las falanges intermedias o proximales o en los pies, en las falanges proximales o en la primera o segunda falange de los dedos, preferiblemente en la segunda falange y en la primera falange de pulgar o del dedo gordo del pie.
- 35 [0169] La administración de estos compuestos se realiza preferiblemente en las partes dorsolaterales de los dedos o en cada lado de las caras dorsales y no palmares de la penúltima falange, en medio de cada falange a igual distancia de las dos articulaciones que la delimitan.
- [0170] El carácter novedoso e inventivo de la presente invención reside en el hecho de que la administración o inyección de los compuestos, según la invención, no se realiza bajo la uña o cerca de la uña como se hace en las inyecciones habituales en estos tipos de tratamiento y como ha sido propuesto en varias solicitudes de la especialidad anterior, más concretamente en los siguientes documentos: patente USP 8.747820, las solicitudes internacionales WO2011/087867 o WO2006/063350 sino a una distancia de 1 cm en el extremo proximal de la uña fuera de la falange que la contiene.
- 40 [0171] Como se indica más arriba, la administración o la inyección se realiza en los tejidos vivos, fuera de la zona enferma de la uña o de sus zonas cercanas, evitando perturbar una zona ya traumatizada por la micosis, perturbación que retarda la curación. Además, dicha zona no afectada es de mayor tamaño, por lo que realizar la inyección es más sencillo y mucho menos doloroso que en la zona de la uña, además permite administrar si fuese necesario varios implantes.
- 45 [0172] Por otro lado, el reducido volumen disponible en la inyección bajo la uña o en la zona cercana a la uña no permite la difusión normal de una dosis importante de principio activo suficiente para el tratamiento contemplado: esto permite dirigirse a la base de crecimiento o de renovación de la uña que constituye la matriz.
- 50 [0173] La invención tiene como objeto un compuesto tal y como se describe más arriba que consiste en la administración simultánea de uno hasta cuatro compuestos en el mismo dedo. Esta zona cercana al nacimiento permite dirigir los tratamientos inyectados preferencialmente o prioritariamente hacia la matriz en la zona profunda de la uña, en una zona inaccesible para los tratamientos tópicos externos. Esto permite poder plantearse un tratamiento en profundidad de las micosis, en caso de infección de toda uña o de una parte importante de esta sin presentar inconvenientes contrariamente a las formas orales realizadas en periodos de tiempo mucho más largos hasta poder cubrir las necesidades tras un año de tratamiento para evitar una recaída o una reinfección.

[0174] Para realizar esta inyección o la aplicación evitando que el tratamiento sea doloroso para el paciente, previamente podremos realizar una anestesia local, tópica o inyectable en la zona de implantación subcutánea.

[0175] El tratamiento específico de administración podrá realizarse de forma inmediata y rápida por un dermatólogo o podólogo especializado o por personal médico autorizado según los territorios. Este evita al paciente cualquier tratamiento local con cremas, tratamiento a menudo difícil con la edad, largo y complicado de aplicar en el enfermo. Este asegura el seguimiento del tratamiento que ya no depende de la observancia por parte del enfermo.

[0176] La aplicación podrá ser tanto subcutánea como intradérmica.

[0177] Comparado con los tratamientos LASER que implican a veces la perforación de la uña, la administración de los compuestos, según la invención, permite obtener un mejor resultado con muchas menos ataduras y con un coste muy inferior.

[0178] No obstante, recientemente se han desarrollado nuevos protocolos de tratamiento de las enfermedades de la uña y en especial de la onicomycosis. Estos tratamientos consisten en provocar la ruptura de esporas y la destrucción del hongo por efecto térmico fotobiológico de la lámina ungueal por LASER. El tratamiento consiste generalmente en repetirlo al menos 3 veces esperando de 3 a 4 semanas entre cada tratamiento.

[0179] Durante el tratamiento con LASER, un rayo LASER con una longitud de onda controlada es dirigido hacia el lecho de la uña, generando calor bajo la uña por efecto térmico con una longitud de onda determinada para destruir la colonia fúngica.

[0180] Los resultados obtenidos con esta técnica han sido indicados, por ejemplo, en la siguiente publicación: Novel LASER Therapy in treatment of Onychomycosis, Jasmina Kozarev y al. Journal of the Laser and Health Academy, Vol. 2010, N°1; p. 1

[0181] La mayoría de los generadores de rayos LASER comercializados pueden ser utilizados, los aparatos PinPointe™, FootLASER™ o ND:YAG o más concretamente el aparato S30 PODYLAS™. Las longitudes de onda habitualmente utilizadas son de 870,930 o incluso 1064 nM, no obstante, estos tratamientos LASER no permiten siempre alcanzar las zonas infectadas en profundidad y por ello su eficacia está limitada y su coste oneroso puede ser una limitación para su utilización. Además, la eficacia del tratamiento es directamente dependiente del respeto del protocolo estricto de la aplicación del LASER por parte del especialista.

[0182] Los compuestos podrán entonces ser útiles combinados junto al tratamiento LASER para así alcanzar las zonas infectadas en profundidad inaccesibles para el LASER y así mejorar su eficacia.

[0183] Está claro qué si contemplamos para estos tratamientos inyecciones repetitivas, el enfoque más adaptado es el de una inyección en una sola vez o un mínimo de inyecciones que van a liberar el o los principios activos, especialmente antifúngicos, localmente durante un periodo suficiente que sea compatible con el tratamiento completo, preferiblemente de varios meses a un año.

[0184] De manera ventajosa, es así posible gracias a la invención de administrar una vez al año, por semestres, trimestres, mes o semana, dependiendo de la gravedad de la infección, una dosis de principio activo de entre 0 y 50 mg por zona afectada, o de diferentes principios activos.

[0185] Es igualmente posible multiplicar los tratamientos y administraciones para un mismo tratamiento y así cubrir lo mejor posible las necesidades de los pacientes en función del tipo de hongo y de las demás enfermedades de la uña asociadas sin necesidad de administrar altas dosis o las dosis habituales utilizadas en las terapias por vía oral o tópica.

[0186] También es posible, en función de las necesidades de los pacientes y de su patología, adaptar un perfil de liberación adaptado tanto en dosis como en cantidades liberadas en el tiempo en una única o en múltiples dosis.

[0187] Preferiblemente, la administración del o de los principios activos con ayuda de los compuestos de la invención se realiza durante al menos 48 semanas. Preferiblemente esta administración se realizará durante más de 48 semanas.

[0188] Preferentemente esta administración sustituye a los tratamientos habituales en dosis elevadas, administrados por vía oral al comienzo de casos de micosis severas y puede ser continuado a lo largo del tratamiento hasta la curación, incluso después de un año o cuando los demás tratamientos, por ejemplo, tópicos, han sido interrumpidos, para así evitar una reinfección de la matriz y los riesgos de recaídas protegiéndola durante la progresión de una onicomycosis distal. La invención tiene como objeto un compuesto tal y como se describe más arriba para ser utilizado en el tratamiento de las enfermedades de la uña y consiste en uno o varios compuestos administrados de manera simultánea en el mismo dedo, cuyas administraciones son realizadas cada mes, cada tres meses o cada seis meses con una duración de tratamiento de como mínimo 48 semanas. Preferiblemente las administraciones se realizarán

cada mes, cada tres meses o cada seis meses con una duración de tratamiento de mínimo doce meses y de hasta dieciocho meses.

[0189] Otro objeto de la invención es el de tratar algunas enfermedades de la uña en las que no ha sido afectada toda la uña, sino solo una parte. En casos concretos, la duración de tratamiento será inferior a 48 semanas; por ejemplo, la duración mínima de tratamiento podrá ser de 24 semanas si se trata de una superficie afectada de menos de la mitad de la uña, o de 12 semanas si la superficie afectada es inferior a un cuarto de la uña, o inferior a 12 semanas si la afección o la posible afección se extiende a menos de una décima parte de la uña.

[0190] La invención tiene como objeto un compuesto tal y como se describe más arriba para ser utilizado en el tratamiento de las enfermedades de la uña y consiste en uno o varios compuestos administrados de manera simultánea en el mismo dedo, cuyas administraciones son realizadas en intervalos durante los cuales el tratamiento es realizado a partir de estas administraciones con carácter puntual.

[0191] Las administraciones por inyección subcutánea de los implantes o hilos pueden realizarse con compuestos sólidos cargados en el interior de agujas huecas con un diámetro mayor que los de los implantes o hilos. Dichas administraciones pueden así ser realizadas con compuestos fijados en la punta de una aguja maciza de igual diámetro que la de los implantes o hilos con una sola aguja.

[0192] En cuanto a los tratamientos orales, otro foco de interés de este tipo de tratamiento, según la invención, y más concretamente en los tratamientos antifúngicos, es el de limitar la cantidad de productos activos en el todo el organismo en zonas en las que no son deseables reduciendo así considerablemente la cantidad total de producto utilizado en un mismo tratamiento.

[0193] Ello permite, además el control de los riesgos de contaminación medioambiental con las moléculas emergentes obtenidas de restos y desechos de medicamentos que constituyen una amenaza seria creciente y difícil de evitar, un mejor control en su comienzo según la presente invención, con cantidades hasta 1000 e incluso 5000 veces inferiores de estas moléculas utilizadas para un mismo tratamiento, 100% de la dosis útil y ningún producto eliminado sin ser utilizado por el paciente, como es el caso habitual con los restos de comprimidos o líquidos en frasco de los tratamientos habituales.

[0194] Uno de los otros enfoques del tratamiento, según la invención, obtenido por los compuestos retardados o controlados que liberan sus principios activos de forma prolongada a lo largo del tiempo, es el permitir tener el o los principios activos en los respectivos lugares donde van a desarrollar su acción de manera permanente. Sabemos además que algunas de estas moléculas son susceptibles de acumularse a nivel de la uña, lo que, según la invención, contribuye a su eficacia en las utilizaciones, así como a la posible disminución de las dosis.

[0195] Igualmente es posible proponer un tratamiento loco-regional externo de duración prolongada en las enfermedades de la uña, partiendo de estos mismos compuestos sólidos mediante inserción entre la placa y el lecho de la uña, cuando están separados o son fáciles de separar.

[0196] Los inventores han descubierto igualmente que estas enfermedades pueden ser también tratadas de manera externa mediante inserción entre la placa y el lecho de la uña de uno o varios compuestos presentando ventajas importantes. Por un lado, esta ofrece la ventaja de una localización fácil y precisa debido a su forma monolítica sólida de forma y dimensiones controladas, fácilmente manipulable para ser introducido a través de las redes y meandros de hifas filamentosas de los hongos. Además, una vez en contacto con los tejidos infectados influenciados por la humedad ambiente o frecuentemente aportada en esta zona, el compuesto va rápidamente a amoldarse a los espacios disponibles convirtiéndose en flexible y y ablandándose para así evitar la creación de una barrera física sólida que podría impedir el nuevo crecimiento de la uña. Así pues, los compuestos, según la invención, se convierten en flexibles hasta transformarse en líquidos o semisólidos cuando estos entran en contacto con medios acuosos durante un tiempo prolongado, etapa preliminar de la biodegradación de los polímeros que los componen.

[0197] La presente solicitud tiene pues igualmente como objeto, un compuesto que contiene uno o varios polímeros biodegradables o no de liberación prolongada, y puntualmente, uno o varios principios activos para ser utilizados en el tratamiento de enfermedades de la uña, caracterizados por ser utilizados de manera simultánea o repartidos en el tiempo con un compuesto sólido que contiene uno o varios polímeros sólidos biodegradables o no de liberación prolongada, y puntualmente con uno o varios principios activos, que se presenta en forma de un dispositivo destinado a ser administrado mediante inserción en el espacio entre el lecho y la placa de la uña.

[0198] Según el caso este enfoque externo mediante inserción podrá ser utilizado de manera separada o combinado a la utilización interna implantada mediante compuestos sólidos, de la invención, para obtener un mejor resultado.

[0199] Estos dos enfoques terapéuticos de retardo tanto internos como externos podrán puntualmente combinarse y liberar uno o varios principios activos en una misma formulación o en diferentes formulaciones administradas por separado según las necesidades de cada paciente.

5 [0200] Los inventores han descubierto que este tipo de formulación retardada, cuando es introducida en una zona menos irrigada subcutánea con menos intercambios, al no estar tan vascularizada como los tejidos, permite obtener un efecto retardado mucho más prolongado que igualmente mantiene los principios activos in-situ. De este modo se puede contemplar una misma formulación cuya renovación es por ejemplo necesaria cada 3 meses mediante implantación bajo la piel y que puede producir un efecto terapéutico durante todo un año mediante su introducción sobre el lecho de la uña. Podremos realizar este tipo de tratamiento externo en una sola vez hasta la curación completa.

10 [0201] En la zona del lecho ungueal, en una zona que puede estar separada de la placa afectada por la infección de la micosis o en la misma placa con un mayor grosor provocado por la micosis, zona que es difícilmente accesible con los tratamientos tópicos externos, siendo posible combinar un tratamiento mediante inserción con los mismos principios activos. De manera ventajosa, el compuesto sólido, según la invención, cuenta con la particularidad de su composición, su tamaño y su rigidez para poder ser introducido con o sin dispositivo de administración en la zona subungueal entre la uña y el lecho de la uña.

15 [0202] Una uña infectada sufre a menudo este fenómeno de levantamiento y de engrosamiento de la placa con relación al lecho de la uña, denominado onicolisis y onicodistrofia. Dichas onicolisis y onicodistrofia son causadas por una renovación celular del lecho de la uña demasiado rápida originada por una respuesta inflamatoria a la infección de la micosis. Esta onicolisis puede ser ventajosa para la administración de formulaciones que contienen activos antiinfecciosos creando un espacio entre la uña y el lecho de la uña para permitir una liberación más eficaz del activo directamente en la zona infectada, todo ello sin ser invasivo ni doloroso.

20 [0203] Además, esta onicolisis puede también ser el lugar preferido de la infección fúngica en el caso de la onicodistrofia no inicialmente ligada a una infección micológica. Igualmente es conveniente cuando es posible proteger la uña dañada realizando un tratamiento preventivo.

