



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 360 482**

51 Int. Cl.:
A61K 9/70 (2006.01)
A61P 31/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **02776988 .4**
96 Fecha de presentación : **04.09.2002**
97 Número de publicación de la solicitud: **1423101**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **02.06.2004**

54 Título: **Uso de un emplastro para el tratamiento de la onicomycosis.**

30 Prioridad: **04.09.2001 EP 01121201**
12.09.2001 US 318354 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
06.06.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
06.06.2011

73 Titular/es:
TROMMSDORFF GmbH & Co. KG. ARZNEIMITTEL
Trommsdorffstrasse 2-6
52475 Alsdorf, DE

72 Inventor/es: **Susilo, Rudy**

74 Agente: **Díaz de Bustamante Terminel, Isidro**

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

Uso de un emplasto para el tratamiento de la onicomycosis

La presente invención se refiere a emplastos para profilaxis y/o tratamiento de onicomycosis o disfunciones o desordenes de las uñas, al uso de los emplastos y métodos para profilaxis y/o tratamiento de onicomycosis o disfunciones o desordenes de las uñas o en combinación con antimicóticos sistémicos que utilizan estos emplastos.

Antecedentes de la invención

La disfunción y desorden de las uñas provocados por ejemplo por onicomycosis es una infección fungal de las uñas cada vez creciente y recalcitrante a nivel mundial.

Una disfunción o desorden de las uñas a menudo se induce o provoca por infecciones fungales de las uñas y/o matrices de las uñas. En particular, en las etapas posteriores de esta infección, las disfunciones o desordenes son difíciles de tratar. Las disfunciones o desordenes de las uñas comprenden por ejemplo onicomycosis, onicocriptosis y onicodistrofia. Bacterias como estafilococos o levaduras pueden provocar la paroniquia de infección bacteriana, una infección superficial de la pared de la uña.

El actual tratamiento de onicomycosis generalmente cae en tres categorías:

- a) administración sistémica de antifungales
- b) remoción quirúrgica de todo o parte de la uña seguido por tratamientos tópicos del tejido expuesto, o
- c) aplicación tópica de convencionales cremas, lociones, geles o soluciones en la uña infectada, incluyendo frecuentemente el uso de vendajes para mantener estas formas de dosificación en sitio en las uñas.

La administración sistémica, generalmente oral de un agente bifungal para el tratamiento de onicomycosis, requiere un tratamiento a largo plazo (6 meses o mayor) y la administración de altas dosis (200 a 400 mg por día) de agente antifungal. La remoción quirúrgica de toda la uña o partes de la misma es dolorosa, requiere vendaje de todo el dedo del pie o de la mano y provoca aspecto cosmético indeseable. Formas de dosificación tópicas tales como geles, cremas, soluciones, lociones, lacas, etc., tienen la desventaja de que el agente farmacéuticamente activo no está en contacto íntimo suficiente con la uña.

Emplastos para el tratamiento de onicomycosis ya se conocen. Por ejemplo, WO 99/40955 A ya describe un parche con matriz de acero sensible a presión para tratamiento de onicomycosis. Este dispositivo para tratar infecciones fungales de las uñas de los dedos de los pies y las uñas de los dedos de la mano, está constituido por una capa de respaldo oclusiva y una capa de matriz de adhesivo sensible a presión, en donde una cantidad efectiva de un agente antifungal se dispersan uniformemente, de manera opcional con un mejorador químico. La capa de matriz tiene una primera superficie que se adhiere a la capa de respaldo y una segunda superficie adaptada para estar en contacto difusional con la uña infectada y el área de la piel circundante.

Un método para tratar onicomycosis se describe en US 5,464,610 A. Con el método, se utiliza una preparación de emplasto que comprende ácido salicílico o una sal, éster o mezcla de los mismos. La preparación de emplasto se conecta con y transporta el ácido salicílico que está presente en la preparación de emplasto en una cantidad en el rango de 10 a 80% en peso de la preparación.

Composiciones y métodos para evulsión de uñas y tratar infecciones en las uñas y en matrices de las uñas, se describen en US 5,993,790 A. Se reclama una composición de esmalte de uñas tópica que comprende laca para uñas basada en agua, un conservador, urea y un aditivo natural. Esta composición de esmalte para uñas es adecuada para tratamiento de infecciones fungales, de levadura y bacterianas de las uñas y las matrices de las uñas.

