



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 330 453**

51 Int. Cl.:

A61K 9/70 (2006.01)

A61M 35/00 (2006.01)

A61K 31/537 (2006.01)

A61P 31/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **05744610 .6**

96 Fecha de presentación : **23.03.2005**

97 Número de publicación de la solicitud: **1732525**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **20.12.2006**

54

Título: **Parche de amorolfina para el tratamiento de la onicomycosis.**

30

Prioridad: **29.03.2004 FR 04 03206**

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:
10.12.2009

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:
10.12.2009

73

Titular/es:
GALDERMA RESEARCH & DEVELOPMENT
Les Templiers, 2400 route des Colles
06410 Biot, FR

72

Inventor/es: **Zanutto, Leslie;**
Fredon, Laurent y
Mallard, Claire

74

Agente: **Ungría López, Javier**

ES 2 330 453 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

Parche de amorolfina para el tratamiento de la onicomicosis.

5 La invención se refiere a un dispositivo transungueal que comprende amorolfina o sus derivados, particularmente su derivado clorhidrato, útil en el tratamiento de la onicomicosis.

10 La onicomicosis es una infección micótica de la uña, que se traduce en uñas opacas, blancas, espesas, rompibles y frágiles. Esta infección afecta generalmente a más de una sola uña. La onicomicosis afecta a del 2 al 13% de la población y aumenta a aproximadamente el 15-20% en personas de 40 a 60 años de edad.

Los tratamientos de la onicomicosis utilizados habitualmente se clasifican en tres categorías:

- 15 - tratamientos sistémicos y locales con antifúngicos;
- intervenciones quirúrgicas para retirar total o parcialmente la uña infectada seguidas de un tratamiento tópico para los tejidos expuestos; o bien
- 20 - aplicaciones tópicas de cremas, lociones, geles o soluciones sobre la uña infectada.

Estos diferentes enfoques presentan múltiples inconvenientes.

25 La administración sistémica (por vía oral) de agentes antifúngicos para el tratamiento de la onicomicosis solamente proporciona un efecto terapéutico a largo plazo. Por ejemplo, el tratamiento por vía oral con el compuesto antifúngico ketoconazol requiere típicamente la administración de 200 a 400 mg al día durante seis meses antes de que se obtenga un beneficio terapéutico significativo. Ahora bien, estos agentes antifúngicos pueden provocar a largo plazo efectos secundarios indeseables no despreciables.

30 La ablación de la uña por vía quirúrgica comprende también cierto número de inconvenientes, entre los cuales particularmente dolor e incomodidad asociados a la intervención quirúrgica y el aspecto anti-estético de la uña.

35 En el caso de tratamientos por vía tópica habituales con ayuda de cremas, lociones, geles o soluciones, la difusión del principio activo a través de la superficie de la uña es muy reducida y la duración del tratamiento es particularmente larga. Además, estas formas de dosificación tópica no permiten mantener el principio activo en contacto con la uña durante un periodo prolongado y, por lo tanto, hay que utilizar vendajes.

40 Otra forma tópica conocida es el esmalte de uñas (Murdan *et al.*, International Journal of Pharmaceutics, 236 (2002), 1-26). El Locéryl® es un ejemplo de esmalte compuesto por amorolfina (5%), por Eudragit RL 100, por triacetato de glicerol, por acetato de butilo, por acetato de etilo y por etanol. El esmalte se aplica sobre la placa córnea de la uña y se seca durante varios minutos para evaporar los disolventes y dejar una película de polímero impermeable al agua sobre la superficie de la uña. El principio activo se libera a continuación de la película y se difunde a través de la placa córnea de la uña.

45 El Locéryl® se aplica de una a dos veces por semana durante seis meses sobre las uñas de las manos y de nueve a doce meses para las uñas de los pies. La duración del tratamiento depende esencialmente de la intensidad, de la localización de la infección y de la superficie de la uña afectada.

50 El tratamiento de las uñas con un esmalte se muestra de este modo muy exigente, puesto que es muy repetitivo, requiere un cuidado de la uña antes de cada aplicación y exige una atención particular para evitar cualquier contaminación de las uñas no afectadas.

55 La solicitud WO 96/19186 describe un apósito que comprende una capa adhesiva en forma de T, una compresa (pad) flexible que comprende una cavidad, teniendo dicha cavidad la forma de una uña y conteniendo un medio de absorción (capa porosa) que contiene urea y un compuesto tiol tal como se representa en la página 7 de dicha solicitud WO 96/19186 (es decir, fórmula general (I)).

La capa adhesiva de esta solicitud no contiene principio activo (agente antifúngico), ni promotor de absorción.

60 La solicitud WO 2004/021968 divulga la utilización de una mezcla de agentes pro-penetrantes que actúan de forma sinérgica, seleccionados entre urea, un ácido y etoxidiglicol para la preparación de una solución de aplicación ungueal o periungueal.

65 La solicitud WO 99/40955 describe, por su parte, un parche transdérmico y transungueal para tratar la onicomicosis que comprende un agente antifúngico, tal como fluconazol, terbinafina, clotrimazol, miconazol y ketoconazol o sus sales, pero no menciona el clorhidrato de amorolfina.

ES 2 330 453 T3

Los inventores han demostrado ahora que la amorolfina, particularmente en su forma clorhidrato, es capaz de difundirse eficazmente a través de la placa córnea ungueal con ayuda de un dispositivo matricial bioadhesivo transungueal. Dicho dispositivo transungueal se aplicará exclusivamente sobre la superficie de la uña enferma.

- 5 La invención se refiere, de este modo, a un dispositivo transungueal que comprende:
- un soporte de recubrimiento no oclusivo: y
 - una capa adhesiva matricial que comprende a) un principio activo presente en una cantidad entre el 20%
10 y el 40% en peso de la capa y seleccionado entre amorolfina y sus derivados, disuelto o dispersado en un adhesivo y b) un promotor de absorción único que es exaltolida o al menos dos promotores de absorción seleccionados entre el grupo constituido por urea, N-acetilcisteína y ácido láctico.
- 15 En lo sucesivo, a no ser que se indique lo contrario, las proporciones de los diferentes constituyentes de la capa adhesiva matricial se expresan en porcentaje en peso (m/m) de masa seca de la capa matricial adhesiva.
- Preferiblemente, la amorolfina o sus derivados está presente en una cantidad comprendida entre el 20 y el 40% en peso de la capa adhesiva matricial. Preferiblemente, el adhesivo es un adhesivo sensible a la presión y se selecciona
20 preferiblemente entre poliacrilatos, poliisobutilenos, siliconas o una mezcla de éstos.
- El adhesivo puede representar del 10 al 98% en peso de la capa adhesiva matricial y mejor aún del 25 al 85% en peso.
- 25 De forma privilegiada, el soporte de recubrimiento comprende un polímero seleccionado entre poliuretano, polietileno, poli(etilen-co-acetato de vinilo), cloruro de polivinilo o una mezcla de estos.
- El dispositivo transungueal de acuerdo con la presente invención es anhidro. Por anhidro, se entiende un dispositivo que contiene menos del 2,5% de agua.
- 30 La cantidad de cada promotor de absorción está comprendida preferiblemente entre el 1 y el 30% en peso de la capa matricial adhesiva, mejor aún del 2,5 al 15% en peso.
- De acuerdo con una realización preferida, la capa matricial adhesiva contiene dos promotores de absorción seleccionados entre urea, N-acetilcisteína y ácido láctico.
- 35 De acuerdo con una realización preferida, el promotor de absorción es urea asociada al ácido láctico o a la N-acetilcisteína.
- 40 De acuerdo con una primera realización, el promotor de absorción es la mezcla de urea/ácido láctico, representando cada uno independientemente, preferiblemente, del 2 al 6% en peso de la capa matricial adhesiva.
- De acuerdo con una segunda realización, el promotor de absorción es la mezcla de urea/N-acetilcisteína, representando cada una independientemente, preferiblemente, del 2 al 10% en peso de la capa matricial adhesiva.
- 45 De acuerdo con otra realización, el promotor de absorción es único y corresponde a exaltolida en solitario, que representa preferiblemente del 10 al 20% en peso de la capa matricial adhesiva.
- De acuerdo con una realización preferente, el dispositivo comprende además un revestimiento externo amovible que se deposita sobre la capa matricial adhesiva.
- 50 De acuerdo con un segundo aspecto, la invención se refiere a un procedimiento de preparación de un dispositivo de acuerdo con la invención que comprende las etapas de:
- 55 i) preparación de una mezcla que comprende (1) el adhesivo, (2) un único promotor de absorción que es exaltolida o al menos dos promotores de absorción seleccionados entre el grupo constituido por urea, N-acetilcisteína y ácido láctico y (3) un principio activo seleccionado entre amorolfina y sus derivados, en un disolvente, siendo dicho adhesivo miscible con dicho disolvente;
 - 60 ii) recubrimiento de la mezcla obtenida sobre el soporte de recubrimiento; y
 - iii) evaporación del disolvente.
- 65 De acuerdo con una realización preferente, el adhesivo es un poliacrilato. En este caso, el disolvente es preferiblemente etanol.