25 [0204] De manera más concreta, los inventores han descubierto que el compuesto puede, sin necesidad de crear un canal previo y con la ayuda de una punta perforante cortante, ser directamente empujado en este espacio libre sin crear ningún traumatismo de la zona a tratar y sin tener que recurrir a herramientas que pueden crear heridas en los tejidos o una abertura demasiado grande con espacios inútiles que pueden favorecer una mayor exposición a los focos contaminantes y medios acuosos externos.

30 [0205] Igualmente, los inventores han descubierto que si utilizamos un instrumento para introducir el compuesto éste debe integrar un extremo no cortante acolchado. El instrumento puede ser hueco y contener en su interior el compuesto a depositar en un lugar preciso mediante retro-deposición con ayuda de un pistón o mandril. Este puede ser igualmente macizo y así permitir la creación de un canal de paso que se ajuste a las dimensiones del compuesto en medio de los residuos e hifas de hongos infiltrados en este espacio.

35 [0206] Los inventores han descubierto que uno o varios compuestos introducidos y depositados utilizados para recubrir el conjunto de la zona a tratar se mantienen de forma prolongada en este espacio permitiendo, por su sistema de liberación prolongada y su reblandecimiento, una exposición directa total de las hifas y filamentos de los hongos a los agentes terapéuticos antifúngicos sin impedir el crecimiento de la uña, creando así una reserva antifúngica móvil pero sin contacto con el exterior.

40 [0207] Estos tratamientos retardados externos, según la invención, no necesitan aplicaciones diarias sino semanales, mensuales, trimestrales, o anuales como es el caso de los nuevos tratamientos inyectables.

45 [0208] Estos pueden ser administrados a los pacientes en el mismo momento y con la misma frecuencia que los tratamientos internos inyectables. Estos pueden igualmente ser administrados con menor frecuencia que los tratamientos internos.

50 [0209] Igualmente es posible proponer un tratamiento loco-regional externo de duración prolongada con otros compuestos líquidos o no sólidos, retardados o controlados en las enfermedades de la uña, mediante inserción entre la placa y el lecho de la uña, cuando están separados o son fáciles de separar. La expresión compuesto no sólido incluye los compuestos líquidos. Los inventores han descubierto igualmente que estas enfermedades pueden ser también tratadas de manera externa mediante inserción entre la placa y el lecho de la uña de una formulación retardada controlada, líquida o no sólida, que va a adaptarse a los espacios disponibles sin crear una barrera física sólida susceptible de impedir el nuevo crecimiento de una uña sana.

- [0210] La presente solicitud tiene igualmente como objeto, un compuesto que contiene uno o varios polímeros, biodegradables o no, de liberación prolongada, y puntualmente, uno o varios principios activos para ser utilizados en el tratamiento de enfermedades de la uña, caracterizados por ser utilizados de manera simultánea o repartidos en el tiempo con un compuesto sólido que contiene uno o varios polímeros sólidos biodegradables o no de liberación prolongada, y puntualmente con uno o varios principios activos, que se presenta en forma de un dispositivo destinado a ser administrado mediante inserción en el espacio entre el lecho y la placa de la uña.
- [0211] Según el caso este enfoque podrá ser utilizado de manera separada o combinado a la utilización de compuestos sólidos, de la invención, para obtener un mejor resultado.
- [0212] Estos dos enfoques terapéuticos de retardo tanto internos como externos podrán puntualmente combinarse y liberar uno o varios principios activos en una misma formulación o en diferentes formulaciones administradas por separado según las necesidades de cada paciente.
- [0213] En la zona del lecho de la uña, en una zona que puede estar separada de la placa levantada y curvada por la infección de la micosis o en la placa misma engrosada por la micosis y difícilmente accesible para los tratamientos tópicos externos, será posible combinar un tratamiento por inserción o infiltración de una suspensión con idénticos principios activos en forma líquida o no sólida, que puede ser polimerizable, solidificable o no por diferentes medios (calor, humedad, disolventes...), realizada, por ejemplo, a partir de monómeros que forman una red gelificada en un disolvente, ya sea acuoso o no, que formará un hidrogel, organogel o cualquier otro gel que podrá contener y liberar activos.
- [0214] Un ejemplo de polímero(s) que puede ser utilizado(s) para contener el principio(s) activo(s) con este tipo de administración o mediante inserción externa, de efecto prolongado o retardado, puede pertenecer a la familia de los polihidroxietilmetacrilatos, de los ácidos hialurónicos o de cualquier otro polímero formando un hidrogel, biodegradable o no, con formulación única, asociados entre ellos o formulados junto a otros excipientes.
- [0215] Un ejemplo de formulaciones sin efecto retardado para la administración tópica y a través de la piel o de la uña pueden ser utilizados para contener el principio activo formando un organogel tal y como lo describen las patentes WO 2009/097471 y WO 2006/042059 de Mediquest Therapeutics.
- [0216] Otro ejemplo de polímero y formulaciones asociadas que puede ser utilizado para contener el o los principio(s) activo(s) para su administración externa esta descrito en la patente WO2016202985 de Gecko Biomédical, que podrá tener una función adhesiva que libera el principio activo a medida que va biodegradándose. En este caso, como en los biopolímeros anteriores, la polimerización puede realizarse in-situ tras previa administración.
- [0217] Otro ejemplo de formulación que puede contener el principio activo para su administración externa viene descrito en la patente US 2010/0048724 de Hallux. Aquí la zona de administración propuesta está entre la placa y el lecho de la uña, pero los compuestos que pueden ser utilizados no son retardados y esto implica administraciones más frecuentes y repetidas que no aportan una respuesta satisfactoria para esta zona de tratamiento en la que es preferible no intervenir con tanta frecuencia.
- [0218] Finalmente, el polímero que contiene el principio activo en suspensión podrá ser en forma no acuosa y no sólida ni solidificable, realizado por ejemplo a partir de los PLGA según las patentes WO2004/067602, WO2005/100439, WO2006/018524, WO2007/085729, WO2008/049631, WO2009/138589, WO2012/06619 y WO2012/066194. Dicha formulación, que no es sólida, no contiene disolvente orgánico y no se seca, puede de tener un efecto prolongado de carácter local sin poner trabas al nuevo crecimiento de la uña. Estas suspensiones y tratamientos forman parte de otro de los objetos de la invención.
- [0219] Estos nuevos tratamientos retardados no necesitan ser aplicados diariamente, sino semanalmente, mensualmente o trimestralmente como es el caso de los nuevos tratamientos inyectables.
- [0220] Estos pueden ser administrados a los pacientes en el mismo momento y con la misma frecuencia que los tratamientos internos inyectables.
- [0221] El tratamiento interno puede ser seguido durante el tiempo necesario puntualmente y al mismo tiempo que el tratamiento externo retardado por inserción en la zona de la placa ungueal o en la zona del lecho de la uña.
- [0222] Los polímeros para compuestos no sólidos biodegradables que pueden ser utilizados mediante administración por inserción en el espacio entre el lecho y la placa de la uña pueden, por ejemplo, ser seleccionados entre los polímeros descritos en la solicitud de patente internacional N° WO 2008/049631.
- [0223] Estos polímeros pueden igualmente ser seleccionados preferiblemente entre los polímeros biodegradables con bajo peso molecular puntualmente fijados a un extremo mediante un grupo alquilo conteniendo entre 15 y 18 átomos

de carbono en lugar de su extremo carboxílico seleccionado entre los polilácticos, los ácidos poliglicólicos, los ácidos poli (láctido-co-glicólido) y las combinaciones de estos.

[0224] Estos compuestos no sólidos y no solidificables contienen uno o varios polímeros, biodegradables de liberación prolongada que pueden utilizar los mismos principios activos que los compuestos sólidos de la invención que contienen un polímero preferiblemente en formas a base de PLGA.

[0225] El peso molecular de dichos polímeros o copolímeros para compuestos no sólidos, también llamados semisólidos, biodegradables está, preferiblemente, entre los 700 y 3000 Daltons, o incluso entre los 800 y 2000 Daltons.

[0226] El compuesto puede así contener uno o varios polímeros no sólidos biodegradables tal y como se describe más arriba y que se caracterizan por que el polímero no sólido de liberación prolongada es seleccionado entre los ácidos polilácticos, los ácidos poliglicólicos, los ácidos poli (láctido-co-glicólido) y las combinaciones de estos polímeros o copolímeros comprendidos entre los 700 y 3000 Daltons, o incluso entre los 800 y 2000 Daltons.

[0227] La presente invención tiene como objeto la realización de un compuesto para su utilización en el tratamiento de las micosis de la uña y se caracteriza por uno o varios polímeros seleccionados entre los PLA y los PGLA entre 0,04 y 6.5mg de clorhidrato de terbinafina, de terbinafina, de ciclopirox o de ciclopiroxolamina, de itraconazol y que se presenta en forma de implante con una longitud de 4 a 15 mm y un diámetro de 0,3 a 0,8 mm, destinado a ser administrado por vía subcutánea a una distancia superior a 1 cm del borde de la uña preferentemente en el extremo proximal del dedo a excepción de la última falange.

[0228] La solicitante a descubierto igualmente unas condiciones de fabricación que, según un protocolo ventajoso, permiten la obtención de algunas de estos compuestos. Efectivamente, uno de los inconvenientes de la administración loco-regional de los compuestos es que la zona de administración es una zona pequeña lo que limita de manera importante la cantidad de formulación que puede ser administrada. Además, es de suma importancia poder administrar las formulaciones con alto contenido en principios activos, lo que es antinómico con la necesidad de añadir a las sustancias activas ingredientes farmacéuticos que ayudan a controlar la liberación lenta de los activos en cantidades suficientes para obtener una acción prolongada y así evitar la repetición de las administraciones con una frecuencia demasiado cercana, inferior a un mes o incluso a una semana.

[0229] Es además una evidencia para el especialista, que cuanto más se aumenta el contenido de principios activos (o coreloading en inglés) en las composiciones farmacéuticas de liberación prolongada, más difícil es obtener una redifusión controlada y consecuentemente una acción prolongada.

[0230] De manera sorprendente e inesperada, una solución encontrada en nuestro nuevo compuesto es la asociación de la sustancia activa en forma de partícula en cantidad importante y mantenerlas asociadas pero aisladas en el proceso de preparación utilizando una cantidad reducida de polímero que va a poder recubrir estas partículas aislándolas incluso con un bajo porcentaje de polímero en la mezcla.

[0231] Hemos observado qué en algunas condiciones de fabricación, ha sido posible obtener dicha formulación en forma sólida de un implante conteniendo dichas partículas de sustancias rodeadas de polímero cuyo aspecto en superficie es rugoso, fibroso, no liso y cuya sección deja ver este ensamblaje de la sustancia activa en forma de partículas transparentes, cristalinas o vitrosas rodeadas de polímero opaco, blanco de aspecto fibroso.

[0232] De manera sorprendente e inesperada este ensamblaje permite la obtención de un efecto retardado y se prolonga durante varios meses a medida que las partículas de sustancia activa se exponen a los tejidos biológicos o a la zona cercana al lugar donde se ha realizado la administración para que seguidamente el producto pueda ser liberado cuando el polímero comienza su reabsorción.

[0233] Además la superficie no lisa biocompatible y bioreabsorbible de los compuestos obtenidos permite una buena adherencia al tejido subcutáneo o a la zona cercana, las irregularidades multiplican así la superficie de contacto con el tejido en el momento de la implantación o inserción garantizando la fijación loco-regional en la zona deseada.

[0234] Los compuestos pueden ser preparados por técnicos conocidos por el especialista para así obtener formas farmacéuticas parenterales estériles que contienen polímeros biodegradables.

[0235] Preferiblemente, y sin que esto sea limitativo, los diferentes componentes de las composiciones pueden ser, una vez pesados, tamizados y mezclados, para las formas sólidas, sometidos a un proceso de extrusión-fusión, inyección moldeada, impresión 3D o compactación para obtener la forma final sólida con la geometría y el efecto prolongado deseado.