US 5,753,256 A describe un emplasto para el tratamiento de micosis de uñas, que comprende una película de cubierta flexible, una capa de una matriz de polímero de acrilato, enlazada en forma inseparable con la película de cubierta y que comprende un compuesto activo seleccionado de miconazol, econazol, isoconazol, tioconazol, terconazol, oxiconazol, cetoconazol, itraconazol, tolclato, sulbentina, haloprogina, griseofulvina, ciclopirox, terbinafina, y sales de estos compuestos.

US 5,181,914 A revela un cojín de gel adhesivo para tratar onimycosis que comprende una capa oclusiva, un mejorador para la permeación y un agente antimicótico.

US 6,303,140 A revela un emplasto para tratar verrugas, ojos de pollos y callos que contiene ácido salicílico como principio activo. US 6,303,140 A revela también que cuando se usa el emplasto para tratar onimycosis se pueden añadir agentes antifungales como clotrimazol, butenafina, terbinafina o miconazol.

Todos los emplastos del estado de la técnica para evitar y/o tratar desordenes de las uñas, tienen en común que cuando menos un agente antifungal está contenido en el emplasto.

Un objeto de la presente invención es proporcionar un emplasto sin ningún agente antifungal para profilaxis y/o tratamiento de onicomycosis y de otras disfunciones o desordenes de las uñas.

- 5 Este objetivo se resuelve por el uso de los emplastos de las reivindicaciones independientes y el uso del emplasto. Adicionales características, aspectos y detalles ventajosos de la invención son evidentes de las reivindicaciones dependientes, la descripción y los ejemplos de la presente solicitud.

Descripción de la Invención

- 10 La presente solicitud se refiere a emplastos para profilaxis y/o tratamiento de una disfunción o desorden de las uñas. Los emplastos comprenden una capa que se diseña para estar en contacto íntimo con la uña y opcionalmente con la piel circundante. La capa consiste de:

- a) un adhesivo;
- b) cuando menos un mejorador de la piel y/o de permeación de la uña y/o de la piel; y
- 15 c) cuando menos un aditivo seleccionado del grupo que comprende aglutinantes, entrelazadores, suavizantes, solventes, rellenos y/o antioxidantes.

Emplastos contruidos por dos o más capas también son útiles para los propósitos aquí descritos. Una modalidad preferida comprende una capa que se separa en una capa de respaldo y una capa de contacto, en donde la capa de contacto se conecta a la capa de respaldo y se diseña para estar en contacto íntimo con la uña y opcionalmente con la piel circundante. La capa de contacto consiste de:

- 20 a) un adhesivo;
- b) cuando menos un mejorador de permeación de las uñas y/o de la piel; y
- c) cuando menos un aditivo seleccionado del grupo que consiste de aglutinantes, entrelazadores suavizantes, solventes, rellenos y/o antioxidantes.

- 25 La capa de respaldo flexible sostiene y presiona el emplasto contra la uña y piel a fin de incrementar migración de la capa de contacto en la uña, matrices de las uñas y piel circundante. Además, la capa de respaldo protege la capa de contacto de contaminación. Una modalidad preferida del emplasto comprende una capa de respaldo incolora o una capa de respaldo que tiene un color tipo ámbar. Otra modalidad preferida comprende una capa de respaldo flexible y/u oclusiva. El emplasto tiene flexibilidad suficiente a fin de sellar la uña afectada exactamente incluso si la uña tiene una superficie no uniforme.

- 30 De manera sorprendente, se encontró que el emplasto de la invención no contiene agente antifungal es muy efectivo a fin de tratar disfunciones o desordenes de las uñas.

- La capa de respaldo de preferencia se elabora de polietileno (tal como LDPE, Plastotrans[®]), polipropileno, poliuretano, poliéster (tal como Revatrans[®], TRICON GmbH, Freiburg), hoja de PVC NBR Guttageña[®] (tal como Guttageña[®] WK 68, Kalle Pentaplast, Alemania), algodón, algodón/viscosa, seda, polietilentereftalato (tal como Hostaphan[®] RN 36 sil; Hostaphan[®] RN 100 sil, Loparex, Apeldoorn, Holanda), copolímeros de ácido etilen-metacrílico y/o mezclas de estos materiales. Son más preferibles polímeros y/o copolímeros siliconizados.