ES 2 330 453 T3

De acuerdo con otra realización preferida, el adhesivo es una silicona. En este caso, el disolvente es preferiblemente diclorometano.

De acuerdo con una realización, la amorolfina o sus derivados se disuelve en la mezcla obtenida en i).

Por forma disuelta, se entiende una dispersión en estado molecular en un líquido, no siendo visible a simple vista, ni siquiera al microscopio óptico en polarización cruzada, ninguna cristalización del activo.

De acuerdo con otra realización, la amorolfina o sus derivados se dispersa en la mezcla obtenida en i).

Preferiblemente, la mezcla obtenida en i) comprende dos promotores de absorción de la amorolfina en la uña. Como alternativa, la mezcla obtenida en i) comprende preferiblemente exaltolida como único promotor de absorción de la amorolfina en la uña. Particularmente, la mezcla obtenida en i) comprende además un co-disolvente capaz de disolver a la amorolfina o sus derivados y/o el(los) promotor(es) de absorción en la mezcla.

El co-disolvente es preferiblemente isopropanol.

El disolvente y, llegado el caso, el co-disolvente pueden representar del 2 al 90% en peso de la mezcla obtenida en la etapa i).

De forma privilegiada, el procedimiento comprende una etapa iv) de colocación del revestimiento externo amovible.

De acuerdo con un tercer aspecto, la invención se refiere a la utilización de amorolfina o sus derivados para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la onicomycosis, estando dicho medicamento en forma de un dispositivo transungueal de acuerdo con la invención.

De acuerdo con un cuarto aspecto, la invención se refiere a la utilización de amorolfina o sus derivados para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la onicomycosis, estando dicho medicamento en forma de un dispositivo transungueal obtenido mediante el procedimiento de acuerdo con la invención.

De acuerdo con un primer aspecto, la invención se refiere a un dispositivo transungueal que comprende:

- un soporte de recubrimiento no oclusivo: y
- una capa adhesiva matricial que comprende a) amorolfina o sus derivados presente en una cantidad entre el 20% y el 40% en peso de la capa y disuelta o dispersada en un adhesivo y b) un promotor de absorción único que es exaltolida o al menos dos promotores de absorción seleccionados entre el grupo constituido por urea, N-acetilcisteína y ácido láctico.

Por amorolfina se entiende amorolfina base. Por derivados de amorolfina, se entiende particularmente sus sales farmacéuticamente aceptables y más particularmente su derivado clorhidrato, denominado en lo sucesivo amorolfina HCl.

Por sales farmacéuticamente aceptables, se entiende sales compatibles con la piel, las mucosas y/o los anexos cutáneos (fáneros).

La amorolfina HCl o clorhidrato de amorolfina es un derivado hidrociorado de amorolfina y designa al clorhidrato de cis-4-[3-[4-(1,1-dimetil-propil)fenil]-2-metilpropil]-2,6-dimetil-morfolina.

Este compuesto químico ejerce una actividad fungistática y fungicida por inhibición de la síntesis de los esteroides de la membrana celular de los hongos tales como levaduras, dermatófilos, mohos y dematiáceos (hongos negros).

Por dispositivo "transungueal", se entiende un dispositivo rígido o flexible que se aplicará exclusivamente sobre la uña y que se adherirá a ésta, permitiendo obtener la liberación y la penetración de un principio activo en una zona ungueal diana. Este dispositivo se distingue de un dispositivo transdérmico ya que no se sale en ningún caso de la superficie de la uña; no cubre las partes de piel adyacentes, eliminando de este modo los riesgos de transferencia sistémica.

De manera simplificada, se utilizarán de forma indiferente las expresiones "dispositivo transungueal" y "parche".

Los parches de la invención pueden presentar diversas estructuras.

A título ilustrativo, un dispositivo matricial mono-capa y un dispositivo matricial de múltiples capas están representados respectivamente en la figura 1 y en la figura 2.

ES 2 330 453 T3

El dispositivo matricial mono-capa se compone de un soporte de recubrimiento (1), de una capa adhesiva matricial única (2) y del revestimiento externo amovible (3).

5 Por su parte, el dispositivo matricial de múltiples capas se compone de al menos dos capas matriciales, de las que una al menos de las dos capas es una capa adhesiva. Cada una está separada por una membrana (4), la cual permite una liberación progresiva de la amorolfina o uno de sus derivados, opcionalmente en combinación con otros principios activos.

10 *Capa de soporte de recubrimiento*

El soporte de recubrimiento del dispositivo transungueal es la parte del parche visible cuando éste está aplicado sobre la piel.

15 Éste permite mantener el principio activo en contacto con la uña para aumentar la difusión del principio activo en el interior de la uña.

Puede ser no oclusivo.

20 El soporte de recubrimiento también permite proteger la capa en contacto con la uña de cualquier contaminación.

Por razones estéticas y de discreción, el soporte de recubrimiento será preferiblemente incoloro o de color.

25 Éste presentará preferiblemente una flexibilidad suficiente para adaptarse mejor a la superficie de la propia uña en el caso de superficie irregular.

Se compone de polímeros seleccionados principalmente para presentar una inercia y una resistencia química contra los componentes de la fórmula del parche, a saber particularmente la amorolfina o uno de sus derivados, el adhesivo y los eventuales disolventes, así como el(los) promotor(es) de absorción.

30 Su elección puede estar además en función del aspecto y de la necesidad o no de flexibilidad. Para ello, la resistencia a la elongación y la permeabilidad al vapor de agua y al oxígeno de los polímeros podrán tenerse en cuenta.

35 Preferiblemente, el soporte de recubrimiento comprende un polímero seleccionado entre poliuretano, polietileno, poli(etilen-co-acetato de vinilo), cloruro de polivinilo o una mezcla de estos.

Como ejemplos de soporte de recubrimiento que pueden ser adecuados para la realización de un parche de acuerdo con la invención, pueden mencionarse los compuestos comercializados con las referencias *Dow BLF 2015*, *Dow BLF 2023*, *Dow BLF 2050*, *Dow BLF 2052*, *Dow BLF 2057* y *Dow BLF 2080* por Dow Chemicals.

40

Capa adhesiva matricial

45 Por “matriz” o “capa adhesiva matricial”, se entiende en el sentido de la presente invención una mezcla de al menos un principio activo como la amorolfina o uno de sus derivados, en estado dispersado o disuelto, de forma homogénea, en un adhesivo biocompatible y sensible a la presión, mezcla que contiene además exaltolida o al menos dos promotores de absorción de amorolfina o uno de sus derivados disueltos o dispersados de forma homogénea.

50 En el caso de un dispositivo monocapa, esta capa matricial posee una superficie directamente en contacto con el soporte de recubrimiento y, una segunda superficie directamente en contacto con el revestimiento externo amovible que se quitará durante la aplicación del parche sobre la zona a tratar.

55 Durante la utilización, este revestimiento externo amovible se retira de dicha superficie de la capa matricial que se aplica entonces directamente sobre la uña.

El principio activo y los promotores de absorción se difunden a través del adhesivo y sus mezclas llegado el caso, hasta la superficie de la uña.

60 El principio activo y los promotores de absorción se difunden a través del adhesivo y sus mezclas llegado el caso, hasta la superficie de la uña.

Esta capa matricial constituye, por lo tanto, una forma de dosificación unitaria de una composición de amorolfina o uno de sus derivados sobre un soporte adhesivo que contiene exaltolida o al menos dos promotores de absorción del principio activo en la uña.

65

ES 2 330 453 T3

Adhesivo

El adhesivo, en el sentido de la presente invención, designa un polímero o mezcla de polímeros químicamente inertes frente a los diferentes componentes de la matriz como particularmente la amorolfina o uno de sus derivados y los promotores de absorción.

Tiene como función principal asegurar la adhesión del parche a la uña.