- 5 [0236] Preferiblemente, durante un proceso de fusión-extrusión la temperatura seleccionada es la adecuada para fundir el polímero o la mezcla de polímeros entorno a las sustancias activas sólidas y no fundidas, lo que permite un recubrimiento parcial o total de la sustancia activa para obtener el efecto de liberación prolongada deseado. Esta operación de fusión se produce al mismo tiempo que la de extrusión, con o sin estiramiento permitiendo así el hilado de los diferentes componentes.
- [0237] La elección de las condiciones operatorias asociadas al compuesto permite controlar la organización tanto interior como exterior de los diferentes componentes garantizando así su actividad.
- 10 [0238] De manera sorprendente y sin que sea necesario realizar una operación de pretratamiento con disolventes o de secado de partículas sólidas previa a su mezcla, las mezclas de los compuestos, según la invención, permiten obtener compuestos homogéneos.
- [0239] Según el grado y el fabricante de polímeros, este es suministrado en forma sólida de pellet granulado, «filamentos», o en polvo listo para su utilización, ambos obtenidos en la mayoría de los casos mediante el criotriturado de los polímeros.
- 15 [0240] Cuando el polímero no es suministrado en forma de polvo para poder ser mezclado directamente con la o las sustancias activas y el resto de componentes, se realizará una operación destinada a reducir su densidad aparente facilitando así la mezcla de los polvos antes de darles forma para poder ser aplicado de forma satisfactoria.
- [0241] A título de ejemplo no limitativo, el especialista puede elegir entre el criotriturado del polímero, la compactación y el granulado en seco a una temperatura inferior o igual a 25 °C e incluso proceder a un granulado con disolvente orgánico o a una etapa de extrusión triturado.
- 20 [0242] Una vez el polímero reducido al estado de polvo y mezclado o no con el resto de componentes, la mezcla se introduce en la cavidad de la extrusora donde seguidamente es llevada a temperatura de fusión de manera directa y rápida durante el proceso de extrusión.
- 25 [0243] De igual manera, en el caso de que alguno de los ingredientes no esté directamente disponible en estado sólido, éste será reducido aplicando cualquiera de las técnicas conocidas por el especialista para su transformación en forma galénica.
- [0244] La mezcla de sustancias activas con el polímero o copolímero de un ácido láctico y/o glicólico o la mezcla de polímeros y/o copolímeros de ácidos lácticos y/o glicólico en forma de una pasta para mezclar fusionar junto a las sustancias activas.
- 30 [0245] Dicha mezcla es así alimentada mediante un tornillo de extrusión siguiendo un proceso en el cual el tiempo de licuefacción-fusión de la mezcla y de tránsito hasta la boquilla es reducido a menos de 30 minutos y preferiblemente inferior a 15 minutos.
- 35 [0246] Según la variante más adecuada del proceso de fabricación, es posible operar sin tratamiento previo de la mezcla, sin disolventes acuosos u orgánicos y/o sin liofilización de las mezclas y sin precalentado en la compresión previa a la extrusión, lo que permite controlar, llegado el caso, el bajo nivel de deshidratación de la mezcla y su extrusión a temperaturas que pueden sobrepasar los 100°C, pudiendo ir hasta los 110 y 185 °C, y preferiblemente entre 125 °C y 175 °C o entre 137 y 170 °C, por ejemplo a unos 170°C sin degradación del principio activo, en periodos de calentamiento cortos, inferiores a 15 minutos, preferiblemente de entre 5 y 10 minutos.
- 40 [0247] En el caso de la extrusión, este acondicionamiento en caliente podrá obtener la forma deseada directamente gracias a la mezcla del tornillo y al diámetro de la boquilla de extrusión. Será posible igualmente realizar un control de la forma sólida y en especial de su diámetro con la ayuda de una estiradora que regule el diámetro de la extrusión.
- [0248] En este caso y dependiendo del diámetro deseado, la estiradora podrá actuar a temperatura ambiente en la salida de la extrudadora. La extrusión podrá igualmente pasar por una cámara con termostato a temperatura elevada, igual o inferior a la temperatura de extrusión para permitir un estirado mayor y especialmente la obtención de muy reducidos diámetros (por ejemplo, inferiores a 0,1 mm o incluso inferiores a 0,05 mm).
- 45 [0249] Esta extrusión en continuo podrá seguidamente ser cortada al tamaño (superficie de intercambio) ofreciendo el perfil de difusión deseado, por ejemplo, mediante criotriturado o con ayuda de una guillotina en la salida de la extrusión.
- [0250] Según la forma, la dosis, y el perfil de difusión deseado, este proceso de fabricación podrá igualmente aplicarse a las formas de reducida carga en principio activo, inferiores al 20% especialmente las comprendidas entre 0.1 y 10 % o también a las cargas elevadas, superiores al 50 % y especialmente a las comprendidas entre el 60 y el 80 %.

[0251] El implante puede entonces ser colocado en un dispositivo de inyección e irradiado con rayos gamma antes de la administración.

5 [0252] El dispositivo de inyección puede ir pre-llenado conteniendo el implante, o puede ser cargado justo antes de ser administrado. Además, cuando es necesario inyectar varios implantes por dedo/dedo del pie o por persona, puede ser interesante a nivel del packaging así como económico la utilización de un dispositivo reutilizable. En este caso, el implante irá contenido directamente en la aguja que servirá para su administración y que podrá ser cambiada en cada administración.

10 [0253] En el caso en que el dispositivo no haya sido pensado para ser reutilizado, irá provisto de un sistema de bloqueo para impedir ser reutilizado. Este sistema puede esconder igualmente la aguja de cara al usuario para reducir los posibles riesgos de heridas producidas con la aguja.

Parte experimental

I – Procedimientos generales

A – Procedimiento general de preparación de los compuestos de ejemplo

15 [0254] Los compuestos presentados en los ejemplos de más abajo están obtenidos a partir de procesos farmacéuticos conocidos por el especialista.

[0255] En función de la utilización dada a cada una de los diferentes compuestos, los tamaños de los lotes pueden variar de unos miligramos a varios cientos de gramos, incluso kilos.

20 [0256] El polímero biodegradable, mezcla de polímeros o (co)polímeros que son utilizados en los ejemplos siguientes son adecuadamente tamizados previamente con una malla de 600 micrones o triturados en un molino criogénico (cyogenic grinder) de tipo SPEX 6775 Freezer/Mill®.

[0257] Al finalizar el protocolo, el polvo fino y homogéneo recuperado puede ser utilizado en los diferentes procesos de fabricación.

[0258] A continuación, el polímero o mezcla de (co)polímeros, el principio activo, los diferentes excipientes o mezclas de principios activos o de excipientes son pesados por separado.

25 [0259] Los componentes son seguidamente mezclados con ayuda de un mezclador por agitación (mezclador agitador o stirrer) tipo Turbula® Tipo T 2F a una velocidad de 49 vueltas/min-1 durante 10 minutos.

[0260] Los porcentajes (%) de los ejemplos siguientes son expresados en masa (m/m).

(1) Extrusión

30 Una vez mezclados los polvos que constituyen los compuestos, la mezcla es seguidamente sometida a un proceso de fusión-extrusión en continuo en una extrudadora monotornillo equipada con un tornillo sinfín con 8mm de paso, con control de presión, cabezal o boquilla con diámetros variables y un sistema de estiramiento en continuo en la salida del cabezal para regular el diámetro de los implantes.

35 [0262] La temperatura durante el proceso es adaptada en función de los compuestos y principios activos y se detalla en cada uno de los siguientes ejemplos. El estiramiento puede igualmente ser regulado en función del diámetro final deseado.

[0263] Una vez realizado el análisis químico del contenido en principio activo y su pureza, el implante se corta a la longitud deseada y se esteriliza con rayos gamma a 25 kGy.

(2) Compresión

40 [0264] En este proceso de fabricación, para reducir el volumen aparente de polímero utilizado, se realiza una primera etapa de granulación mediante secado. Los componentes son seguidamente mezclados y se utilizan para alimentar la tolva de la máquina compresora.

[0265] En el polímero o mezcla de (co)polímeros, el principio activo o mezclas de principios activos son mezclados mediante una prensa, por ejemplo, en una máquina a comprimir de tipo Korsch PH106DMS rotativa.

45 [0266] En función del tamaño y de la forma del punzón utilizado durante la compresión, es posible obtener implantes con diferentes masas, dimensiones y cargas de principio activo.

[0267] Los implantes obtenidos son a continuación esterilizados con rayos gamma 25 kGy (3)

Impresión 3D:

[0268] El extrudado obtenido mediante extrusión según el procedimiento que se describe más arriba (1) puede ser soplado y enrollado en forma de hilo o filamento. Es posible fabricar un extrudado de diámetro 1,75 mm para poder ser utilizado con una impresora 3D de tipo FDP (Fusion Déposition Modeling en inglés), como por ejemplo la PRUSA i3 HD, con las siguientes características:

- Diámetro del filamento: 1,75mm
- Altura de capa de extrudado: 0,10mm
- Extruderhotend pack V5: PEEK-brassnozzle, 0.35mm de diámetro
- Electrónica: ARDUINO MEGA 2560* RAMPS v1.4

- 10 - Plataforma: cuna de vidrio con regulación de temperatura

[0269] Una vez impresos y enfriados, los implantes son recuperados de la plataforma de vidrio antes de ser analizados. Los implantes obtenidos son a continuación esterilizados con rayos gamma 25 kGy

B- Procedimiento general de análisis de implantes

- 15 [0270] En los procedimientos expuestos más abajo en B (1) hasta (6), los análisis son realizados mediante un cromatógrafo en fase líquida de alto rendimiento en fase inversa (RP-HPLC), como el de los sistemas Alliance de la empresa Waters. La detección se realiza mediante un detector UV/Visible, como el detector UV/Visible 26952489 de Waters con longitud de onda variable según el principio activo.

[0271] El cromatógrafo está equipado con una columna de tipo Waters X Bridge C18, 20x4,6 mm, 5mm y otra de tipo Waters X Bridge C18, 150x4,6mm, 5mm. La temperatura de columna se mantiene a 35°C.

- 20 (1) Método RP-HPLC para determinar la pureza, identificar y cuantificar la Terbinafina

Preparación de las muestras

[0272]

Blanco: Acetonitrilo/Agua Milli-Q (25/75, v/v)

- 25 Los estándares son preparados con una concentración de 30mg/mL de terbinafina en una solución de acetonitrilo/agua MilliQ (25/75, v/v)

Las muestras para analizar son solubilizadas y seguidamente diluidas en una concentración de 30mg/mL de terbinafina en una solución de acetonitrilo/agua- (25/75, v/v).

Condiciones de cromatografía HLPC

[0273] Se aplica un gradiente de elución a partir de 2 fases móviles:

- 30 Fase móvil A: THF/ACN/Citrato Buffer pH4.5 (10/20/70) (v/v/v)

Fase móvil B: Acetonitrilo

t (min)	A (%)	B (%)
0	80,0	20,0
25,0	55,0	20,0
26,0	80,0	20,0
31,0	80,0	20,0

-Flujo: 0.9 mL/min

-Volumen de inyección: 30µL

- 35 -Tiempos de análisis: 32 min.

[0274] La detección del pico principal de terbinafina se realiza con una longitud de onda de 280nm / 226nm. Para cuantificar y evaluar la pureza, únicamente se utiliza una longitud de onda de 280nm.

[0275] Los resultados del contenido en activo y de pureza se determinan mediante el cromatógrafo del estándar de referencia y del cromatograma de la terbafina con un tiempo aproximado de retención de 13,5 min.

(2) Método simplificado para la cuantificación de la Terbinafina

Test in vitro

- 5 [0276] Para poder evaluar las propiedades de liberación del principio activo contenido en el implante, se realiza un test de liberación In Vitro a 37°C durante 7 días y seguidamente se va aumentando la temperatura hasta 55°C a los 7 días en un medio fisiológicamente aceptable (0.9% NaCl). Se realizan pruebas en 3 muestras provenientes de un mismo lote.

- 10 [0277] Los implantes, previamente pesados, se introducen directamente en depósitos que contienen 5mL del medio fisiológico. Se extraen 100µL de la solución a temperaturas predeterminadas que son almacenados a temperatura ambiente hasta su análisis.

[0278] Los tiempos predeterminados son los siguientes: t=0, t=1h, t=5h, t=1d, t=2d, t=4d, t=7d, t=8d, t=9d y t= 15d.

Preparación de las muestras

[0279]

- 15 Las muestras son analizadas directamente o pueden ser diluidas previamente en función de la concentración (disolución realizada con acetonitrilo/Agua Milli-Q (25/75, v/v) Blanco: acetonitrilo/Agua Milli-Q (25/75, v/v) Los estándares son preparados con una concentración de 30µg/mL de terbinafina en una mezcla de acetonitrilo/Agua Milli-Q (25/75, v/v)

Condiciones de cromatografía HLPC

- 20 [0280] Se aplica un gradiente de elución a partir de 2 fases móviles:

Fase móvil A: THF/ACN/Citrato Buffer pH4.5 (10/20/70) (v/v/v)

Fase móvil B: Acetonitrilo/Agua Milli-Q (95/5, v/v)

t (min)	A (%)	B (%)
0	80,0	20,0
4,0	10,0	90,0
6,0	80,0	20,0
10,0	80,0	20,0

- 25 [0281] La detección del pico principal de terbinafina se realiza con una longitud de onda de 280nm.

[0282] Los resultados del contenido en activo y de pureza se determinan mediante el cromatógrafo del estándar de referencia y del cromatograma de la terbafina con un tiempo aproximado de retención de 6,4 min.

(3) Método para determinar la pureza, identificar y cuantificar el Ciclopirox

Preparación de las muestras

- 30 [0283]

Blanco: Acetonitrilo/Agua Milli-Q (15/85, v/v)

Los estándares son preparados con una concentración de 25µg/mL de ciclopirox en una solución de acetonitrilo/agua MilliQ (15/85, v/v) Fase móvil A: THF/ACN/Citrato Buffer pH4.5 (10/20/70) (v/v/v) Fase móvil B: Acetonitrilo/Agua Milli-Q (95/5, v/v)

- 35 Las muestras para analizar son diluidas en una concentración aproximada de 25mg/mL de ciclopirox en una solución de acetonitrilo/agua Milli-Q (15/85, v/v)

[0284] Las muestra tanto blancos como estándares son preparadas según el siguiente proceso (antes de su inyección en el sistema HPLC):

- 800µL de muestra

- 400µL de NaOH 0.1M
- 80µL de Dimetil Sulfato
- Mezcla en Vortex (agitador) (15 segundos)
- Incubación a 37°C (15 minutos)

- 5
- 80µL de Trietilamina
 - Mezcla en Vortex (15 segundos)

Condiciones de cromatografía HLPC

[0285] Se aplica un gradiente de elución a partir de 2 fases móviles:

Fase móvil A: Agua Milli-Q

- 10 Fase móvil B: Acetonitrilo

t (min)	A (%)	B (%)
0	85	15
25	50	50
26	20	80
27	85	15
32	85	15

-Flujo: 1.0 mL/min

-Volumen inyectado: 60µL

-Tiempos de análisis: 32 min

- 15 [0286] La detección del pico principal de terbinafina se realiza con una longitud de onda de: UV @ 305nm.

[0287] Los resultados del contenido en activo y de pureza se determinan mediante el cromatógrafo del estándar de referencia y del cromatograma del ciclopirox con un tiempo aproximado de retención de 20,2 min.

(4) Método simplificado para la cuantificación del Ciclopirox

Test in vitro

- 20 [0288] Para poder evaluar las propiedades de liberación del principio activo contenido en el implante, se realiza un test de liberación In Vitro a 37°C en un medio fisiológicamente aceptable (PBS 7,4). Se realizan pruebas en 3 muestras provenientes de un mismo lote.

[0289] Los implantes, previamente pesados, se introducen directamente en depósitos que contienen 15mL del medio fisiológico. Se extraen 100mL de la solución en tiempos predeterminados que son almacenados a 5°C hasta su análisis.

- 25

[0290] Los tiempos son los siguientes: t=0, t=1h, t=5h, t=1d, t=2d, t=4d y t=7d.