- Como se emplea aquí, el término "capa de contacto" se refiere a un adhesivo biocompatible que de preferencia es un adhesivo tipo gel o tipo hule que contiene cuando menos un mejorador de permeación de las uñas y/o de la piel y opcionalmente adicionales aglutinantes y/o aditivos con funciones biológicas especiales adecuadas para permitir y soportar migración y permeación de un compuesto de las uñas, matrices de las uñas y la piel asociada. La capa de contacto se lanza en forma inseparable con la capa de respaldo, de preferencia con una capa de respaldo flexible y/u oclusiva.

- 40 El emplasto de la invención puede fabricarse en cualquier forma conveniente, tal como forma redonda, oval, rectangular o cuadrática. Tamaños de emplasto preferidos son de 0.5 cm², 0.85 cm², 1.5 cm², 2.3 cm², 2.5 cm² y 4.0 cm².

- La disfunción o desorden de las uñas comprende onicomycosis, onicocriptosis, psoriasis de uñas, melanoniquia estriada, enfermedad de la línea blanca, eczema, oniquia crónica, uñas descoliradas, uñas engrosadas, y onicodistrofia. Estas disfunciones o desordenes de las uñas muy probablemente son provocadas o inducidas por hongos, levaduras y/o bacterias. Se conoce que dermatofitos y levaduras son responsables por la mayoría de los casos de onicomycosis.

Onicomycosis, como una infección fúngica, se considera como un sub-grupo de onicodistrofia. Onichodistrofia comprende una cantidad de disfunciones y desordenes de uñas tales como onicocriptosis, melanoniquia estriada, enfermedad de línea blanca, paroniquia crónica, uñas decoloridas, uñas engrosadas, Unguis inflexus, coiloniquia, escleroniquia, onicogripos, onicauxis o hipertrofia de las uñas, onicosquias, onicorrexis, traquioniquia, uñas separadas y divididas.

El grupo más prominente de onicodistrofia aparte de onicomycosis, se induce por enfermedades de la piel tales como neurodermitis (eczema atópico), y psoriasis. además, infecciones bacterianas o virales son capaces de provocar o inducir onicodistrofia.

También drogas tales como antibióticos, agentes anticoagulantes, inhibidores ACE, beta-bloqueadores, tiazidas, agente citoestáticos y semejantes, se conoce que provocan onicodistrofia. Otra razón para onicodistrofia son enfermedades sistémicas tales como avitaminosis, falla renal y falla cardíaca. Otra razón para onicodistrofia es el contacto con compuestos químicos tales como ácidos, bases, antioxidantes y semejantes que provocan quemaduras, cauterizaciones y también influencias físicas que resultan en destrucción mecánica de la placa de las uñas. Finalmente, existen causas idiopáticas para disfunciones y/o desordenes de las uñas.

Como se emplea aquí, el término "uña" se refiere a las uñas de los dedos de los pies y de las manos de mamíferos, en especial de humanos.

Una modalidad preferida del emplastro comprende una capa de contacto diseñada, de manera tal que la capa de contacto sella la uña infectada casi perfectamente, lo que resulta en una exclusión casi cuantitativa de aire. En el caso de infecciones fúngicas de las uñas provocadas por hongos aeróbicos, la exclusión de aire, lo que significa más precisamente la exclusión de oxígeno atmosférico, incrementa la efectividad del emplastro de la invención. El privar de oxígeno atmosférico a los hongos aeróbicos, puede lograrse al formar una barrera al oxígeno sobre la superficie expuesta de la uña infectada y el tejido circundante. La barrera al oxígeno se forma por la capa de contacto que sella la uña infectada y el tejido circundante, casi perfectamente. Además, el emplastro de la invención puede contener opcionalmente un depurador de oxígeno adicional. El depurador de oxígeno conveniente comprende complejos o quelatos de metal de transición con, por ejemplo ácido salicílico y/o salicilato y/o ácidos policarboxílicos, o ácidos orgánicos oxidables o alcoholes, en combinación con un agente catalizante.