Se selecciona ventajosamente de modo que no deje ningún resto sobre la uña durante la retirada del parche.

Presenta preferiblemente una buena adherencia con respecto al soporte de recubrimiento.

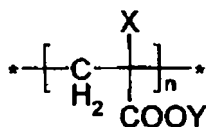
Los adhesivos utilizables de acuerdo con la invención son adhesivos sensibles a la presión ("Pressure Sensitive Adhesive o PSA"). Entre los adhesivos PSA que pueden ser adecuados para la realización de un parche de acuerdo con la invención, pueden distinguirse principalmente las dos clases siguientes:

- los adhesivos sin disolvente, llamados "Hot Melt". Éstos se caracterizan por un estado sólido a temperaturas inferiores a 180°F y presentan viscosidades reducidas por encima de 180°F. Éstos pueden formularse por consiguiente con calor. Entre los adhesivos sin disolvente, pueden mencionarse diferentes copolímeros como particularmente copolímeros de vinilo acetato de etileno, los copolímeros de estireno-isopropeno-estireno, los copolímeros de estireno-butadieno-estireno, los poliuretanos reactivos (PUR). Generalmente estos polímeros no presentan en solitario las características de rendimiento requeridas para la realización de un producto acabado. Por consiguiente, este tipo de adhesivo sin disolvente "Hot Melt" se utilizará preferiblemente en presencia de ceras, de antioxidantes, de plastificantes o de otros aditivos cuyo objetivo será mejorar el rendimiento del adhesivo.
- Los adhesivos con disolvente, llamados "Solvent-based adhesives". Estos adhesivos en solución presentan buenas propiedades de adhesión cuando se utilizan en solitario y no necesitan, por consiguiente, plastificantes u otros aditivos. Además, estos compuestos se formulan en frío.

Por consiguiente, teniendo en cuenta sus propiedades definidas anteriormente, los adhesivos "Solvent-based adhesives" son los adhesivos utilizados preferiblemente para la realización de un parche de acuerdo con la invención.

Entre los adhesivos "Solvent-based adhesives" que pueden ser adecuados para la realización de un parche de acuerdo con la invención, se prefieren particularmente los seleccionados entre poliacrilatos, poliisobutilenos, siliconas o una mezcla de estos.

Por "poliacrilato" o "acrílico", se entiende un polímero de fórmula:



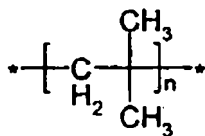
en la que

X representa preferiblemente un átomo de hidrógeno o un alquilo de C₁-C₁₂;

Y representa preferiblemente un átomo de hidrógeno o un alquilo de C₁-C₁₂ opcionalmente sustituido;

n representa el número de unidades de monómeros.

Por "poliisobutileno", se entiende preferiblemente un polímero de fórmula:



en la que n representa el número de unidades de monómeros.

Por "silicona", se entiende un polímero de polisiloxano de fórmula: (RR'SiO)_n, en la que R y R' son iguales o diferentes y representan preferiblemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de C₁-C₁₂.

ES 2 330 453 T3

“Alquilo” designa un grupo hidrocarbonado alifático que puede ser lineal o ramificado que tiene de 1 a 12 átomos de carbono, preferiblemente de 1 a 6 átomos de carbono en la cadena. Ramificado significa que uno o más grupos alquilo inferiores, tales como metilo, etilo o propilo, están unidos a una cadena alquilo lineal.

5 “Alquilo inferior” significa de 1 a 4 átomos de carbono en la cadena que puede ser lineal o ramificada.

El alquilo puede estar sustituido por uno o más “sustituyentes de grupo alquilo”, que pueden ser iguales o diferentes y comprenden los grupos hidroxilo, amino, alquilamino o dialquilamino.

10 Como ejemplos de adhesivos acrílicos, pueden mencionarse particularmente los polímeros acrílicos de acetato de vinilo comercializados en solución por la compañía National Starch, con la denominación Duro-Tak® 387-2287, Duro-Tak® 387-2516 y los polímeros acrílicos comercializados en solución con la denominación Duro-Tak® 387-2353.

15 Como ejemplos de poliisobutileno, pueden mencionarse particularmente los compuestos de tipo polímero hidrocarbonado parafínico, compuestos por macromoléculas con largas cadenas lineales que terminan por enlaces olefínicos. Estos compuestos se comercializan con el nombre de Vistanex® LM MS LL y Vistanex® MM L80, los cuales se presentan en forma sólida.

20 Como ejemplo de siliconas, pueden mencionarse particularmente los “Pressure Sensitive Adhesives” tales como tetra (trimetilsiloxi) silano y particularmente los compuestos comercializados por Dow Corning con el nombre de BIO PSA®, particularmente la serie de BIO PSA 4200® y más particularmente los adhesivos BIO PSA 7-4102®, BIO PSA 7-4202® y BIO PSA 7-4302®. Estos tres compuestos se presentan en forma de solución y difieren en sus propiedades adhesivas.

25 En la capa matricial, el adhesivo está presente en una cantidad que varía preferiblemente entre el 10 y el 98% en peso de la capa matricial adhesiva y más preferiblemente entre el 25 y el 85% en peso.

Amorolfina o sus derivados

30 La amorolfina o uno de sus derivados puede estar en estado disuelto o en estado dispersado en la capa matricial adhesiva.

35 En todos los casos, es deseable que la amorolfina o uno de sus derivados esté uniformemente distribuida en la capa matricial adhesiva.

Mejor aún, posee una granulometría homogénea.

40 Preferiblemente, la amorolfina o uno de sus derivados está presente en la capa matricial adhesiva en una cantidad comprendida entre el 20 y el 40% en peso de la capa matricial adhesiva.

Preferiblemente, se utiliza amorolfina HCl en las composiciones de acuerdo con la presente invención.

45 La amorolfina o uno de sus derivados puede estar presente en combinación con otra sustancia activa adecuada para una aplicación transungueal que posee propiedades biológicas o farmacológicas, particularmente antibiótico o antifúngico, mediante aplicación tópica sobre la zona de la uña a tratar.

Promotores de absorción en la uña

50 La capa matricial adhesiva comprende además exaltolida o al menos dos promotores de absorción de la amorolfina o sus derivados en la uña.

55 Se entiende por “promotor de absorción en la uña” compuestos químicos farmacéuticamente aceptables capaces de aumentar la permeabilidad de una membrana biológica tal como la piel o la uña frente a la amorolfina o sus derivados, para aumentar la cinética de penetración de la amorolfina o sus derivados a través de la membrana.

60 Esta cinética de penetración puede medirse utilizando un aparato de difusión celular tal como las células de Franz descritas por Merrit *et al.*, (Diffusion Apparatus for Skin Penetration, J. Controlled Release, 1984, 1, 161-162).

Los promotores de absorción se conocen bien en el estado de la técnica y pueden incluir particularmente α -hidroxiácidos, ésteres de ácidos grasos y amidas de estos, alcoholes grasos, ácidos grasos y ésteres de glicerol particularmente 2-(2-etoxietoxi)-etanol, glicerolmonolaurato, propilenglicol, polietilenglicoles, glicéridos poliglicosilados, poliglicoles insaturados (Labrafil M1 944CS®, Gattefosse), poliglicéridos saturados (Labrasol, Gattefosse), Labrafac HydroWL1219® (Gattefosse), decilmetilsulfóxido, pirrolidonas, ácido salicílico, ácido láctico, miristato de isopropilo, dimetilformamida, dimetilacetamida, dodecilsulfato sódico, fosfolípidos, Transcutol® (Gattefosse), mezclas de ácido oleico y de 2-(2-etoxietoxi)-etanol, de ácido oleico y Labrafil®, estas mezclas de ácido oleico preferiblemente en una relación de aproximadamente 1:1. Compuestos enzimáticos, tales como enzimas proteolíticas que facilitan la

penetración de los principios activos a través de tejidos queratínicos o a través de la uña, también pueden utilizarse como promotores de absorción. Como ejemplos no limitantes de ácidos grasos utilizables de acuerdo con la invención, pueden mencionarse los ácidos cáprico, láurico, mirístico, palmítico, esteárico, araquídico, behénico, lignocérico, miristoleico, palmitoleico, petroselinico, oleico, linoleico y linolénico.