Preparación de las muestras

[0291]

Blanco: Acetonitrilo/Agua Milli-Q (15/85, v/v)

- 30 Los estándares son preparados con una concentración de 25mg/mL de ciclopirox en una solución de acetonitrilo/agua MilliQ (15/85, v/v)

Las muestras son inyectadas directamente en tests IN VITRO

[0292] Las muestra tanto blancos como estándares son preparadas según el siguiente proceso (antes de su inyección en el sistema HPLC):

- 35 • 800µL de muestra

- 400µL de NaOH 0.1M
- 80µL de Dimetil Sulfato
- Mezcla en Vortex (durante aprox.15 segundos)
- Mezcla en Vortex (15 segundos)

- 5
- 80µL de Trietilamina
 - Mezcla en Vortex (15 segundos)

Condiciones cromatografía HLPC

[0293] Se aplica un gradiente de elución a partir de 2 fases móviles:

Fase móvil A: Agua Milli-Q

- 10 Fase móvil B: Acetonitrilo

t (min)	A (%)	B (%)
0	85	15
4	0	100
5	0	100
6	85	15
9	85	15

-Flujo: 1.0 mL/min

-Volumen inyectado: 60µL

-Tiempos de análisis: 9 min.

- 15 [0294] La detección del pico principal de ciclopirox se realiza con una longitud de onda de 305nm.

[0295] Los resultados del contenido en activo y de pureza se determinan mediante el cromatógrafo del estándar de referencia y del cromatograma del ciclopirox con un tiempo aproximado de retención de 5,3 min. (5) Método RP-HPLC para determinar la pureza, identificar y cuantificar la Amorolfina

Test in vitro

- 20 [0296] Para poder evaluar las propiedades de liberación del principio activo contenido en el implante, se realiza un test de liberación In Vitro a 37°C durante 7 días y seguidamente se va aumentando hasta 55°C a los 7 días en un medio fisiológicamente aceptable (0.9% NaCl). Se realizan pruebas en 3 muestras provenientes de un mismo lote.

- [0297] Los implantes, previamente pesados, se introducen directamente en depósitos que contienen 5mL del medio fisiológico. Se extraen 100µL de la solución a temperaturas predeterminadas que son almacenados a temperatura ambiente hasta su análisis. El medio no se vuelve a llenar una vez extraído el volumen.
- 25

[0298] Los tiempos predeterminados son los siguientes: t=0, t=1h, t=5h, t=1d, t=2d, t=4d, t=7d, t=8d, t=9d y t= 15d.

Preparación de las muestras

[0299]

Blanco: Acetonitrilo/Agua Milli-Q (25/75, v/v)

- 30 Los estándares son preparados con una concentración de 200µg/mL de amorolfina en una solución de acetonitrilo/agua MilliQ (25/75, v/v)

Las muestras para analizar son diluidas en una concentración aproximada de 200mg/mL de amorolfina en una solución de acetonitrilo/agua Milli-Q (25/75, v/v)

Condiciones de cromatografía HLPC

- 35 [0300] Se aplica un gradiente de elución a partir de 2 fases móviles:

Fase móvil A: THF/ACN/Citrato Buffer pH4.5 (10/20/70) (v/v/v)

Fase móvil B: Acetonitrilo

t (min)	A (%)	B (%)
0	80	20
25	55	45
26	80	20
31	80	20

-Flujo: 0.9 mL/min

-Volumen inyectado: 30µL

5 -Tiempos de análisis: 32 min

[0301] La detección del pico principal de amorolfina se realiza con una longitud de onda de 224/ 265nm. Para cuantificar y evaluar la pureza, únicamente se utiliza una longitud de onda de 265nm.

[0302] Los resultados del contenido en activo y de pureza se determinan mediante el cromatógrafo del estándar de referencia y del cromatograma de amorolfina con un tiempo aproximado de retención de 12,6 min.

10 (6) Método RP-HPLC para determinar la pureza, identificar y cuantificar el Itraconazol

In vitro

[0303] Para poder evaluar las propiedades de liberación del principio activo contenido en el implante, se realiza un test de liberación In Vitro a 37°C durante 7 días y seguidamente se va aumentando la temperatura hasta 55°C a los 7 días en un medio fisiológicamente aceptable (0.9% NaCl). Se realizan pruebas en 3 muestras provenientes de un mismo lote.

15 [0304] Los implantes, previamente pesados, se introducen directamente en depósitos que contienen 5mL del medio fisiológico. Se extraen 100µL de la solución a temperaturas predeterminadas que son almacenados a temperatura ambiente hasta su análisis. El medio no se vuelve a llenar una vez extraído el volumen.

[0305] Los tiempos predeterminados son los siguientes: t=0, t=1h, t=5h, t=1d, t=2d, t=4d, t=7d, t=8d, t=9d y t= 15d.

20 Preparación de las muestras

[0306]

Blanco: THF/ACN/Fase móvil A (15/10/1975) (v/v/v)

Los estándares son preparados con una concentración de 50µg/mL de itraconazol en una solución de THF/ACN/Fase móvil A (15/10/1975) (v/v/v)

25 Las muestras para analizar son diluidas en una concentración aproximada de 50mg/mL de itraconazol en una solución THF/ ACN/Fase móvil A (15/10/1975) (v/v/v)

Condiciones de cromatografía HLPC

[0307] Se aplica un gradiente de elución a partir de 2 fases móviles:

Fase móvil A: THF/ACN/Buffer Citrato pH 4.5 (10/20/70) (v/v/v)

30 Fase móvil B: Acetonitrilo

t (min)	A (%)	B (%)
0	80	20
25	55	45
26	80	20
31	80	20

-Flujo: 0.9 mL/min

-Volumen inyectado: 25µL

-Tiempos de análisis: 32 min.

[0308] La detección del pico principal de itraconazol se realiza con una longitud de onda de 265nm. [0309] Los resultados del contenido en activo y de pureza se determinan mediante el cromatógrafo del estándar de referencia y del cromatograma de itraconazole con un tiempo aproximado de retención de 19,0 min.

C -Evaluación de la actividad antifúngica in vitro de un compuesto según la invención

- 5 [0310] La actividad antifúngica con el paso del tiempo (o capacidad de inhibición) de los compuestos descritos en los Ejemplos 1, 2, 6, 8, 10, 12, 18 y 19 de más adelante ha sido evaluada mediante el test de difusión del compuesto en el agar (inhibición de crecimiento en placa de Pétri), realizado en embriones de cepas de *Trichophyton Rubrum* aislados, de *Candida Krusei* y/o de *Candida Parapsilosis* (muestras clínicas humanas de Onicomycosis). El agente antifúngico liberado por el compuesto en el medio de cultivo inhibe en mayor o menor medida el desarrollo del inoculum; este dato es seguidamente comparado con la CMI correspondiente.

10 [0311] Antes de realizar el test de difusión, la Concentración Mínima Inhibidora (CMI) se realiza por microdilución en un medio líquido según el protocolo estándar CLSI M38-A2 para conocer la sensibilidad del agente fúngico utilizado en el test en el Agar. En este protocolo, la CMI del agente antifúngico, corresponde al 80% de inhibición (concerniente al control de crecimiento de la cepa fúngica).

- 15 [0312] Método: Se coloca una muestra de compuesto descrito en los Ejemplos 1, 2, 6, 8, 10, 12, 18 y 19 en el centro de una placa de Pétri (Müller-Hinton modificada) e incubada. La variación de crecimiento de la zona de inhibición (diámetro en mm) es medida en tiempos predeterminados (en días).

[0313] Esta experiencia se realiza según el protocolo estándar CLSI M44-A2 - en medio modificado Müller Hinton.

- 20 [0314] La incubación de las placas se realiza en cámara húmeda a dos temperaturas de incubación paralelas (27°C y/o 35 °C).

D -Procedimientos de estabilidad

[0315] Los implantes fabricados según el Ejemplo 1 y el Ejemplo 18 irradiados con rayos gamma han sido sometidos a estabilidad en condiciones ICH de estabilidad realizadas a diferentes condiciones entre 5°C, 25°C/60% de humedad relativa y 40°C/75% de humedad relativa.

- 25 [0316] La dosis y pureza del activo son evaluadas según el método descrito más arriba en B con diferentes tiempos de referencia.

E – Procedimientos de tests en vivo

[0317] Los implantes fabricados según el Ejemplo 1, 3 y 18 han sido implantados vía subcutánea en ratas macho sprague-dawley.

- 30 [0318] La implantación se realiza mediante una jeringuilla Hypak® de 1ml (Becton Dickinson) previamente cargada equipada con una aguja 20G HenkeSass Wolf (0.9mm diámetro exterior, 0.6mm diámetro interior, 16mm de longitud).

[0319] En periodos de 7 días, 28 días, 56 días, 91 días y 112 días con los implantes descritos en el Ejemplo 1, 24 días y 84 días con los implantes descritos en el Ejemplo 3 y 7 días, 30 días y 84 días con los implantes descritos en el Ejemplo 18, tras la implantación de los implantes, éstos fueron extraídos de los tejidos subcutáneos de los animales y se analizó su contenido en principio activo mediante RP HPLC- UV según el método descrito más arriba en B (1) hasta B (4).

- 35

II – Ejemplos detallados

Ejemplo 1:

- 40 [0320] Son preparados 4 lotes de implantes que contienen Terbinafina en diferentes concentraciones en PLGA 85:15 según el procedimiento descrito más arriba en A (1).

[0321] Las condiciones de extrusión son las siguientes:

Lotes	Diámetro Tornillo (mm)	Velocidad de extrusión (rpm)	Temperatura de extrusión (T°C)	Diámetro de boquilla (mm)	Presión en salida de extrusión
(1)	8	6	150-210 155-162	0,5	N/A
(2)	8	10	150-170	0,85	470-1200 500-1000 (mPa)
(3)	8	10-13	164	0,5	90-140 bar

(4)	8	10-13	166	0,5	200-250 (mPa)
-----	---	-------	-----	-----	---------------

[0322] Son cortados implantes de 10mm de longitud y 0,56mm de diámetro.

[0323] Los lotes son seguidamente evaluados según el método descrito más arriba en B (1) y/o B (2).

Lotes	Diámetro del implante (mm)	Contenido en principio activo (%m/m)	Pureza del activo %	Dosis de principio activo /implante (mg)
(1)	0,56mm	4,50	98,97	0,15
(2)	0,30mm	15,70	98,10	0,13
(3)	0,40	29,90	99,51	0,44
(4)	0,58	58,20	99,59	1,61

- 5 [0324] El test de liberación In Vitro es realizado tal y como se describe más arriba en B (2). Los resultados son representados en la Imagen 1.

[0325] La evaluación de la actividad fúngica In Vitro se realiza tal y como se describe más arriba en C. La imagen 5 representa la foto de una placa de agar tras haber sido implantado un compuesto según el Ejemplo 1(1) a 35°C en C. Parapsilosis.

- 10 [0326] El test In Vivo es realizado tal y como se describe más arriba en E. Los resultados del test In Vivo son representados en la Imagen 12. [0327] La estabilidad del lote (3) se determina según el método descrito más arriba en D a 5°C, 25°C/60% de humedad relativa y 40°C/75% de humedad relativa, a 1 mes, 3 meses y 6 meses. Los resultados del contenido en Terbinafina Hcl, de pureza y de dosis de activo obtenidos son los siguientes:

Lote	Parámetro	Condiciones	T0	T1M	T3M	T6M
Ejemplo 1 (3)	Contenido en principio activo (%m/m)	5°C	29,9	27,5	30,0	30,8
		25°C / 60%RH		27,9	30,3	30,8
		40°C / 75%RH		28,9	NA	NA
	Pureza (%Ar)	5°C	99,5	99,4	99,4	99,4
		25°C / 60%RH		99,5	99,4	99,4
		40°C / 75%RH		99,5	NA	NA

- 15 [0328] La estabilidad del lote (4) se determina según el método descrito más arriba en D a 5°C, a 9 meses y 12 meses. Los resultados del contenido en Terbinafina, de pureza y de dosis de activo obtenidos son los siguientes:

Lote	Parámetro	T0	T9M	T12M
Ejemplo 1 (4)		5°C	5°C	5°C
	Contenido (% w/w)	58,2	58,5	57,9
	Dosis (mg)	1.61	1:58	1:54
	Pureza (% Ar)	99.6	99.6	99.3

Ejemplo 2

- 20 [0329] Es preparado un lote de implantes que contienen Terbinafina HCl y PLGA 85:15 según el procedimiento descrito más arriba en A (1).

Diámetro Tornillo (mm)	Velocidad de extrusión (rpm)	Temperatura de extrusión (T°C)	Diámetro de boquilla (mm)	Presión en salida de extrusión (mPa)
8	3,5-7	166	0,85	2500

[0330] Son cortados implantes de 25mm de longitud y 0,80mm de diámetro.

Contenido en principio activo (%m/m)	Pureza del activo %	Dosis de principio activo /implante (mg)
57,70	99,80	5,70

[0331] Son cortados implantes de 10mm de longitud y 0,80mm de diámetro.

Contenido en principio activo (%m/m)	Pureza del activo %	Dosis de principio activo /implante (mg)
57,70	99,80	2:28

5

[0332] El test de liberación In Vitro es realizado con implantes de 10mm de longitud tal y como se describe más arriba en B (2). Los resultados son representados en la Imagen 3.

[0333] La evaluación de la actividad fúngica In Vitro se realiza tal y como se describe más arriba en C. La Imagen 6 representa la foto de una placa de agar tras haber sido implantado un compuesto según el Ejemplo 2 en *Candida* Parapsilosis. Los resultados son resumidos en la Imagen 9.

Ejemplo 3

- 10 [0334] Es preparado un lote de implantes que contienen dexametasona y PLGA 75:25 según el procedimiento descrito más arriba en A (1).

Diámetro Tornillo (mm)	Velocidad de extrusión (rpm)	Temperatura de extrusión (T°C)	Diámetro de boquilla (mm)	Presión en salida de extrusión (bar mPa)
8		130	0,85	20-40

[0335] Son cortados implantes de 6mm de longitud y 0,45mm de diámetro.