Puede demostrarse que el emplastro de la invención muestra alta eficacia contra hongos tales como *Trichophyton mentagrophytes*, *Trichophyton rubrum*, *Trichophyton interdigitale*, *T. schönleini*, *T. verrucosum*, *T. violaceum*, *T. tonsurans*, *Trichophyton spp.*, *M. canis*, *Candida albicans*, *C. guilliermondii*, *C. krusei*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. glabrata*, *Candida spp.*, *Microsporium spp.*, *Microsporium canis*, *Microsporium audonii*, *Microsporium gypseum*, *M. ferrugineum*, *Trichosporum beigeli*, *Trichosporum inki*, *Aspergillus niger*, *Alternaria*, *Acremonium*, *Fusarium*, y *Scopulariopsis* en comparación con otros agentes antifúngicos farmacéuticamente activos como econazol, ketonazol, miconazol, o bifonazol.

Se prefiere el uso de los emplastos de la invención para la profilaxis y tratamiento de infecciones de uñas provocadas y/o mediadas por *Candida albicans*.

Mejoradores para permeación de las uñas y/o de la piel conveniente son bien conocidos por una persona con destreza en la especialidad y pueden seleccionarse de ácidos grasos, ésteres de ácidos grasos, amidas de ácidos grasos, alcoholes grasos, 2-(2-etoxietoxi)-etanol, ésteres de glicerol, glicerol monolaurato, propilen glicol, polietilen glicoles, glicéridos poliglicolizados insaturados (Labrafil M1944CS®, Gattefosse), poliglicéridos saturados (Labrasol®, Gattefosse), un glicérido parcial de ácido ricinoleico (Softigen®, Hüls), Labrafac Hydro WL1219® (Gattefosse), Estasan® (Gattefosse), alfa-hidroxi ácidos, dimetilsulfóxido, decilmethylsulfóxido, pirrolidonas, ácido salicílico, ácido láctico, miristol, isopropil miristato, dimetilformamida, dimetilacetamida, dodecilsulfato de sodio, fosfolípidos, Transcutol® (Gattefosse), Eutanol® (Henkel), así como mezclas que comprenden ácido oleico/2-(2-etoxietoxi)-etanol, ácido oleico/Labrafil®, y ácido oleico/Labrafac® (Gattefosse), de preferencia en la proporción de aproximadamente 1:1, y semejantes. También, componentes enzimáticos tales como enzimas proteolíticas que facilitan la permeación de sustancias químicas a través del tejido de queratina o uña endurecida, pueden emplearse como mejoradores de permeación.

Ejemplos para la mayoría de los ácidos grasos comunes son ácido -cáprico, -laurico, -mirístico, -palmítico, -margarico, -estearico, -araquídico, -behénico, -lignocérico, -miristoléico, -palmitoléico, -petroselinico, -oléico, -vaccénico, -gadoléico, -gondoico, -urúico, -nervónico, -linoléico, -alfa-linolénico, -dihomo-gamma-linolénico, -araquidónico, -7,10,13,16-docosatetraenoico, -4,7,10,13,16-docosapentaenoico, -alfa-linolénico, -estearidónico, -8,11,14,17-eicosatetraenoico, -5,8,11,14,17-eicosapentaenoico, -7,10,13,16,19-docosapentaenoico, -4,7,10,13,16,19-docosahexaenoico, -5,8,11-eicosatrienoico, -tarírico, -santalbico, -estearóico, -6,9-octadecenoico, -pirúlico, -crepeninico, -heistérico, -t8,t10-octadecadieno-12-inoico, -5,8,11,14-eicosatetraenoico, -cerebrónico, -hidroxinervónico, -brasílico, y ácido tápsico. También son útiles ésteres de alquilo inferior y amidas de los ácidos grasos o los alcoholes correspondientes de los mismos. Los glicerol ésteres también pueden contener uno o más de los ácidos grasos.