Otros promotores de absorción conocidos funcionan por medio de una hidrólisis, queratólisis, desnaturalización u otro mecanismo equivalente que destruyen la uña o la membrana. Como ejemplo de promotores de absorción que funcionan de este modo, pueden mencionarse urea, aminoácidos que comprenden grupos sulfhidrilos, alquilsulfóxidos y cualquier compuesto equivalente que funciona destruyendo o desnaturalizando la uña y/o la membrana, permitiendo de este modo al compuesto farmacéutico penetrar en las capas profundas de la membrana.

Como ejemplo de promotores de absorción, pueden mencionarse particularmente urea, exaltolida, N-acetilcisteína y ácido láctico o una mezcla de éstos, siendo la urea asociada a ácido láctico o a N-acetilcisteína y la exaltolida en solitario particularmente preferidas.

Preferiblemente, los promotores de absorción están disueltos y esto de forma homogénea en la capa matricial adhesiva.

La cantidad de cada promotor de absorción representa entre el 0,1 y el 30% en peso de la capa matricial adhesiva, más preferiblemente del 1 al 20% en peso y mejor aún del 2 al 10% en peso.

De forma más específica, cuando el promotor de absorción es urea en combinación con ácido láctico, se prefiere particularmente que la urea y el ácido láctico representen cada uno independientemente del 2 al 6% en peso de la capa matricial adhesiva.

Cuando el promotor de absorción es urea en combinación con N-acetilcisteína, se prefiere particularmente que la urea y la N-acetilcisteína representen cada una independientemente del 2 al 10% en peso de la capa matricial adhesiva y mejor aún que estén presentes a razón del 5 al 10% para la urea y del 2 al 6% para la N-acetilcisteína en peso de la capa matricial adhesiva.

Aditivos

La capa matricial adhesiva contenida en el dispositivo transungueal utilizable de acuerdo con la invención se caracteriza por que no comprende ningún aditivo, siendo eliminado este último por evaporación.

En efecto, durante la fabricación del dispositivo transungueal de acuerdo con la invención, la utilización de disolventes y/o co-disolventes orgánicos o acuosos es necesaria para la homogeneización de la mezcla que comprende el adhesivo, al menos dos promotores de absorción y amorolfina o uno de sus derivados. Dichos disolventes y/o co-disolventes se eliminan a continuación de la capa matricial adhesiva por evaporación.

Dichos disolventes y/o co-disolventes son los únicos aditivos utilizables de acuerdo con la presente invención. Éstos están presentes en la capa matricial adhesiva únicamente durante su fabricación.

Revestimiento externo amovible

El dispositivo transungueal comprende generalmente un revestimiento externo amovible.

Por revestimiento externo amovible, se entiende un soporte protector en contacto directo con la capa matricial adhesiva que se retira justo antes de la aplicación sobre la piel. Debe ser, por lo tanto, químicamente inerte e impermeable frente a la fórmula del parche.

Como ejemplo de material que puede ser adecuado como revestimiento externo amovible, puede mencionarse particularmente una lámina de aluminio, un papel que contiene una lámina de polietileno o un poliéster siliconado.

Membranas separadoras

El parche puede comprender además una o más membranas o capas separadoras: se trata entonces particularmente de un dispositivo matricial de múltiples capas tal como se representa en la figura 2.

Estas membranas separadoras están formadas por polímeros químicamente inertes tales como polietileno o polipropileno.

Estas membranas pueden ser porosas o no porosas.

ES 2 330 453 T3

En el caso de las membranas porosas, la amorolfina o sus derivados se liberan mediante difusión directa a través de la membrana.

En el caso de las membranas no porosas, la velocidad de paso de la amorolfina o sus derivados, depende de su solubilidad en la membrana y del grosor de ésta.

Los parches de acuerdo con la invención pueden prepararse de acuerdo con técnicas convencionales tales como el recubrimiento llamado “hot melt”, es decir en ausencia de disolvente, o “en fase disolvente”.

De acuerdo con un segundo aspecto, la invención se refiere a un procedimiento de preparación de un dispositivo transungueal que comprende las etapas de:

- i) preparación de una mezcla que comprende (1) el adhesivo (2) exaltolida o al menos dos promotores de absorción seleccionados entre el grupo constituido por ácido láctico, N-acetilcisteína y urea, y (3) amorolfina o uno de sus derivados, en un disolvente, siendo dicho adhesivo miscible con dicho disolvente;
- ii) recubrimiento de la mezcla obtenida sobre el soporte de recubrimiento; y
- iii) evaporación del disolvente.

Este procedimiento se basa en el principio de la técnica clásica de recubrimiento en fase disolvente.

Etapla (i) de preparación de la mezcla adhesiva

La elección del disolvente está esencialmente determinada por la naturaleza del adhesivo.

Éste se selecciona en función de su capacidad de disolver el adhesivo y de su volatilidad. En efecto, una volatilidad demasiado grande hace difícil la obtención de un recubrimiento uniforme.

Con este fin, el disolvente puede seleccionarse por ejemplo entre ésteres carboxílicos, hidrocarburos halogenados, hidrocarburos alifáticos, éteres, cetonas, disolventes polares no proteicos y alcoholes, en particular alcanoles.

Como ejemplo de ésteres carboxílicos, pueden mencionarse en particular acetato de metilo, acetato de etilo, acetato de isopropilo, acetato de butilo, acetato de amilo y propionato de etilo.

Ejemplos de hidrocarburos halogenados son particularmente cloroformo, diclorometano y 1,2-dicloroetano.

Los ejemplos de hidrocarburos alifáticos engloban en particular pentano, hexano, heptano y octano.

Ejemplos de éteres son particularmente dietil éter, dibutil éter, dioxanos y tetrahidrofurano.

Como ejemplo de cetonas, pueden mencionarse acetona y metilcetona.

Como ejemplo de disolventes polares no próticos, pueden mencionarse acetonitrilo, N,N-dimetilformamida y dimetilsulfóxido.

De acuerdo con una realización preferida, el adhesivo empleado en la etapa i) es un poliacrilato. En este caso, se prefieren como disolvente los alcoholes, mejor aún etanol.

De acuerdo con otra realización preferida, el adhesivo empleado en la etapa i) es una silicona. En este caso, se prefieren como disolventes los hidrocarburos halogenados, tales como particularmente diclorometano.

La elección del disolvente también puede depender del estado en el que se desea obtener la amorolfina o sus derivados, a saber disuelto o dispersado.

De este modo, llegado el caso, cuando varios disolventes son posibles, este disolvente puede seleccionarse para disolver también los otros constituyentes de la capa matricial tales como amorolfina o sus derivados y/o el(los) promotor(es) de absorción.

Sin embargo, la utilización de un co-disolvente o de una mezcla de co-disolventes puede mostrarse, en algunos casos, necesaria.

La elección del co-disolvente depende de la naturaleza de la solución de adhesivo, así como de la naturaleza del constituyente que se desea disolver.

ES 2 330 453 T3

El co-disolvente debe ser compatible con la solución de adhesivo, particularmente ser miscible con respecto al disolvente y al adhesivo y opcionalmente con los otros constituyentes.

5 Puede seleccionarse particularmente entre hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, alcoholes tales como etanol o isopropanol o una mezcla de éstos.

En particular, siendo la amorolfina HCl particularmente soluble en etanol, ésta puede ser útil como co-disolvente con un disolvente diferente de etanol.

10 En el caso de los adhesivos acrílicos, el etanol puede permitir por lo tanto, ventajosamente, disolver a la vez el adhesivo y amorolfina HCl, sin que sea necesario añadir un co-disolvente para disolverlo.

15 Como ejemplo, el etanol o isopropanol, en solitario o en combinación con diclorometano, son particularmente útiles como co-disolvente para disolver el par promotor de absorción urea/ácido láctico, particularmente con los adhesivos siliconados. Con este fin el isopropanol se prefiere particularmente.

20 Por supuesto, el especialista en la técnica podrá, a la luz de sus conocimientos generales, determinar cuales son los co-disolventes más apropiados para las condiciones empleadas y para el estado disuelto o dispersado de los constituyentes buscado.

El conjunto de los disolventes y co-disolvente estará presente en proporciones que varían entre el 2 y el 90% en peso, preferiblemente entre el 10 y el 75% en peso de la mezcla obtenida en la etapa (i) y más preferiblemente entre el 20 y el 70%.

25 Etapa (ii) de recubrimiento

La solución o la suspensión obtenida en la etapa i), más o menos viscosa, se extiende sobre el soporte de recubrimiento.