Contenido en principio activo %m/m	Pureza del activo %	Dosis de principio activo /implante (mg)
55,0	99,15	0,646

- 15 [0336] El test liberación In Vitro es realizado tal y como se describe más arriba en E.

Ejemplo 4

[0337] Es preparado un lote de implantes que contienen Ciclopiroxolamina al 60% y PLGA 85:15 al 40% según el procedimiento descrito más arriba en A (1).

Diámetro Tornillo (mm)	Velocidad de extrusión (rpm)	Temperatura de extrusión (T°C)	Diámetro de boquilla (mm)	Presión en salida de extrusión (bar mPa)
8	6	155	0,85	2000

- 20 [0338] Son cortados implantes de 10mm de longitud y 0,60mm de diámetro.

Ejemplo 5

[0339] Es preparado un lote de implantes que contienen miconazol al 50% y PLGA 85:15 al 50% según el procedimiento descrito más arriba en A (1).

Diámetro Tornillo (mm)	Velocidad de extrusión (rpm)	Temperatura de extrusión (T°C)	Diámetro de boquilla (mm)	Presión en salida de extrusión (bar mPa)
8	4,5-5,5	160	0,85	1500-200

- 25 [0340] Son cortados implantes de 9mm de longitud y 0,58mm de diámetro.

Ejemplo 6

[0341] Es preparado un lote de implantes que contienen amorolfina y PLGA 85:15 según el procedimiento descrito más arriba en A (1).

Diámetro Tornillo (mm)	Velocidad de extrusión (rpm)	Temperatura de extrusión (T°C)	Diámetro de boquilla (mm)	Presión en salida de extrusión (bar mPa)
8	2-10	160	1,5	-

5 [0342] Son cortados implantes de 10,90mm de longitud y 0,58mm de diámetro. Los análisis son realizados según el proceso descrito más arriba en B (5).

Contenido API% m/m	Pureza del activo %	Dosis implantada
46,30	100	1,54

[0343] La liberación In Vitro es realizada tal y como se describe más arriba en B (5). Los resultados son representados en la Imagen 3.

[0344] La evaluación de la actividad antifúngica In Vitro es realizada tal y como se describe más arriba en C.

10 Ejemplo 7

[0345] Es preparado un lote de implantes que contienen Cola de caballo al 30% y PLGA 85:15 al 70% según el procedimiento descrito más arriba en A (1).

[0346] Las condiciones de extrusión son las siguientes:

Diámetro Tornillo (mm)	Velocidad de extrusión (rpm)	Temperatura de extrusión (T°C)	Diámetro de boquilla (mm)	Presión en salida de extrusión (mPa)
8	10 a 150°C 5 min y después 2 a 180°C	150-180	0.85	2000-3000

15 [0347] Son cortados implantes de 10mm de longitud y 0,4- 0,8mm de diámetro. La Imagen 5 muestra una foto de implantes realizados en el Ejemplo 7 tomada con lupa binocular.

Ejemplo 8

[0348] Es preparado un lote de implantes que contienen itraconazol y PLGA 85:15 según el procedimiento descrito más arriba en A (1).

Diámetro Tornillo (mm)	Velocidad de extrusión (rpm)	Temperatura de extrusión (T°C)	Diámetro de boquilla (mm)	Presión en salida de extrusión (mPa)
8	10	110-170	0.7	3000

20 [0349] Son cortados implantes de 6mm de longitud y 0,7mm de diámetro. Los análisis son realizados según el proceso descrito más arriba en B (6).

Contenido % m/m	Pureza del activo %	Dosis implantada
60.90	99.3	1.9

[0350] La Imagen 16 muestra una foto de implantes realizados en el Ejemplo 8 tomada con lupa binocular.

25 Ejemplo 9

[0351] Es preparado un lote de implantes que contienen un 12% de lactato y Terbinafina HCl según el procedimiento descrito más arriba en A (1).

Diámetro Tornillo (mm)	Velocidad de extrusión (rpm)	Temperatura de extrusión (T°C)	Diámetro de boquilla (mm)	Presión en salida de extrusión (mPa)
------------------------	------------------------------	--------------------------------	---------------------------	--------------------------------------

ES 2 986 383 T3

8	12	110-120	0.85	750
---	----	---------	------	-----

[0352] Son cortados implantes de 10mm de longitud y 0,8mm de diámetro.

[0353] Los análisis son realizados según el proceso descrito más arriba en B (1) y B (2).

Contenido % m/m	Pureza del activo %	Dosis implantada
58.20	99.53	2.15

5 [0354] La liberación In Vitro es realizada tal y como se describe más arriba en B (2).

Ejemplo 10

[0355] Es preparado un lote de implantes que contienen un 50% de PLGA 85:15 y un 50% de L-lactato según el procedimiento descrito más arriba en A (1).

Diámetro Tornillo (mm)	Velocidad de extrusión (rpm)	Temperatura de extrusión (T°C)	Diámetro de boquilla (mm)	Presión en salida de extrusión (mPa)
8	10-20	120	0.85	49

10 [0356] Son cortados implantes de 10mm de longitud y 0,8mm de diámetro.

Ejemplo 11

[0357] Es preparado un lote de implantes que contienen un 12% de PLGA 50: 50, PLGA 85 :15 y un 60% de Terbinafina HCl según el procedimiento descrito más arriba en A (1).

Diámetro Tornillo (mm)	Velocidad de extrusión (rpm)	Temperatura de extrusión (T°C)	Diámetro de boquilla (mm)	Presión en salida de extrusión (mPa)
8	10	166-100	0,5-0,85	1000-2000

15 [0358] Son cortados implantes de 10mm de longitud y 0,6mm de diámetro.

[0359] Los análisis son realizados según el proceso descrito más arriba en B (1) y B (2).

Contenido % m/m	Pureza del activo %	Dosis implantada
59.60	99.53	1.65

Ejemplo 12

20 [0360] Es preparado un lote de implantes que contienen un 100% de PLGA 85:15 según el procedimiento descrito más arriba en A (1).

Diámetro Tornillo (mm)	Velocidad de extrusión (rpm)	Temperatura de extrusión (T°C)	Diámetro de boquilla (mm)	Presión en salida de extrusión (mPa)
8	2-3	146-154	0.85	-

[0361] Son cortados implantes de 10mm de longitud y 0,80mm de diámetro.

25 [0362] Es realizado un ensayo antifúngico con dos cepas tal y como se describe más arriba en: Candida Krusei y Candida Parapsilosis. Los resultados de la aureola de inhibición son dados en milímetros alrededor del implante según la siguiente tabla:

T	10 días	14 días	20 días	28 días
Candida Kruse	4mm	-	3mm	3mm
Candida Parapsilosis	4mm	5mm	3mm	3mm

Ejemplo 13

[0363] Es preparado un lote de implantes que contienen un 12% de PLGA 202S, 28% de PLGA 85 :15 y un 60% de Terbinafina HCl según el procedimiento descrito más arriba en A (1).

Diámetro Tornillo (mm)	Velocidad de extrusión (rpm)	Temperatura de extrusión (T°C)	Diámetro de boquilla (mm)	Presión en salida de extrusión (mPa)
8	8	100	0.85	1600

5 [0364] Son cortados implantes de 10mm de longitud y 0,55mm de diámetro.

[0365] Los análisis son realizados según el proceso descrito más arriba en B (1) y B (2).

Contenido % m/m	Pureza del activo %	Dosis implantada
59.3	99.53	1.51

Ejemplo 14

10 [0366] Es preparado un lote de implantes que contienen un 50% de PLGA 85:15 según el procedimiento descrito más arriba en A (1).

Diámetro Tornillo (mm)	Velocidad de extrusión (rpm)	Temperatura de extrusión (T°C)	Diámetro de boquilla (mm)	Presión en salida de extrusión (mPa)
8	8 rpm	100	0.85	1600

[0367] Son cortados implantes de 10mm de longitud y 0,55mm de diámetro.

Ejemplo 15

15 [0368] Es preparado un lote de implantes que contienen un 25% de quitosan y un 75% de PLGA 85:15 según el procedimiento descrito más arriba en A (1).

Diámetro Tornillo (mm)	Velocidad de extrusión (rpm)	Temperatura de extrusión (T°C)	Diámetro de boquilla (mm)	Presión en salida de extrusión (mPa)
8	10	150	0.85	1500

[0369] Son cortados implantes de 10mm de longitud y 0,60mm de diámetro.

Ejemplo 16

20 [0370] Es preparado un lote de implantes que contienen un 20% de quitosan y PLGA 85:15 y Terbinafina HCl según el procedimiento descrito más arriba en A (1).

Diámetro Tornillo (mm)	Velocidad de extrusión (rpm)	Temperatura de extrusión (T°C)	Diámetro de boquilla (mm)	Presión en salida de extrusión (mPa)
8	10	148	0.85	2000

[0371] Son cortados implantes de 10mm de longitud y 0,60mm de diámetro.

[0372] Los análisis son realizados según el proceso descrito más arriba en B (1) y B (2).

Contenido % m/m	Pureza del activo %	Dosis implantada
8.80	99.63	0.33

25 [0373] El test de difusión In Vitro es realizado tal y como se describe más arriba. Los resultados son representados en la Imagen 4.

Ejemplo 17

[0374] Es preparado un lote de implantes que contienen Minoxidil y PLGA 85:15 según el procedimiento descrito más arriba en A (1).

Diámetro (mm)	Tornillo	Velocidad de extrusión (rpm)	Temperatura de extrusión (T°C)	Diámetro de boquilla (mm)	Presión en salida de extrusión (mPa)
8		10	148	0.85	2000

- 5 [0375] Son cortados implantes de 8mm de longitud y 0,75mm de diámetro.

Ejemplo 18

[0376] Son preparados lotes de implantes que contienen diferentes concentraciones de ciclopirox en PLGA 85:15 según el procedimiento descrito más arriba en A (1). (1)

	Diámetro tornillo (mm)	Velocidad de extrusión (rpm)	Temperatura de extrusión (T°C)	Diámetro de boquilla (mm)	Presión	Longitud y diámetro (mm)
(1)	8	2	130	0.85	N/A	10 x 0,30mm
(2)	8	10-12	102	0.85	150 bar	10 x 0,40mm
(3)	8	10	110	0.70	75 bar	10 x 0,60mm
(4)	8	10	130	1	N/A	9 x 0,65mm

- 10 [0377] Los análisis son realizados según el proceso descrito más arriba en B (3) y B (4).

	Contenido % m/m	Pureza del activo %	Dosis implantada mg
(1)	15.5	97.0	0.15
(2)	34,	98,10	0.52
(3)	59,690	98.40	2.50
(4)	65.80	98.20	1.80

[0378] El test de liberación In Vitro es realizado tal y como se describe más arriba en B (4). Los resultados son representados en la Imagen 2.

[0379] La evaluación de la actividad antifúngica In Vitro es realizada tal y como se describe más arriba en C.

- 15 [0380] El test liberación In Vivo es realizado tal y como se describe más arriba en E.

[0381] La Imagen 11 muestra una foto de un implante de compuesto descrito en el ejemplo 18 (3) tras 84 días de implantación.

[0382] Los resultados de la implantación In Vivo son resumidos en la Imagen 13.

- 20 [0383] La estabilidad del lote (2) se determina según el método descrito más arriba en D a 5°C, 25°C/60% de humedad relativa y 40°C/75% de humedad relativa, a 1 mes, 3 meses y 6 meses. Los resultados del contenido en ciclopirox, de pureza y dosis de activo obtenidos son los siguientes:

Lote	Parámetro	Condiciones	T0	T1M	T3M	T6M
Ejemplo 18 (2)	Contenido en principio activo (%m/m)	5°C	34.80	33.9	35.0	36.8
		25°C / 60%RH		34.5	33.8	35.7
		40°C / 75%RH		33.0	NA	NA
	Pureza (% w/w)	5°C	98.1	98.6	98.3	98.6
		25°C / 60%RH		98.6	98.3	98.4
		40°C / 75%RH		98.7	NA	NA

	Dosis activo (mg)	5°C	0.51	0.46	0.52	0.54
		25°C / 60%RH		0.53	0.49	0.51
		40°C / 75%RH		0.51	NA	NA

[0384] La estabilidad del lote (3) se determina según el método descrito más arriba en D a 5°C, 25°C/60% de humedad relativa y 40°C/75% de humedad relativa, a 1 mes, 3 meses y 6 meses. Los resultados del contenido en ciclopirox, de pureza y dosis de activo obtenidos son los siguientes:

Lote	Parámetro	Condiciones	T0	T1M	T3M	T6M
Ejemplo 18 (3)	Contenido en principio activo (%m/m)	5°C	59.9	58.6	57.5	60.2
		25°C / 60%RH		56.8	61.3	59.4
		40°C / 75%RH		57.6	NA	NA
	Pureza (% w/w)	5°C	98.40	98.4	98.4	98.8
		25°C / 60%RH		98.3	98.5	98.7
		40°C / 75%RH		98.3	NA	NA
	Dosis activo (mg)	5°C	2.50	2:18	2:39	2:28
		25°C / 60%RH		2:23	2:37	2:40
		40°C / 75%RH		2:22	NA	NA

5

Ejemplo 19

[0385] Es preparado un lote de implantes que contienen Ciclopirox y PLGA 85:15 según el procedimiento descrito más arriba en A (1).

Diámetro tornillo (mm)	Velocidad de extrusión (rpm)	Temperatura de extrusión (T°C)	Diámetro de boquilla (mm)	Presión en salida de extrusión
8	10-17	130-126	1	600-2300

10 [0386] Son cortados implantes de 7mm de longitud y 1mm de diámetro.

[0387] Los análisis son realizados según el proceso descrito más arriba en B (3) y B (4).

Contenido % m/m	Pureza del activo %	Dosis implantada mg
55,00	98.9	1.98

15 [0388] La evaluación de la actividad fúngica In Vitro se realiza tal y como se describe más arriba en C. La Imagen 7 representa la foto de una placa de agar tras haber sido implantado un compuesto según el Ejemplo 19 en Candidae Parapsilosis.