El mejorador de permeación de las uñas y/o de la piel soporta e incrementa la permeación y penetración de un agente a través de la piel y en las uñas y matrices de las uñas. El término "mejora de penetración" o "mejora de permeación" se refiere a un incremento en la permeabilidad de una membrana biológica o de la piel y uñas. Mejoradores de permeación de las uñas y/o de la piel se emplean más comúnmente para incrementar la velocidad en la cual un agente permea a través de la membrana. El efecto de mejora de permeación puede ser determinado por el uso de un aparato de celda de difusión como se describe por Merrit y colaboradores. (Diffusion Apparatus for Skin Penetration, J. Controlled Release, 1984, 1, 161-162) que mide la velocidad de difusión de un agente a través de la piel de un animal o un humano.

El emplasto de la invención de preferencia contiene el mejorador de permeación de las uñas y/o de la piel en la capa de contacto en una cantidad entre 0.1% a 30% en peso del adhesivo, de preferencia 0.1% a 15% en peso del adhesivo, más preferiblemente 0.5% a 10%, y en particular 0.7% a 6% en peso de la capa de contacto.

5 El emplasto de la invención comprende cuando menos un aditivo adicional seleccionado del grupo que comprende aglutinantes, entrelazadores, suavizantes, solventes, rellenos y/o antioxidantes.

El o los aditivos, de estar presentes, están contenidos en la capa en una cantidad entre 2% a 80% en peso de la capa de contacto, de preferencia 5% a 40% en peso de la capa de contacto, más preferible entre 8% a 30%, aún más preferible entre 12% a 25%, y en particular en una cantidad entre 15% a 20% en peso de la capa de contacto.

10 Aglutinantes caracterizan sustancias que ligan o "pegan" polvos entre sí y los hacen cohesivos al formar la capa adhesiva, de esta manera sirviendo como un "adhesivo" adicional en la formulación. Aglutinantes convenientes incluyen azúcares no naturales, azúcares naturales tales como sacarosa, almidones derivados de trigo, maíz, arroz y papa; gomas sintéticas y naturales, tales como acacia, gelatina y tragacanto; derivados de algas tales como ácido alginico, alginato de sodio y alginato de amonio calcio; materiales celulósicos tales como metilcelulosa y carboximetilcelulosa de sodio e hidroxipropil-metilcelulosa; polivinilpirrolidona; y sustancias inorgánicas tales como silicato de magnesio aluminio, polietilen glicol y ceras.

15 De estar presente, la cantidad de aglutinante en el adhesivo puede estar en el rango de aproximadamente 1 a 50% en peso del adhesivo, de preferencia de 10 a 50% en peso del adhesivo y más preferiblemente de 20 a 50% en peso aún más preferible de 30 a 40% en peso.

20 Entrelazadores pueden seleccionarse del grupo que comprende de agentes de entrelazamiento tales como acetilacetato de aluminio, copolímero de acrilato-vinilacetato, acetato de aluminio, acetilacetato de titanio, acetato de titanio, y ácido succínico.

De estar presentes, la cantidad de entrelazadores en el adhesivo pueden estar en el rango de aproximadamente 0.01 a 30% en peso del adhesivo, de preferencia de 0.1 a 50% en peso del adhesivo, más preferible de 10 a 50% en peso, aún más preferible de 30 a 40% en peso.

25 Puede seleccionarse un suavizante del grupo que comprende dibutilsebacato (DBS), Macrogol® (Clariant, Frankfurt, Alemania) y semejantes.

De estar presente, la cantidad de suavizante en el adhesivo puede estar en el rango de aproximadamente 0.001 a 25% en peso del adhesivo, de preferencia de 0.01 a 10% en peso del adhesivo, más preferible de 1 a 6% en peso, y aún más preferible de 0.5 a 3% en peso.

30 Solventes convenientes para el emplasto de la invención puede seleccionarse de agua purificada; cetonas tales como acetona, butanona, 2-pentanona, 3-pentanona; alcoholes tales como etanol, propanol, isopropanol, butanol, isobutanol, sec.-butanol, ter.-butanol; ésteres tales como etil éster de ácido acético, propil éster de ácido acético y semejantes. Además, mezclas de los solventes también pueden emplearse. Co-solventes convenientes pueden utilizarse en conjunto con los solventes o mezclas de solventes anteriormente mencionados, los co-solventes, pueden seleccionarse del grupo que comprende ácido láctico, ácido succínico, urea, Miglyol® 812 (Chemische Werke Hüls, Marl, Alemania), triglicéridos, etiloleato, glicerilmonododecanoato, oleína, oleato, Macrogol® 6000, y lecitina.