30 Esta etapa puede realizarse con un aplicador de película disponible en el mercado.

35 Etapa (iii) de evaporación del disolvente

El disolvente se evapora al aire libre o con calor por medio de una base de calentamiento o de una estufa por ejemplo.

40 De acuerdo con un tercer aspecto, la invención se refiere a la utilización de amorolfina o uno de sus derivados para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la onicomiosis, estando dicho medicamento en forma de un dispositivo transungueal tal como se define en la presente descripción.

45 De acuerdo con un cuarto aspecto, la invención se refiere a la utilización de amorolfina o uno de sus derivados para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la onicomiosis, estando dicho medicamento en forma de un dispositivo transungueal obtenido mediante el procedimiento tal como se define en la presente descripción.

50 Se prevén todos los tipos de onicomiosis, a saber particularmente onicomiosis distal-subungueal, onicomiosis proximal-subungueal blanca, onicomiosis blanca superficial y onicomiosis inducida por una cepa del género *Candida*.

El parche de amorolfina o uno de sus derivados de acuerdo con la invención es una forma de administración que ofrece muchas ventajas en el tratamiento de la onicomiosis, particularmente porque permite un tratamiento local, una aplicación sencilla y rápida.

55 También presenta la ventaja de aumentar el tiempo de contacto entre la uña y el principio activo sin que sean necesarias manipulaciones y de liberar el principio activo de forma continua durante un largo periodo.

Los parches de acuerdo con la presente invención presentan además la ventaja de evitar cualquier etapa de pre-tratamiento de la uña antes de la aplicación y particularmente de pre-tratamiento por abrasión.

60 De acuerdo con una realización preferida de acuerdo con la invención, el parche puede utilizarse en combinación con un tratamiento sistémico para el tratamiento de la uña. Una combinación del parche de acuerdo con la invención con un tratamiento sistémico ha demostrado particularmente ser eficaz en el tratamiento de las patologías de la uña y más particularmente en el tratamiento de la onicomiosis.

65 El parche de acuerdo con la invención puede fabricarse en cualquier tamaño y forma adecuados para la utilización requerida, tal como formas circulares, ovales, rectangulares o cuadradas. Preferiblemente, el parche de acuerdo con la invención tendrá la forma que mejor se adapte a la forma de la uña, a saber de tipo oval. El tamaño preferido del

ES 2 330 453 T3

parche de acuerdo con la invención se sitúa entre 0,5 cm² y 4 cm² y se selecciona en función de la localización de la zona a tratar.

Otra ventaja del parche de acuerdo con la invención es que se puede colocar sobre la uña durante un periodo de una semana sin tener que cambiarlo todos los días. De este modo, se utiliza un exceso de amorolfina o sus derivados preferiblemente para asegurar que la cantidad de activo en el parche estará presente en cantidad suficiente después de una semana de aplicación.

Los ejemplos y figuras ilustran la invención sin limitar su alcance.

Figuras

La figura 1 es una representación esquemática de un dispositivo matricial monocapa.

La figura 2 es una representación esquemática de un dispositivo matricial de múltiples capas.

La figura 3 representa, para diferentes formulaciones de parche, una evaluación de la liberación de amorolfina HCl, expresada en términos de masa de las zonas de inhibición.

Ejemplos

Material y métodos

Capas de soporte de recubrimiento

Los soportes de recubrimiento con la denominación Dow BLF 2023® y Dow BLF 2080® empleados son comercializados por Dow Chemicals.

Adhesivos

El polímero acrílico utilizado es un polímero en solución en acetato de etilo principalmente comercializado con el nombre de Duro-Tak® 387-2516 por National Starch.

El polímero de silicona BIO PSA 7-4102® es un polímero en solución en acetato de etilo suministrado por Dow Corning.

Revestimiento externo amovible

El revestimiento externo amovible 3M 9956® utilizado es una película de poliéster suministrada por la compañía 3M. El lado de contacto con el sustrato se trata con un polímero fluorado. Es compatible con los adhesivos utilizados. Es transparente, sensible al calor y su grosor es de $74 \pm 5 \mu\text{m}$.

Modo operatorio general de preparación de los parches

Los parches se preparan mediante la técnica de recubrimiento en fase disolvente que comprende:

- la mezcla de todos los componentes de la capa matricial adhesiva en el disolvente, debiendo ser el adhesivo imperativamente miscible en ese disolvente para asegurar una buena homogeneidad del recubrimiento; la mezcla se agita con ayuda de un agitador magnético hasta la obtención de una preparación homogénea;
- se retiran aproximadamente 30 g de preparación para realizar la extensión de la solución obtenida, más o menos viscosa, sobre el soporte de recubrimiento;
- finalmente, la evaporación del disolvente, al aire libre en una campana durante 24 horas a temperatura ambiente.

Los porcentajes m/m representan los porcentajes de los diferentes constituyentes expresados con respecto a la masa seca de la capa matricial después de la evaporación de los disolventes.

Los recubrimientos se realizaron con un aplicador de película KCC 101 suministrado por la compañía Erichsen con las barras de recubrimiento de hilo en espiral de 400 μm o de 100 μm de grosor.

ES 2 330 453 T3

En las tablas a continuación, los porcentajes en peso corresponden al peso de los diferentes constituyentes de la solución que formará la capa adhesiva matricial después de la evaporación de los disolventes.

5 *Análisis de los parches*

La eventual formación de cristales de amorolfina HCl y la homogeneidad del recubrimiento de los parches se observan al microscopio con un aumento que varía entre x50 y x250 y las fotografías se toman gracias al programa de adquisición de imágenes “Kappa”.

10 *Modo operatorio para los ensayos de evaluación microbiológicos*

Este ensayo permite determinar la eficacia de las formulaciones realizadas. El experimento se ha realizado sobre 15 pezuñas de cerdos que presentan una fisiología cercana a las de los seres humanos.

Principio de la manipulación

20 Los parches se depositan sobre pezuñas de cerdo previamente rehidratadas. Estas pezuñas se depositan sobre un agar Sabouraud (referencia AEB152352 de AES laboratoire) infectada por un inóculo de esporas de *Trichophyton rubrum*, implicada en las onicomicosis. Los agares y pezuñas se colocan entonces en el frigorífico a +4°C durante un tiempo determinado, para permitir la difusión del principio activo a través de la pezuña y después el agar. Los agares se colocan a continuación en una incubadora durante 48 horas a +32,5°C, temperatura ideal para la proliferación de 25 *Trichophyton rubrum*.

La cepa no crece en presencia de amorolfina HCl. Por lo tanto, pueden observarse zonas de inhibición en el agar, lo que permite evaluar la liberación de amorolfina HCl.

30 *Desarrollo de la manipulación*

La manipulación se desarrolla, en condiciones estériles, en varias etapas:

35 Rehidratación de las pezuñas de cerdo,

Preparación de los agares infectados,

40 Aplicación de los parches sobre las pezuñas de cerdo,

Introducción en el frigorífico a +4°C durante un tiempo definido,

Incubación a +32,5°C durante 48 horas,

45 Lectura de los resultados.

Rehidratación de las pezuñas de cerdo

50 Previamente, se raspan las pezuñas de cerdo, para eliminar toda la carne y después se someten a esterilización en el autoclave. Es necesario entonces rehidratarlas antes de su utilización. Una zona delimitada por una corona indica una superficie sobre la cual se dispone la fórmula. Esta corona debe pegarse de forma manual sobre la pezuña antes de la rehidratación. Estas dos operaciones se realizan al mismo tiempo:

55 - colocar una gasa estéril en una placa de Petri redonda,

- humidificarla con agua esterilizada,

60 - recortar las rodajas,

- colocar el pegamento sobre las rodajas,

- tomar una pezuña, verificar su integridad,

65 - pegar la rodaja sobre la pezuña evitando que el pegamento desborde el interior de la rodaja,

- colocar la pezuña sobre la gasa húmeda y dejarla durante el tiempo de preparar la cepa.