[0389] Los resultados son resumidos en las Imágenes 10a 10b.

Ejemplo 20

20 [0390] Es preparada una mezcla al 50% de PLGA 85:15 y al 50% de PLA 202S según el procedimiento descrito más arriba en A (2). Los punzones son colocados en configuración de 1,4mm con un grosor de 4. El lote contiene 19 implantes

[0391] El procedimiento aplica una fuerza de compresión de 220-250N y una fuerza de eyección de 20-25N.

[0392] Los implantes obtenidos poseen las siguientes características:

Masa (mg)	Longitud (mm)	Diámetro (mm)	Densidad (g/mL)	Volumen (mL)
1,05	1.61	0.91	1,11	1.05

Ejemplo 21

[0393] Es preparado un filamento que contiene un 100% de PLGA 85:15 según el procedimiento descrito más arriba en A (3).

Diámetro tornillo (mm)	Velocidad de extrusión (rpm)	Temperatura de extrusión (T°C)	Diámetro de boquilla (mm)	Presión en salida de extrusión
8	12	135-141	2.5	60 MPa

- 5 [0394] El filamento de diámetro 1.55 -1,75mm es a continuación impreso en 3D tal y como se describe más arriba en A (3). Las condiciones de impresión son las siguientes:

- Temperatura de extrusión: 190°C
- Temperatura cristal (cuna): 50°C
- Alimentación: 60% de alimentación máxima

- 10 - Velocidad: 80% de la velocidad máxima

[0395] Los implantes son impresos en lotes de 10, y miden 10 mm por 0,4 mm de diámetro.

Ejemplo 22

[0396] Es preparado un lote de implantes que contienen Ciclopirox y PLA 202H según el procedimiento descrito más arriba en A (1).

Diámetro tornillo (mm)	Velocidad de extrusión (rpm)	Temperatura de extrusión (T°C)	Diámetro de boquilla (mm)	Presión en salida de extrusión
8	6-10	80	1	N/A

- 15 [0397] Son cortados implantes de 10mm de longitud y 0,8mm de diámetro. [0398] Los análisis son realizados según el proceso descrito más arriba en B (3) y B (4).

Contenido % m/m	Pureza del activo %	Dosis implantada mg
41.90	99.95	2.37

Ejemplo 23

- 20 [0399] Es preparado un lote de implantes que contienen un 30% (w/w) de Arginina y PLGA 85:15 es preparado según el procedimiento descrito más arriba en A (1).

Diámetro tornillo (mm)	Velocidad de extrusión (rpm)	Temperatura de extrusión (T°C)	Diámetro de boquilla (mm)	Presión en salida de extrusión
8	8	150	1	1500 MPa

[0400] Son cortados implantes de 10mm de longitud y 0,9mm de diámetro.

Ejemplo 24

- 25 [0401] Es preparado un lote de implantes que contienen un 30% (w/w) de Ciclopirox y 30% (w/w) de Terbinafina para obtener una mezcla de PLGA 85:15 con un contenido activo de 60% según el procedimiento descrito más arriba en A (1).

Diámetro tornillo (mm)	Velocidad de extrusión (rpm)	Temperatura de extrusión (T°C)	Diámetro de boquilla (mm)	Presión en salida de extrusión
8	10-12	130-140	1	90-150 bar

[0402] Son cortados implantes de 10mm de longitud y 0,8mm de diámetro.

- 30 Ejemplo 25

[0403] Es preparado un lote de implantes que contienen un 60% (w/w) de Terbinafina-HCl y PLGA 85:15 según el procedimiento descrito más arriba en A (1).

[0404] Las condiciones de extrusión son las siguientes:

Diámetro tornillo (mm)	Velocidad de extrusión (rpm)	Temperatura de extrusión (T°C)	Diámetro de boquilla (mm)	Presión en salida de extrusión
8	10-13	166	0.5	200-250 bar

5 [0405] Son cortados implantes de 10mm de longitud y 0,56mm de diámetro.

[0406]El lote es seguidamente evaluado analíticamente según el método descrito más arriba en B (1) y/o B (2).

Diámetro del implante (mm)	Contenido en principio activo (%m/m)	Pureza del activo %	Dosis de principio activo /implante (mg)
0,56mm	58.5	99.6	1.41

[0407] El test In Vivo es realizado tal y como se describe más arriba en E. Los resultados del test In Vivo se muestran en la Imagen 14

10 Ejemplo 26

[0408] Es preparado un lote de implantes de mayores dimensiones (de 16,1g es decir, el equivalente teórico de 6000 unidades) que contienen un 60% (w/w) de Terbinafina-HCl en PLGA 85:15 según el procedimiento descrito más arriba en A (1).

[0409] Las condiciones de extrusión son las siguientes:

Diámetro tornillo (mm)	Velocidad de extrusión (rpm)	Temperatura de extrusión (T°C)	Diámetro de boquilla (mm)	Presión en salida de extrusión
8	6	167	0.5	230-250 bar

15

[0410] Son cortados implantes de 10mm de longitud y 0,56mm de diámetro.

[0411]El lote es seguidamente evaluado analíticamente según el método descrito más arriba en B (1) y/o B (2).

Diámetro del implante (mm)	Contenido en principio activo (%m/m)	Pureza del activo %	Dosis de principio activo /implante (mg)
0,56mm	61.7	99.8	1.63

20 [0412] El test de liberación In Vitro es realizado tal y como se describe más arriba en B (2). Los resultados son representados en la Imagen 15.

Ejemplo 27

[0413] Es preparado un lote de implantes de mayores dimensiones (de 3,9g es decir, el equivalente teórico de 1441 unidades) que contienen aproximadamente un 60% (w/w) de Ciclopirox en PLGA 85:15 según el procedimiento descrito más arriba en A (1).

Diámetro tornillo (mm)	Velocidad de extrusión (rpm)	Temperatura de extrusión (T°C)	Diámetro de boquilla (mm)	Presión en salida de extrusión
8	5	112	0.6	107

25

[0414] Son cortados implantes de 10mm de longitud y 0,56mm de diámetro.

[0415] Los análisis son realizados según el proceso descrito más arriba en B (3) y B (4).

Contenido % m/m	Pureza del activo %	Dosis implantada mg
58.8	99.0	1.64

[0416] El test de liberación In Vitro es realizado tal y como se describe más arriba en B (2). Los resultados son representados en la Imagen 16.

5

10

15

20

25

30

35

REIVINDICACIONES

1. Compuesto que contiene uno o varios polímeros sólidos biodegradables de liberación prolongada, y puntualmente uno o varios principios activos para su utilización en el tratamiento de las enfermedades de la uña mediante administración por vía subcutánea a una distancia superior a 1 cm del borde de la uña en su extremo proximal más cercano del dedo a excepción de la última falange.
- 5
2. Compuesto para ser utilizado según la reivindicación 1, que incluye uno o varios principios activos seleccionados entre:
- Los antiinfecciosos, y entre ellos:
 - los agentes antifúngicos,
 - 10 - los antibióticos, y
 - los antiparasitarios;
 - Los antiinflamatorios, y entre ellos:
 - los antiinflamatorios esteroideos,
 - los antiinflamatorios no esteroideos, y
 - 15 - los inhibidores de Janus Kinase (JAK);
 - Las ciclosporinas;
 - la vitamina D o derivados de la vitamina D,
 - los inmunosupresores;
 - los aminoácidos, de preferencia la Arginina,
 - 20 - los principios activos que aceleran el crecimiento de la uña, y entre ellos:
 - las prostaglandinas,
 - el Chitosan, el hidroxipropilchitosan,
 - el ácido valpróico,
 - 25 - el Echisetum arvense (cola de caballo), el Ácido hialurónico, la Biotina, la Hormona de crecimiento (GH), el Minoxidil, la Finasterida;
 - los principios activos que favorecen la circulación sanguínea, y entre ellos:
 - los vasodilatadores, y
 - los antiagregantes plaquetarios; y
 - los anestésicos locales.
- 30
3. Compuesto para ser utilizado según la reivindicación 1 o 2 en el tratamiento de enfermedades de la uña, de preferencia para la onicomiosis, que se caracteriza por incluir en su composición uno o varios principios activos, y entre ellos:
- los agentes antifúngicos;
 - los antiinflamatorios esteroideos
 - 35 - los antiinflamatorios no esteroideos y los inhibidores de JanusKinase (JAK);
 - los principios activos que aceleran el crecimiento de la uña seleccionados son las prostaglandinas, el Echisetum arvense (cola de caballo), el Chitosan, el hidroxipropilchitosan, el Ácido hialurónico, la Biotina, el Ácido valpróico, la Hormona de crecimiento (GH), el Minoxidil y/o la Finasterida;
 - los aminoácidos, de preferencia la Arginina;

- los anestésicos locales;
 - los vasodilatadores;
 - los antibióticos; y
 - los antiparasitarios.
- 5 4. Compuesto para ser utilizado según cualquiera de las reivindicaciones 1, 2 o 3 en el tratamiento de enfermedades de la uña, especialmente para la psoriasis acompañada o no de un fenómeno inflamatorio, conteniendo en su composición uno o varios principios activos seleccionados entre:
- los antiinflamatorios esteroideos;
 - los antiinflamatorios no esteroideos;
- 10 - los inhibidores de Janus Kinase (JAK);
- Las ciclosporinas;
 - los aminoácidos, de preferencia la Arginina;
 - la vitamina D o derivados de la vitamina D;
 - los inmunosupresores;
- 15 - los retinoides
- los compuestos tales como la Antralina (o el ditranol) y la urea;
 - uno o varios principios activos que aceleran el crecimiento de la uña seleccionados preferiblemente entre las prostaglandinas, el Equisetum arvense (cola de caballo), el Chitosan, el hidroxipropilchitosan, el Ácido hialurónico, la Biotina, el Ácido valpróico, la Hormona de crecimiento (GH), el Minoxidil y/o la Finasterida;
- 20 - los vasodilatadores; y
- los anestésicos locales.
- 25 5. Compuesto que contiene uno o varios polímeros sólidos biodegradables de liberación prolongada, y puntualmente uno o varios principios activos para ser utilizado según cualquiera de las reivindicaciones de la 1 a la 4 y que se caracteriza por presentarse en forma de implante conteniendo puntualmente un extremo afilado, un tubo cilíndrico o un hilo.
- 30 6. Compuesto que contiene uno o varios polímeros sólidos biodegradables de liberación prolongada, y puntualmente uno o varios principios activos para ser utilizado según cualquiera de las reivindicaciones de la 1 a la 5 caracterizado, en lo que se refiere al polímero biodegradable de liberación prolongada, por ser un poliéster y preferiblemente un copolímero del ácido láctico-ácido glicólico (PLGA) o un polímero del ácido láctico (PLA) y en que la carga de principio activo está entre el 0 y el 99%, de preferencia inferior o igual al 85% y mejor entre el 20 y el 70% en peso y en que contiene entre 0,04 y 6,5 mg de ciclopirox, ciclopiroxolamina, terbinafina, de clorhidrato de terbinafina o de itraconazol y PLGA.
- 35 7. Compuesto que contiene uno o varios polímeros sólidos biodegradables de liberación prolongada, y puntualmente uno o varios principios activos para ser utilizado según cualquiera de las reivindicaciones de la 1 a la 6 en forma de implante para el tratamiento de las micosis de la uña que se caracteriza por contener uno o varios polímeros sólidos biodegradables de liberación prolongada, y puntualmente uno o varios antifúngicos y que se presenta en forma de implante con una longitud máxima de 25 mm y preferiblemente de entre 4 y 15 mm y un diámetro comprendido entre 0,1 y 1 mm y preferiblemente de entre 0,3 y 0,8 mm.
- 40 8. Compuesto para ser utilizado según cualquiera de las reivindicaciones de la 1 a la 7 en el tratamiento en el tratamiento de las enfermedades de la uña, que se caracteriza por presentarse en forma de implante, tubo cilíndrico o hilo, que puntualmente puede tener un extremo afilado y que el compuesto puede ser administrado en el dedo a excepción de la última falange, en la primera o segunda falange de los dedos, preferiblemente en la segunda falange y en la primera falange del pulgar o del dedo gordo del pie, pudiendo presentarse en forma de ocho compuestos, o de 6 compuestos y preferiblemente en cuatro compuestos para ser administrados de manera simultánea en el mismo
- 45 dedo y cuyas administraciones se realizan cada mes, cada tres meses o cada seis meses y que el tratamiento es administrado durante al menos 48 semanas en el caso en el que la toda la uña esté afectada, o durante 24 semanas

cuando únicamente está afectada la mitad de la uña, durante 12 semanas cuando la afección es menor a un cuarto de la uña y durante 6 semanas cuando la afección es de menos del 10%.

5 9. Compuesto que contiene uno o varios polímeros biodegradables o no, de liberación prolongada, y puntualmente, uno o varios principios activos para ser utilizados según las reivindicaciones de la 1 a la 8 en el tratamiento de enfermedades de la uña, caracterizados por ser utilizados de manera simultánea o repartidos en el tiempo con un compuesto sólido que contiene uno o varios polímeros sólidos biodegradables o no de liberación prolongada, y puntualmente con uno o varios principios activos, que se presenta en forma de un dispositivo destinado a ser administrado mediante inserción en el espacio entre el lecho y la placa de la uña.

10 10. Compuesto que contiene uno o varios polímeros biodegradables o no, de liberación prolongada, y puntualmente, uno o varios principios activos para ser utilizados según las reivindicaciones de la 1 a la 8 en el tratamiento de enfermedades de la uña, caracterizados por ser utilizados de manera simultánea o repartidos en el tiempo con un compuesto líquido que contiene uno o varios polímeros sólidos biodegradables o no de liberación prolongada, y puntualmente con uno o varios principios activos preferiblemente uno o varios antifúngicos, que se presenta en forma de un dispositivo destinado a ser administrado mediante inserción en el espacio entre el lecho y la placa de la uña.