De estar presentes, la cantidad de solventes o la cantidad total de solventes y co-solventes en el adhesivo pueden estar en el rango de aproximadamente 0.5 a 70% en peso del adhesivo, de preferencia de 3 a 60% en peso del adhesivo, más preferible de 10 a 50% en peso, aún más preferible de 20 a 40% en peso, y en particular de 10 a 30% en peso del adhesivo.

40 Pueden seleccionarse rellenos del grupo que comprende sílice, ácido silícico, de preferencia sílice coloidal y ácido silícico coloidal, lactosa, Aerosil® tal como Aerosil® 200 (Degussa-Hüls, Frankfurt, Alemania), almidón, Bentonit® (Südchemie, Mannheim, Alemania) y semejantes.

De estar presentes, la cantidad de rellenos en el adhesivo puede estar en el rango de aproximadamente 0.01 a 15% en peso del adhesivo, de preferencia de 0.1 a 10% en peso del adhesivo, más preferible de 0.3 a 6% en peso, aún más preferible de 0.5 a 3% en peso.

Butilhidroxitolueno (BHT) puede mencionarse como un ejemplo para un antioxidante conveniente. Son bien conocidos antioxidantes por una persona con destreza en la especialidad y pueden seleccionarse de los antioxidantes del estado de la técnica.

De estar presentes, la cantidad de antioxidantes en el adhesivo puede estar en el rango de aproximadamente 0.001 a 10% en peso del adhesivo, de preferencia de 0.005 a 6% en peso del adhesivo, más preferible de 0.01 a 3% en peso, aún más preferible de 0.05 a 1% en peso.

Adhesivos convenientes para el emplasto de la invención pueden comprender copolímeros acrílicos también conocidos como "adhesivos acrílicos", como National Starch Durotak® 80-1196, National Starch Durotak® 387-2825, o Monsanto Gelva 737; poliacrilamida; adhesivos basados en hule, también denominados "adhesivos de hule", tales como poliisobutileno (PIB) (por ejemplo Adhesive Research MA-24), poliisopreno, copolímeros de estireno-isopreno o hule de uretano; y adhesivos basados en silicona, así denominados "adhesivos de silicona", tales como Dow Bio-PSA.

Los adhesivos que pueden emplearse de acuerdo con la invención representan un polímero, de preferencia un copolímero de acrilato. Monómeros o mezclas de monómeros convenientes para la fabricación del polímero de acrilato comprenden metil acrilato, metil metacrilato, butil acrilato, butil metacrilato, isooctil acrilato, isooctil metacrilato, aminoalquil acrilato, aminoalquil metacrilato, copolímeros de aminoalquil metacrilato (tales como EUDRAGIT® E 100, EUDRAGIT® RL, EUDRAGIT® RS, EUDRAGIT® NE 30 D comercialmente disponibles de Röhm, Degussa-Hüls Group), hidroxietil acrilato, hidroxietil metacrilato, 2-etilhexil acrilato, 2-etilhexil metacrilato, ácido acrílico, ácido metacrílico, vinil acetato, y glicidil metacrilato. Adhesivos de base acrilato están comercialmente disponibles de National Starch Chemical B. V., Zutphen, NL, bajo la marca Durotak®. Ejemplos de esta clase de productos son Durotak® 280-2287 (51% solución o materia sólida), Durotak® 326-1753 (37% solución o materia sólida), Durotak® 280-1753 (33% solución o materia sólida), Durotak® 901-1052 (48% solución o materia sólida), Durotak® 80-1196 (materia sólida), y Durotak® 387-2825 (50% en solución).

El adhesivo está contenido en el emplasto de la presente invención, en una cantidad entre 40% a 95% en peso de emplasto, de preferencia entre 60 a 90%, más preferiblemente entre 70% a 90%, y en particular entre 80% a 90% en peso del emplasto.