ES 2 330 453 T3

Preparación de los agares infectados

Las diferentes etapas son las siguientes:

- 5 - tomar cultivos de trabajo sobre tubos inclinados,
- raspar los cultivos con caldo Sabouraud (referencia 111 105 de AES laboratoires) para recuperar las esporas,
- 10 - filtrar esta suspensión para eliminar todos los restos de agar,
- diluir para tener suficiente suspensión para infectar los agares (es decir 1 ml de suspensión por 100 ml de agar),
- 15 - realizar una dilución a la 10^e de la suspensión,
- colocar la dilución en la célula de Thoma
- dejar reposar un cuarto de hora,
- 20 - contar las esporas al microscopio,
- calcular el número de cepas en la suspensión,
- 25 - elevar esta cifra a la 7^a u 8^a potencia,
- si la concentración es buena, la manipulación continúa.
- 30 En caso contrario, diluir la solución de partida o raspar de nuevo los cultivos para recuperar de nuevo esporas.
- Colocar la solución en agitación en vórtice para homogeneizarla bien,
- Retirar la cantidad de suspensión necesaria,
- 35 - Añadir la suspensión al agar Sabouraud,
- Agitar bien,
- 40 - Colocar las placas de manera plana gracias a un nivel y a la pasta para modelar, cerca de un mechero Bunsen,
- Verter las placas de Petri colocando 250 ml de agar infectado en cada placa,
- 45 - Dejar que se forme la masa, dejando las placas entreabiertas,
- Cerrar las placas,
- Colocarlas en una campana de flujo laminar,
- 50 - Abrir completamente las placas,
- Dejar secar completamente durante media hora.

55 *Aplicaciones de los parches*

Las etapas de esta manipulación son las siguientes:

- 60 - recortar una muestra gracias a un saca-bocados de diámetro preciso (8 mm),
- pegarla sobre la pezuña en el interior de la rodaja,
- colocar las pezuñas sobre el agar, cuatro pezuñas por placa,
- 65 - después colocar las placas en el frigorífico (+4°C) durante un periodo determinado.

ES 2 330 453 T3

Difusión e incubación

La difusión del activo a través de la pezuña y el agar se realiza durante el paso por el frigorífico, ya que el *Trychophyton* no puede crecer. La incubación corresponde al periodo durante el cual puede crecer el hongo.

Las últimas etapas son las siguientes:

- sacar las placas del frigorífico después del tiempo previsto,
- retirar las pezuñas con ayuda de una pinza,
- colocar las placas en la estufa (+32,5°C) para que el *Trychophyton rubrum* pueda desarrollarse, generalmente 48 horas bastan para tener zonas de inhibición claras.

Lectura de los resultados

Cuando el hongo ha crecido lo suficiente, aparecen zonas de inhibición que traducen la difusión del principio activo a través de la pezuña hasta el agar. De acuerdo con esta difusión, la zona de inhibición es más o menos grande. La confrontación de los resultados se realiza por comparación de estas zonas. El protocolo operatorio es entonces el siguiente:

- calcar las zonas de inhibiciones,
- recortar e identificar estas zonas,
- pesar cada zona.

Cada formulación se evalúa en varios puntos (n = 3). Las medias de los diferentes resultados se presentan en forma de gráfico.

Ejemplo 1

Parche acrílico de amorolfina HCl disuelta en ausencia de promotor de absorción

Preparación de la capa adhesiva matricial:

Constituyentes	% en peso	% (m/m) de Masa seca
Etanol absoluto	58,43	--
Acetato de etilo	5,40	--
Acetato de butilo	2,46	--
Amorolfina HCl	5,09	29,87
Duro-Tak 387-2516	28,62	70,13

La preparación es límpida, un poco líquida. El polímero acrílico se disuelve bien en etanol, al igual que la amorolfina HCl.

Los resultados de los ensayos sobre los parches son los siguientes:

Soporte de recubrimiento	BLF 2023	BLF 2080
Cantidad depositada (g)	2,42	2,95
Adhesión con respecto al revestimiento externo amovible	Se despega bien	Se despega bien
Adhesión sobre la uña	Se pega bien	Se pega bien
Grosor (µm)	52 ± 19,4	96 ± 40,2

ES 2 330 453 T3

Ejemplo 2

Parche acrílico de amorolfina HCl dispersada en ausencia de promotor de absorción

5 La fórmula de la capa adhesiva matricial es, por lo tanto, la siguiente:

	Constituyentes	% en peso	% (m/m) de Masa seca
10	Duro-Tak 387-2516	84,73	69,98
	Amorolfina HCl	15,27	30,02

15 Las características del parche son las siguientes:

	Soporte de recubrimiento	BLF 2023	BLF 2080
20	Cantidad depositada (g)	2,99	5,50
	Adhesión con respecto al revestimiento externo amovible	Se despega bien	Se despega bien
25	Adhesión sobre la uña	Se pega bien	Se pega bien
	Grosor (µm)	203 ± 14,9	240 ± 11,9

30 Los parches tienen un aspecto más opaco, ya que los cristales de amorolfina HCl son muy gruesos.

35 Los grosores son muy altos, ya que las preparaciones tienen una muy alta concentración en amorolfina HCl y en adhesivo.

Ejemplo 3

40 *Parche acrílico de amorolfina HCl disuelta en presencia del promotor de absorción Urea/Ácido láctico*

Preparación de la capa adhesiva matricial:

	Constituyentes	% en peso	% (m/m) de Masa seca
45	Etanol absoluto	58,10	--
	Acetato de etilo	5,28	--
50	Acetato de butilo	2,21	--
	Ácido láctico	1,34	5,25
	Urea	0,96	3,37
55	Amorolfina HCl	5,20	28,74
	Duro-Tak 387-2516	27,51	62,64

60

65

ES 2 330 453 T3

Los resultados de los ensayos realizados con los parches formulados de este modo son los siguientes:

5	Soporte de recubrimiento	BLF 2023	BLF 2080
	Cantidad depositada (g)	2,38	1,83
10	Adhesión con respecto al revestimiento externo amovible	Se despega bien	Se despega bien
	Adhesión sobre la uña	Se pega bien	Se pega bien
15	Grosor (μm)	$86 \pm 45,1$	$89 \pm 38,1$

Según las fotografías microscópicas, con los dos soportes de recubrimiento, la amorolfina HCl se recrystaliza.

Por otro lado, con el soporte de recubrimiento BLF 2023, el adhesivo se despega particularmente bien.

Ejemplo 4

Parche acrílico de amorolfina HCl dispersada en presencia del promotor de absorción Urea/Ácido láctico

Preparación de la capa adhesiva matricial:

30	Constituyentes	% en peso	% (m/m) de Masa seca
	Etanol absoluto	9,55	--
	Acetato de etilo	51,20	--
35	Acetato de butilo	2,01	--
	Ácido láctico	0,79	4,24
40	Urea	0,85	3,94
	Amorolfina HCl	5,92	29,55
45	Duro-Tak 387-2516	29,68	62,27

Los resultados de los ensayos realizados con los parches formulados de este modo son los siguientes:

50	Soporte de recubrimiento	BLF 2023	BLF 2080
	Cantidad depositada (g)	2,41	2,21
55	Adhesión con respecto al revestimiento externo amovible	Se despega bien	Se despega bien
	Adhesión sobre la uña	Se pega bien	Se pega bien
60	Grosor (μm)	$60 \pm 34,2$	$100 \pm 48,2$

Los parches presentan buenas propiedades adhesivas sea cual sea el tipo de soporte de recubrimiento utilizado.

ES 2 330 453 T3

Ejemplo 5

Parche acrílico de amorolfina HCl disuelta en presencia del promotor de absorción Exaltolida

5 La fórmula de la capa adhesiva matricial realizada es la siguiente:

	Constituyentes	% en peso	% (m/m) de Masa seca
10	Etanol absoluto	56,78	--
	Acetato de etilo	5,65	--
	Acetato de butilo	2,12	--
15	Exaltolida	2,99	14,93
	Amorolfina HCl	5,84	29,23
20	Duro-Tak 387-2516	26,62	55,84

Las características de los parches formulados de este modo son las siguientes:

25	Soporte de recubrimiento	BLF 2023	BLF 2080
	Cantidad depositada (g)	2,53	1,32
30	Adhesión con respecto al revestimiento externo amovible	Se despega bien	Se despega bien
	Adhesión sobre la uña	Se pega bien	Se pega bien
35	Grosor (µm)	86 ± 52,0	100 ± 61,4

La exaltolida recrystaliza sea cual sea el soporte de recubrimiento.

Se observa una recrystalización más uniforme con el soporte de recubrimiento BLF 2080.

Para esta formulación, se observan mejores propiedades adhesivas para el soporte de recubrimiento BLF 2023.