15

20

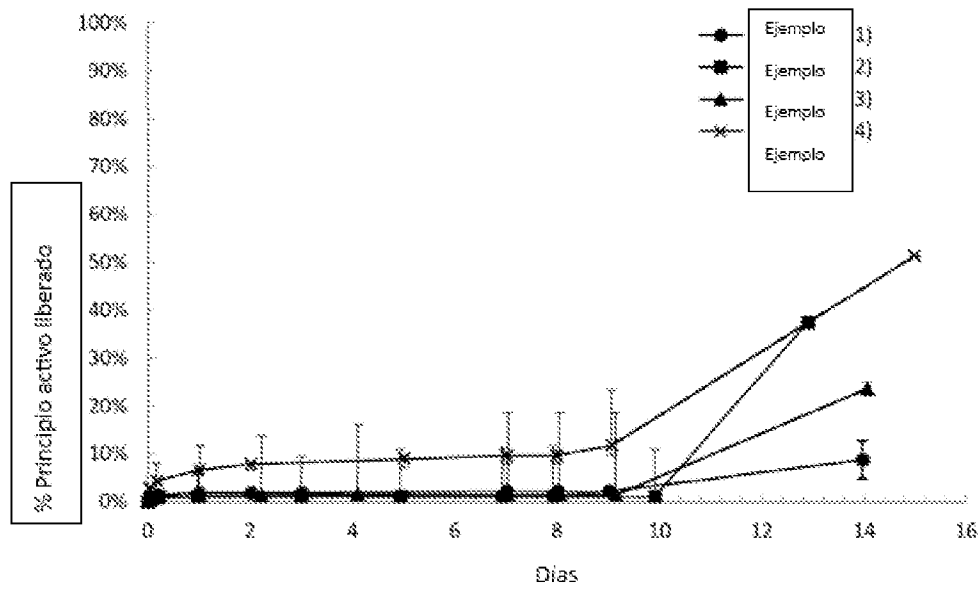


Figura 1

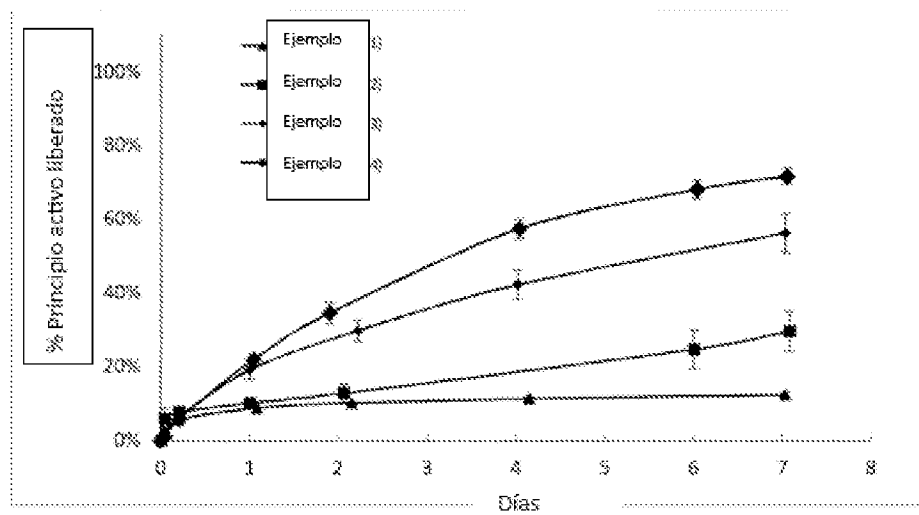


Figura 2

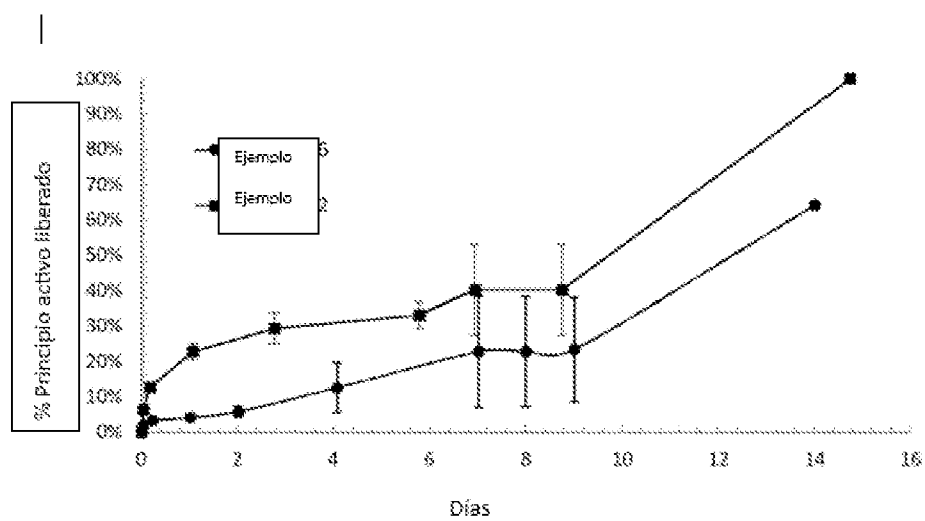


Figura 3

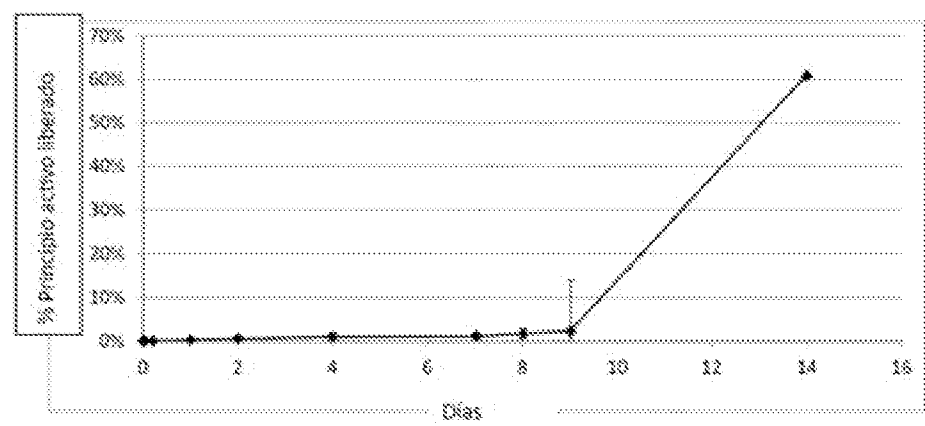


Figura 4

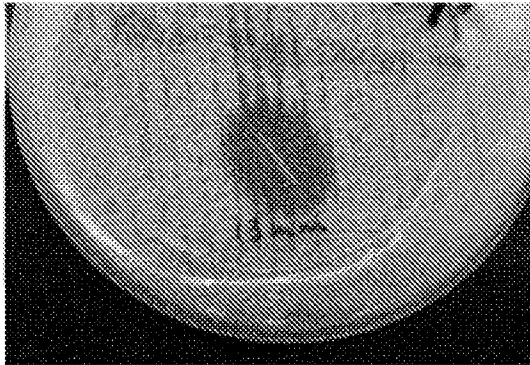


Figura 5

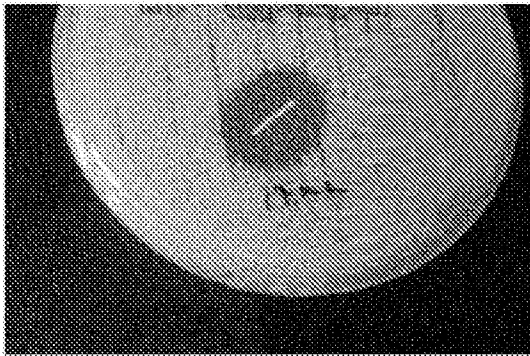


Figura 6

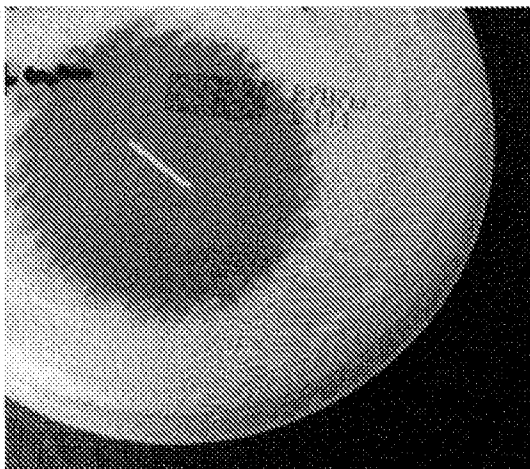


Figura 7

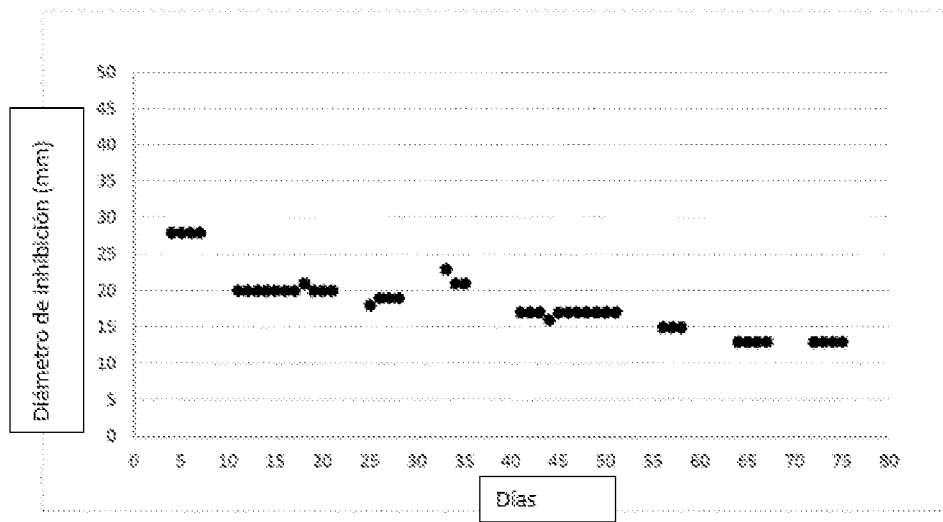


Figura 8

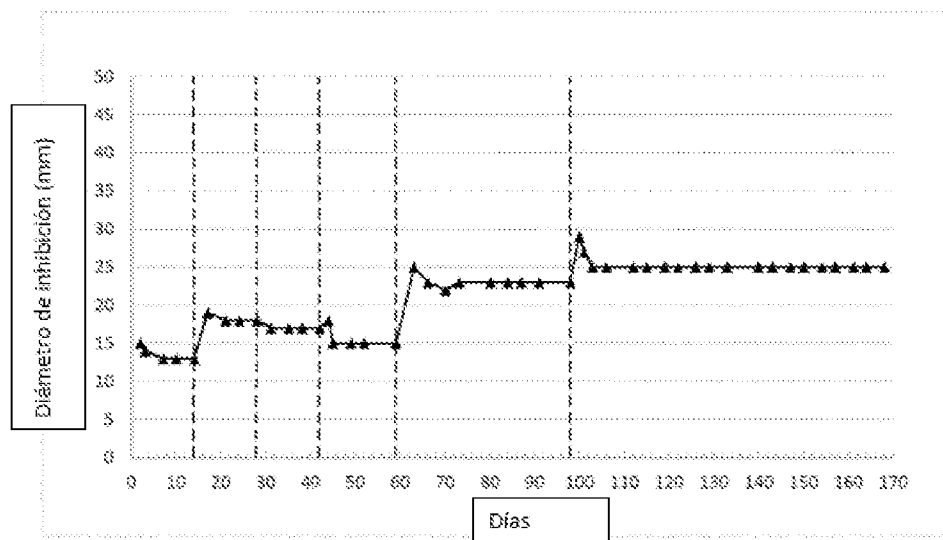


Figura 9

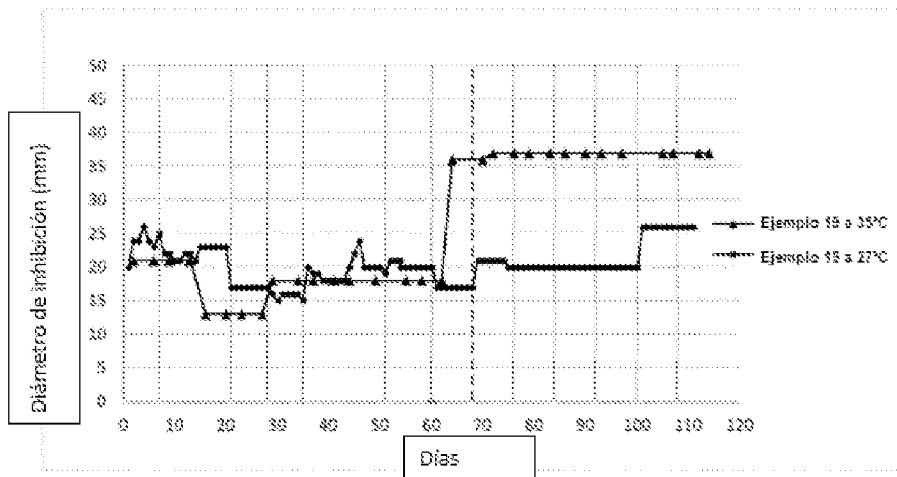


Figura 10a

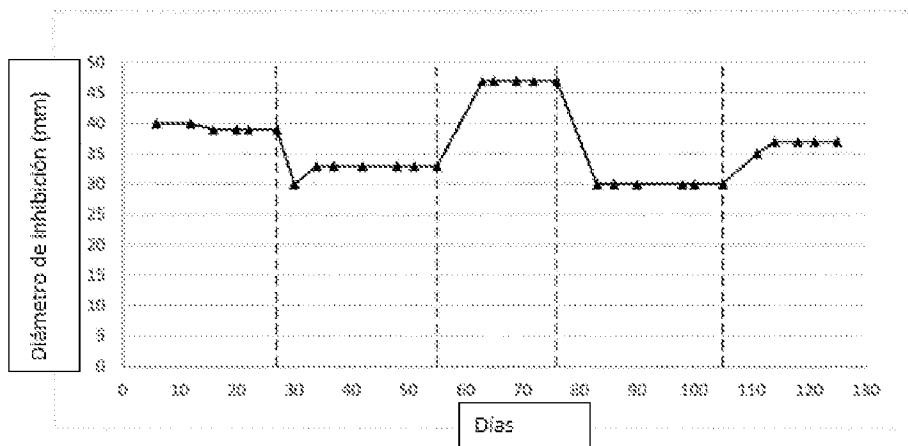


Figura 10b

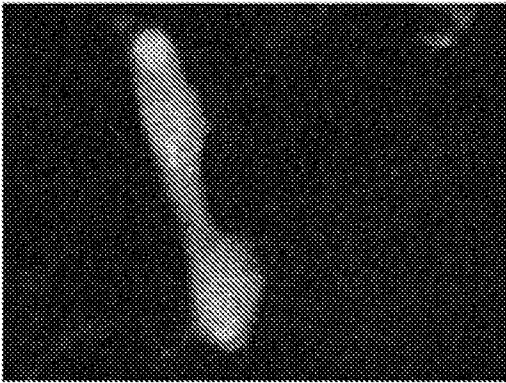


Figura 11

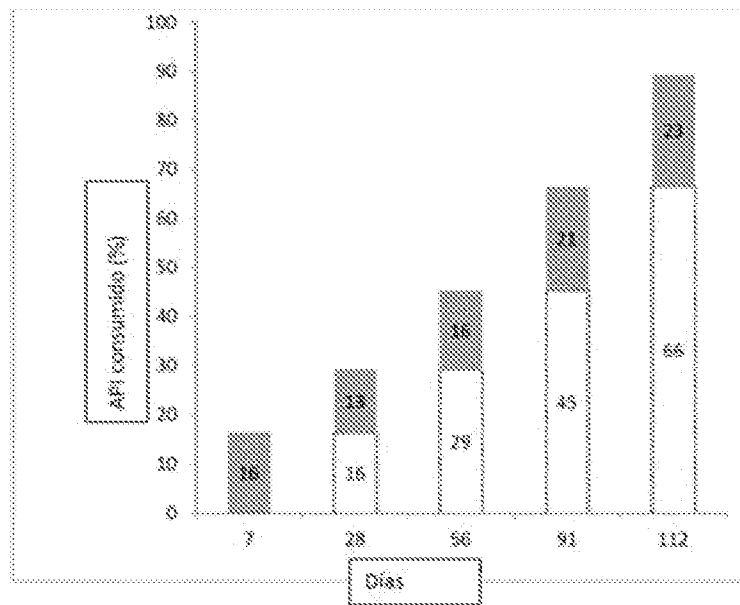


Figura 12