La presente invención describe una terapia de combinación en donde el emplasto se emplea en combinación con un tratamiento sistémico de onicomicosis u otros tratamientos sistémicos para disfunciones o desordenes de uñas o crecimiento de uñas.

La terapia en combinación es especialmente útil para profilaxis y/o tratamiento de onicomicosis, onicocriptosis, psoriasis de uñas, melanoniquia estriada, enfermedad de uña blanca, eczema, oniquia crónica, uñas descoloridas, uñas engrosadas y onicodistrofia.

Como se emplea aquí, el término "emplasto" se refiere a cualquier dispositivo que puede ser aplicado a la uña y que comprende una capa de contacto que se presiona contra la superficie de la uña. Dispositivos de emplasto convenientes incluyen emplastos o películas preformadas con base en hules, acrílicos, uretanos, materiales de silicona, polivinilalquiléteres, geles, y membranas microporosas impregnadas. El dispositivo de emplasto también puede combinarse con o incorporarse o formarse de una uña artificial o falsa a fin de mejorar una apariencia cosmética.

Además, la presente invención describe el uso del emplasto para profilaxis y/o tratamiento de una disfunción o desorden de uña por sujeción adhesiva a la uña y opcionalmente la piel circundante de la uña el emplasto comprende una capa que se diseña para estar en contacto cercano con la uña y opcionalmente con la piel circundante. La capa consiste de:

- a) un adhesivo;
- b) cuando menos un mejorador de permeación de la uña y/o de la piel; y
- c) cuando menos un aditivo seleccionado del grupo que comprende aglutinantes, entrelazadores, suavizantes, solventes, rellenos y/o antioxidantes.

En lugar del emplasto anteriormente mencionado, la modalidad que comprende dos o más capas también puede utilizarse a fin de evitar y/o una disfunción o desorden de crecimiento de la uña, al sujetar en forma adhesiva a la uña y opcionalmente la piel circundante de la uña el emplasto que comprende:

- a) una capa de respaldo; y
- b) una capa de contacto conectado a la capa de respaldo y que se diseña para estar en contacto íntimo con la uña y opcionalmente con la piel circundante; la capa de contacto consistiendo de:

aa) un adhesivo;

bb) al menos un mejorador de permeación de la uña y/o de la piel; y

cc) cuando menos un aditivo seleccionado del grupo que comprende aglutinantes, entrelazadores, suavizantes, solventes, rellenos o cargas y/o antioxidantes.

5 En especial, el emplasto de la invención es altamente útil para la prevención y/o tratamiento de onicomycosis, onicocriptosis, psoriasis de uñas, melanoniquia estriada, enfermedad de línea blanca, eczema, oniquia crónica, uñas descoloridas, uñas engrosadas y onicodistrofia.

10 Más probablemente, las disfunciones o desordenes de las uñas se inducen o provocan por infección fungal, de levadura, bacteriana, de las uñas y/o de la matriz de las uñas o por enfermedades de la piel, drogas, influencias físicas, enfermedades sistémicas, contacto con productos químicos, o causas idiopáticas.

15 La terapia de combinación aquí descrita puede aplicarse por disfunción o desorden de uñas inducido o provocado por infección fungal, levadura o bacteriana de las uñas y/o matrices de las uñas, o en el contexto de enfermedades de la piel tales como neurodermitis (eczema atópico), psoriasis y semejantes, o provocadas por drogas tales como antibióticos, agentes anticoagulantes, inhibidores ACE, beta-bloqueadores, tiazidas, agentes citostáticos, o provocadas por enfermedades sistémicas tales como avitaminosis, falla renal y falla cardíaca provocadas por compuestos químicos tales como ácidos bases, oxidantes y semejantes, o provocadas por influencias físicas que resultan en destrucción mecánica de la placa de la uña.

20 Un aspecto importante de la presente invención es que el uso de los emplastos no requiere el procedimiento de taladrar cuando menos un orificio de la uña y/o raspar diariamente la uña. Otra ventaja de la presente invención es que los emplastos son fáciles de utilizar, convenientes y amigables a los usuarios.