45 Ejemplo 6

Parche acrílico de amorolfina HCl dispersada en presencia del exaltolida

50 La fórmula de la capa adhesiva matricial realizada es la siguiente:

	Constituyentes	% en peso	% (m/m) de Masa seca
55	Acetato de etilo	25,83	--
	Acetato de butilo	0,87	--
60	Exaltolida	6,21	12,40
	Amorolfina HCl	12,5	25,04
	Duro-Tak 387-2516	54,59	62,58

65

ES 2 330 453 T3

Las características de los parches son las siguientes:

5	Soporte de recubrimiento	BLF 2023	BLF 2080
	Cantidad depositada (g)	2,46	2,87
10	Aspecto de los parches	Recubrimiento homogéneo Opalescente	Recubrimiento homogéneo Opalescente
15	Adhesión con respecto al revestimiento externo amovible	Se despega bien	Se despega bien
20	Adhesión sobre la uña	Se pega bien	Se pega bien pero hay que apretar un poco
	Grosor (μm)	$223 \pm 32,4$	$194 \pm 47,1$

Los grosores no son significativamente diferentes entre los dos soportes de recubrimiento.

El recubrimiento es homogéneo y se han obtenido buenas propiedades adhesivas.

Ejemplo 7

Parche acrílico de amorolfina disuelta en presencia de N-acetil-L-cisteína y de urea

La fórmula de la capa adhesiva matricial realizada es la siguiente:

40	Constituyentes	% en peso	% (m/m) de Masa seca
	Etanol absoluto	48,69	--
	Acetato de etilo	4,32	--
	Acetato de butilo	2,22	--
45	Urea	2,49	9,83
	N-acetil-cisteína	1,25	4,93
	Amorolfina HCl	7,58	29,82
50	Duro-Tak 387-2516	33,47	55,42

Las características de los parches formulados de este modo son las siguientes:

55	Soporte de recubrimiento	BLF 2023	BLF 2080
60	Cantidad depositada	5,24 g	3,44 g
	Adhesión con respecto al revestimiento externo amovible	Se despega bien	Se despega bien
65	Adhesión sobre la uña	Se pega bien	Se pega bien
	Grosor (μm)	$148 \pm 41,8$	$105 \pm 31,0$

ES 2 330 453 T3

Con el soporte de recubrimiento BLF 2023, la recristalización de amorolfina HCl es más uniforme.

El grosor no es idéntico en los dos soportes de recubrimiento. El depósito sobre el soporte de recubrimiento BLF 2023 es claramente mayor que aquel sobre el soporte de recubrimiento BLF 2080.

Finalmente, debe observarse que el soporte de recubrimiento BLF 2023 permite un mejor despegado del adhesivo.

Ejemplo 8

Parche de silicona de amorolfina HCl dispersada en ausencia de promotor de absorción

Las fórmulas realizadas son las siguientes:

Constituyentes	% en peso	% (m/m) de Masa seca
BIO PSA 7-4302	78,42	70,23
Amorolfina HCl	21,58	29,77

Las características de los parches son las siguientes:

Soporte de recubrimiento	BLF 2023	BLF 2080
Cantidad depositada (g)	2,33	2,71
Adhesión con respecto al revestimiento externo amovible	Se despega bien	Se despega bien
Adhesión sobre la uña	Se pega bien	Se pega bien
Grosor (μm)	$421 \pm 35,3$	$287 \pm 35,7$

Los parches son muy gruesos, ya que hay poca o ninguna evaporación.

Ejemplo 9

Parche de silicona de amorolfina HCl dispersada en presencia de urea y de ácido láctico

Se realiza la fórmula siguiente:

Constituyentes	% en peso	% (m/m) de Masa seca
Etanol absoluto	5,70	--
Acetato de etilo	67,58	--
Acetato de butilo	1,91	--
Urea	0,48	2,59
Ácido láctico	0,74	4,02
Amorolfina HCl	5,38	29,15
BIO PSA 7-4302	18,21	64,24

El etanol absoluto es necesario para disolver la urea.

ES 2 330 453 T3

Los parches presentan las siguientes características:

5	Soporte de recubrimiento	BLF 2023	BLF 2080
	Cantidad depositada (g)	3,53	3,74
10	Aspecto de los parches	Recubrimiento muy homogéneo, muy pálido. Parece muy fino	Recubrimiento muy homogéneo, muy pálido. Parece muy fino
15	Adhesión sobre la uña	Se pega bien	Se pega bien
	Grosor (μm)	$33 \pm 13,3$	$40 \pm 24,1$

Los parches son muy finos pero siguen siendo muy homogéneos.

Ejemplo 10

Parche de silicona de amorolfina HCl dispersada en presencia de Exaltolida

Se realiza la fórmula siguiente:

30	Constituyentes	% en peso	% (m/m) de Masa seca
	Acetato de etilo	31,64	--
35	Acetato de butilo	1,15	--
	Exaltolida	7,66	14,79
40	Amorolfina HCl	15,84	30,50
	BIO PSA 7-4302	43,71	54,71

La exaltolida es muy soluble en acetato de etilo. No es necesario un disolvente suplementario. El contenido final de exaltolida en el parche es del 15% (m/m), el de amorolfina HCl es del 30%.

Las características de los parches son las siguientes:

50	Soporte de recubrimiento	BLF 2023	BLF 2080
	Cantidad depositada (g)	1,67	3,74
55	Adhesión con respecto al revestimiento externo amovible	Se despega bien	Se despega bien
	Adhesión sobre la uña	Se pega bien	Se pega bien
60	Despegado de la uña	Bastante bueno	Bastante bueno

El recubrimiento es uniforme.

ES 2 330 453 T3

Ejemplo 11

Evaluación microbiológica de los parches descritos en los ejemplos 1 a 10

- 5 Las condiciones operatorias son idénticas para todos los parches, 72 horas de difusión en el frigorífico y ensayo en tres puntos diferentes con las pezuñas dejadas en agar durante el paso por la estufa.

Tabla de resultados:

10

15

20

25

30

35

Ejemplo	Masa de las zonas de inhibición (media de n = 3) en mg	Desviación típica
Ej 1	80	23,26
Ej 2	106,33	15,53
Ej 3	192,67	2,31
Ej 4	186,67	49,01
Ej 5	81,67	7,77
Ej 6	193,33	51,55
Ej 7	167,33	39,5
Ej 8	86,87	23,8
Ej 9	202,33	91,6
Ej 10	128,33	27,47

La figura 3 representa el recapitulativo de los resultados de todos los ensayos realizados sobre los parches.

- 40 Esta evaluación microbiológica muestra la capacidad de la amorolfina HCl para difundirse a partir de parches formulados de forma diferente. Esta difusión no parece ser dependiente de la naturaleza del adhesivo (acrílico o silicona), ni ser dependiente de la preparación del principio activo previamente disuelto o dispersado.

- 45 Por el contrario, esta evaluación demuestra el efecto de los promotores de absorción sobre la difusión de la amorolfina HCl a partir de los parches.

De este modo, los resultados de eficacia son globalmente homogéneos para urea y ácido láctico con un aumento de la eficacia normalizada del orden del 114% con respecto a los parches sin promotores de absorción.

- 50 Para la exaltolida, los aumentos de eficacia son muy heterogéneos, variando del 2,5% para la amorolfina HCl disuelta con Duro-Tak® 387-2516 al 121% para la amorolfina HCl dispersada en BIO PSA 7-4302®. La exaltolida aparece por lo tanto como un promotor de absorción algo menos eficaz con resultados variables según la naturaleza del adhesivo.

- 55 Para la pareja urea/N-acetil-L-cisteína, el aumento con respecto a la formulación correspondiente sin promotor es del 108%. La N-acetil-L-cisteína constituye por lo tanto una alternativa al ácido láctico cuando se combina con urea.

60

65

REIVINDICACIONES

1. Dispositivo transungueal que comprende:

- un soporte de recubrimiento no oclusivo: y

- una capa adhesiva matricial que comprende

a) un principio activo presente en una cantidad entre el 20% y el 40% en peso de la capa y seleccionado entre amorolfina y sus derivados, disuelto o dispersado en un adhesivo, y

b) exaltolida o al menos dos promotores de absorción seleccionados entre urea, N-acetilcisteína y ácido láctico.

2. Dispositivo de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado** por que el principio activo es amorolfina HCl.

3. Dispositivo de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, **caracterizado** por que es anhidro.

4. Dispositivo de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 3, **caracterizado** por que la capa matricial adhesiva no contiene ningún aditivo.

5. Dispositivo de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 4, en el que los promotores de absorción son urea asociada a ácido láctico o a N-acetilcisteína.

6. Dispositivo de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 4, en el que el promotor de absorción es exaltolida en solitario.