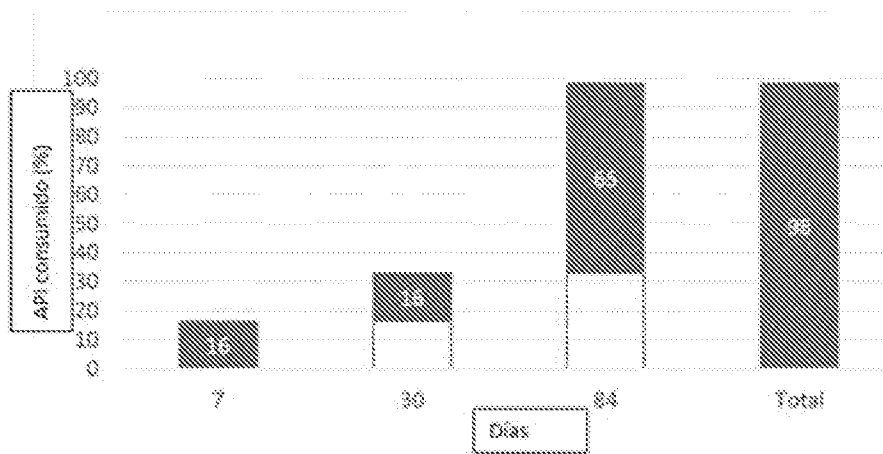


Figura 13

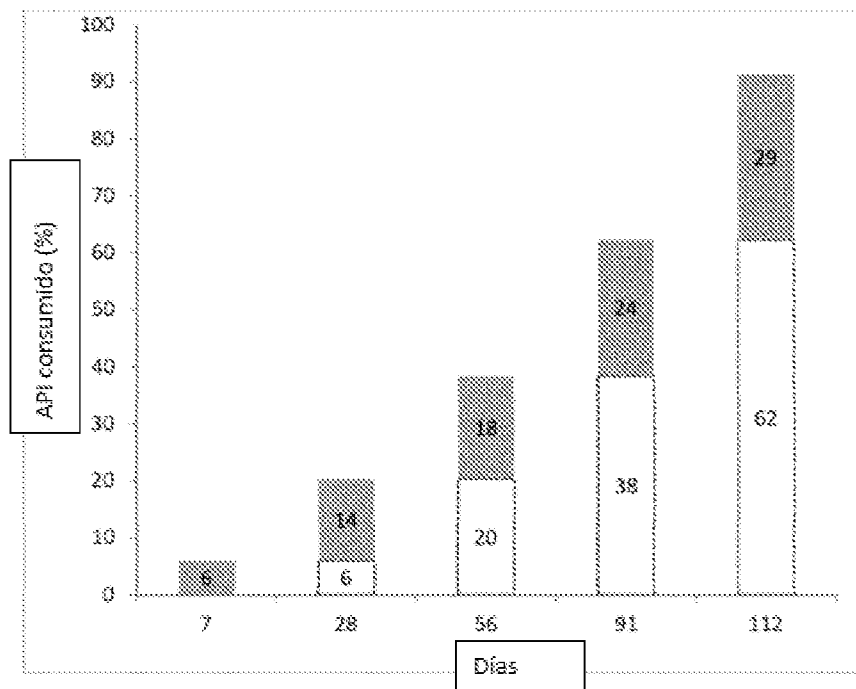


Figura 14

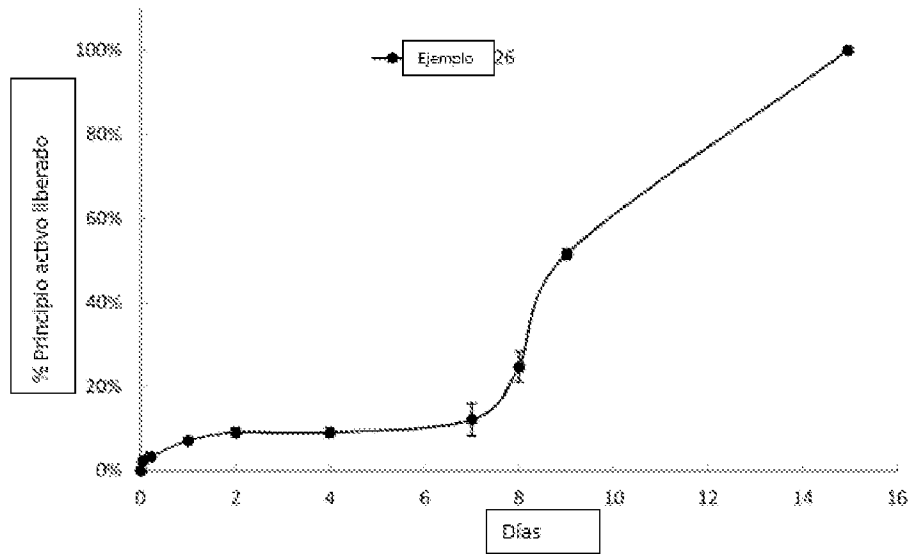


Figura 15

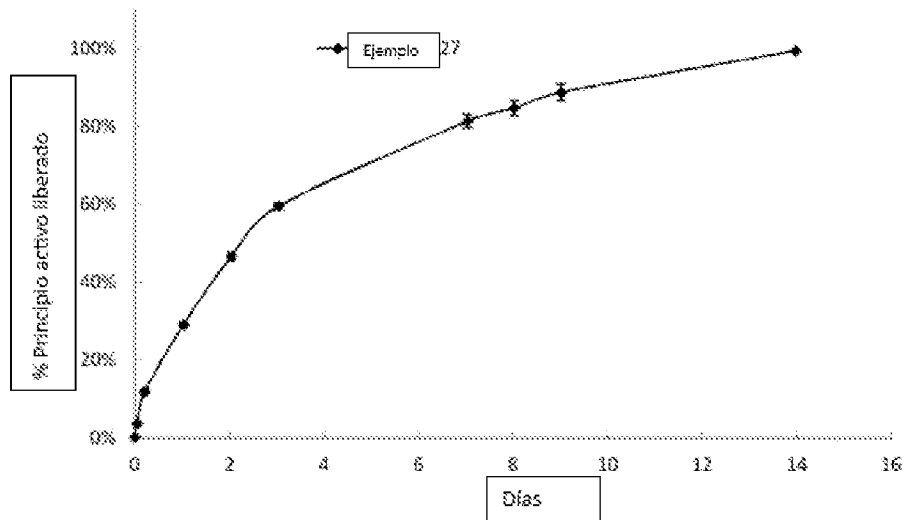


Figura 16

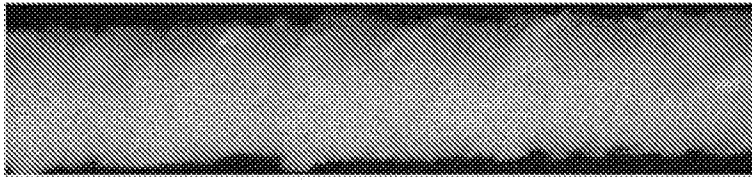


Figura 17a

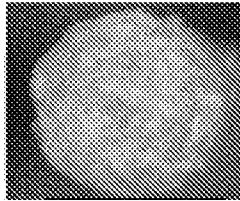


Figura 17b

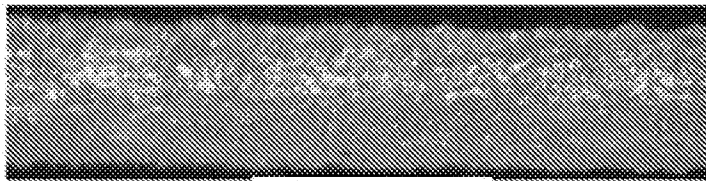


Figura 18

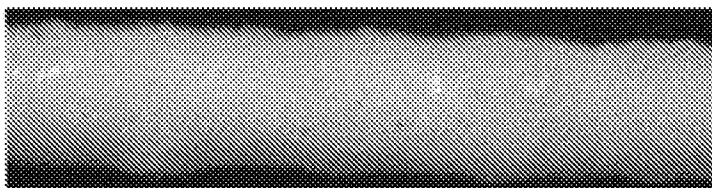


Figura 19

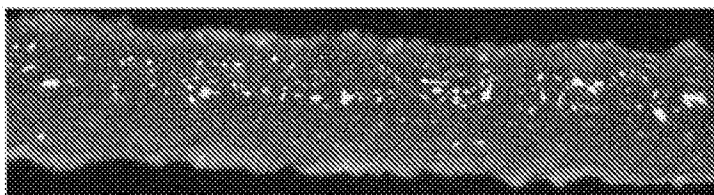


Figura 20

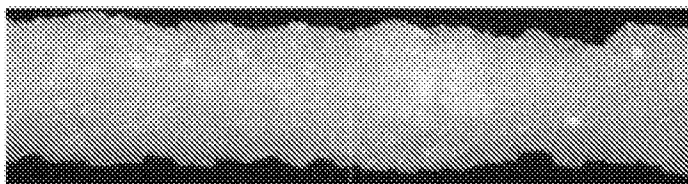


Figura 21

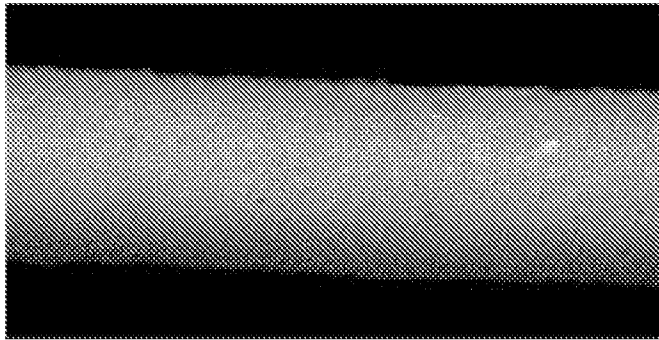


Figura 22

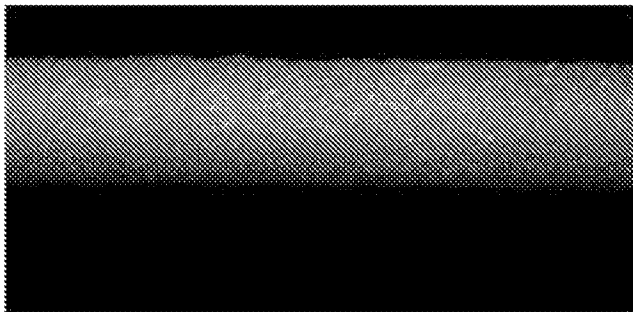


Figura 23

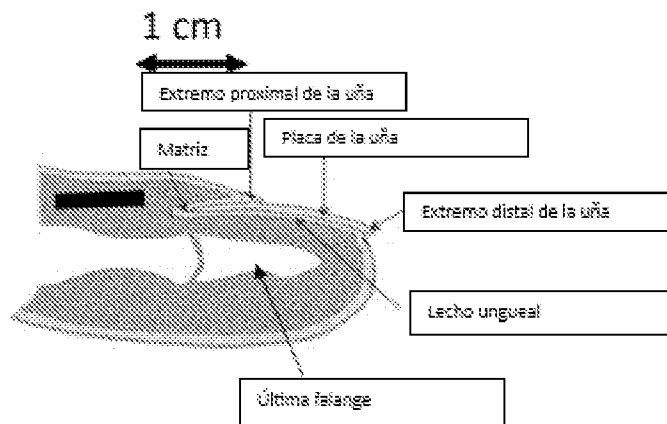


Figura 24