7. Dispositivo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el adhesivo es un adhesivo sensible a la presión.

8. Dispositivo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el adhesivo se selecciona entre poliácridatos, poliisobutilenos, siliconas o una mezcla de éstos.

9. Dispositivo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el adhesivo representa del 10 al 98% en peso de la capa adhesiva matricial, preferiblemente del 25 al 85% en peso.

10. Dispositivo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el soporte de recubrimiento comprende un polímero seleccionado entre poliuretano, poli(etilen-co-acetato de vinilo), polietileno, cloruro de polivinilo o una mezcla de éstos.

11. Dispositivo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la cantidad de cada promotor de absorción está comprendida entre el 1 y el 30% en peso de la capa matricial adhesiva, preferiblemente del 2,5 al 15% en peso.

12. Dispositivo de acuerdo con la reivindicación 5, en el que la urea y el ácido láctico representan cada uno independientemente del 2 al 6% en peso de la capa matricial adhesiva.

13. Dispositivo de acuerdo con la reivindicación 5, en el que la urea y la N-acetilcisteína representan cada una independientemente del 2 al 10% en peso de la capa matricial adhesiva.

14. Dispositivo de acuerdo con la reivindicación 6, en el que la exaltolida representa del 10 al 20% en peso de la capa matricial adhesiva.

15. Dispositivo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende además un revestimiento externo amovible, que se deposita sobre la capa matricial adhesiva.

16. Procedimiento de preparación de un dispositivo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, que comprende las etapas de:

i) preparación de una mezcla que comprende (1) el adhesivo, (2) exaltolida o al menos dos promotores de absorción seleccionados entre urea, ácido láctico y N-acetilcisteína, y (3) amorolfina o uno de sus derivados, en un disolvente, siendo dicho adhesivo miscible con dicho disolvente;

ii) recubrimiento de la mezcla obtenida sobre el soporte; y

iii) evaporación del disolvente.

ES 2 330 453 T3

17. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 16, en el que el adhesivo es un poliacrilato.

18. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 16, en el que el adhesivo es una silicona.

5 19. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 17, en el que el disolvente es etanol.

20. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 18, en el que el disolvente es diclorometano.

10 21. Procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 16 a 20, en el que la amorolfina o sus derivados se disuelve en la mezcla obtenida en i).

22. Procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 16 a 20, en el que la amorolfina o sus derivados se dispersa en la mezcla obtenida en i).

15 23. Procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 16 a 22, en el que la mezcla obtenida en i) comprende además un co-disolvente capaz de disolver la amorolfina o sus derivados y/o el(los) promotor(es) de absorción, en la mezcla.

20 24. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 23, en el que el co-disolvente es isopropanol.

25 25. Procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 16 a 24, en el que el disolvente, y llegado el caso el co-disolvente, representa del 2 al 90% en peso de la mezcla obtenida en la etapa i).

26. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 16, que comprende además una etapa iv) de colocación del revestimiento externo amovible.

30 27. Utilización de amorolfina o sus derivados para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la onicomiosis, estando dicho medicamento en forma de un dispositivo transungueal tal como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15.

35 28. Utilización de amorolfina o sus derivados para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la onicomiosis, estando dicho medicamento en forma de un dispositivo transungueal obtenido mediante el procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 16 a 26.

40

45

50

55

60

65

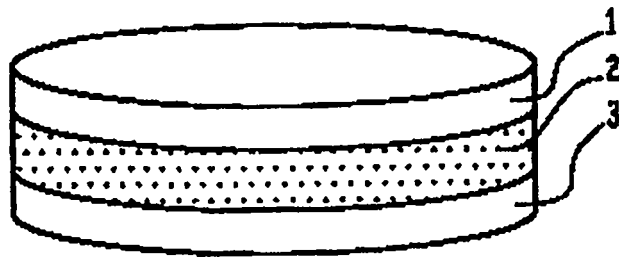


FIG.1

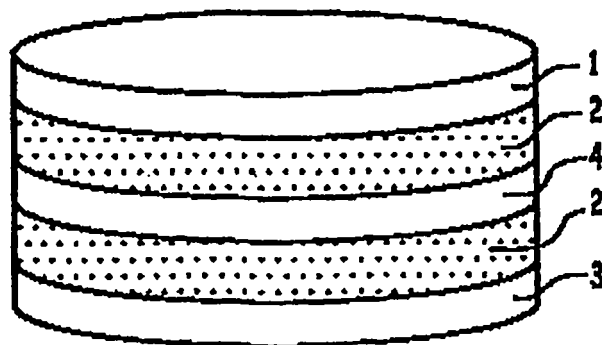


FIG.2

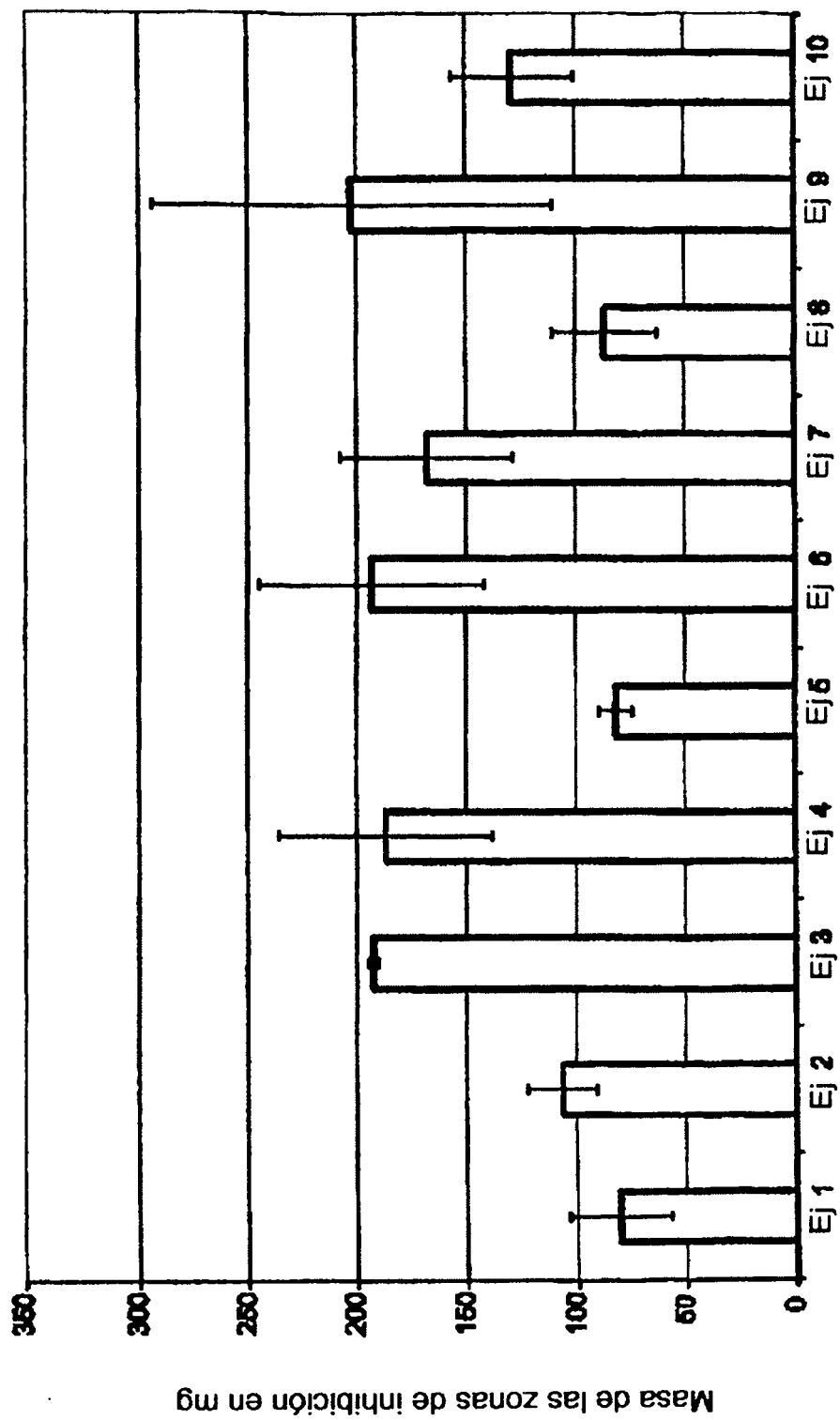


FIG.3