25 Se resalta de nuevo que los emplastos de la invención no contienen un agente antifungal. Ejemplos de agentes antifungales comúnmente empleados en preparaciones farmacéuticas para tratar disfunciones y desordenes (tal como se mencionó anteriormente) de las uñas pueden seleccionarse de sertaconazol, fluconazol, butoconazol, clormidazol, enilconazol, fenticonazol, sulconazol, naftifidina, clioquinol, iodoquinol, rimoprogina, griseofulvina, terbinafina, clotrimazol, itraconazol, tioconazol, miconazol, nitrato de miconazol, gliceril triacetato, tolnaftato, pirogalol, econazol, isoconazol, terconazol, oxiconazol, voriconazol, amfotericina B, nistatina, tolclato, sulbentina, haloprogina, cetoconazol, ciclopirox, amorolfina, bifonazol, bifonazol/urea, butenafina/urea, urea, propionato de sodio, piritiona sodio, ácido salicílico y semejantes.

30 Además, el emplasto de la invención puede emplearse en combinación con tratamiento sistémico de una disfunción o desorden de las uñas tales como onicomycosis, onicocriptosis, psoriasis de uña, melanoniquia estriada, enfermedad de línea blanca, eczema, oniquia crónica, uñas descoloridas, uñas engrosadas y onicodistrofia.

Melanoniquia estriada o melanoniquia longitudinal, se refiere a cualquier pigmentación lineal marrón, café o negra dentro de la placa de la uña, que resulta por un depósito incrementado de melanina. Onicomycosis es una infección fungal de la uña provocada por dermatofitos, levaduras o mohos no dermatofitos. Es el desorden más común de las uñas.

35 La presente invención describe un método para la profilaxis y/o tratamiento de uñas afectadas, matrices de las uñas y tejido circundante al sujetar en forma adhesiva a la uña y opcionalmente la piel circundante en emplasto, a fin de tratar una disfunción o desorden de crecimiento de la uña. En especial, las uñas de los dedos de las manos y de los pies se afectan por onicomycosis, onicocriptosis, psoriasis de uña, melanoniquia estriada, enfermedad de línea blanca, eczema, oniquia crónica, uñas descoloridas, uñas engrosadas y onicodistrofia.

40 Una ventaja del uso de la invención se exhibe por el hecho de que no requiere taladrar orificios en las uñas y/o raspado diario de las uñas.

45 El uso de la invención también puede aplicarse en combinación con tratamiento sistémico de una disfunción o desorden de las uñas. En especial, una combinación del método de la invención con un tratamiento sistémico ha demostrado ser efectivo para las disfunciones o desordenes de uñas que comprenden onicomycosis, onicocriptosis, psoriasis de uña, melanoniquia estriada, enfermedad de línea blanca, eczema, oniquia crónica, uñas descoloridas, uñas engrosadas y onicodistrofia.

Ejemplos

Los siguientes ejemplos habrán de ejemplificar la presente invención.

Los emplastos o parches para uñas, de preferencia pueden comprender una capa de respaldo y/o un forro de liberación. La capa de respaldo, de estar presente de preferencia se elabora de PVC tal como hoja Guttatena PVC NBR y el forro de

liberación de preferencia se elabora de PET tal como hoja delgada de PET por ambos lados siliconizados (100 µm).

Las siguientes tablas presentan formulaciones básicas para el emplasto:

Ejemplo 1:

Emplasto 1: Compuestos de la capa de contacto para 1.0 cm² de emplasto

No.	Compuesto	Concentración
1	EUDRAGIT® E 100	42.2 g
2	dibutylsebacato	19.0 g
3	ácido succínico	3.8 g
4	acetona	21.0 g
5	isopropanol	2.3 g
6	etanol	11.7 g

Equipo:

La solución se prepara en un tanque agitado con alta velocidad. El agitador puede ser un disco de disolución, por ejemplo que garantiza mezclado completo y también a viscosidad de enjuague. A escala de laboratorio, se realiza el revestimiento y secado en una unidad de revestimiento de laboratorio con un secador integrado (LTSV/LTF por W. Mathis AG, Suiza).

Instrucciones para procesamiento:

Acetona, isopropanol, y etanol se colocan en un tanque agitado y EUDRAGIT® E 100 se agrega en porciones durante un periodo de 90 minutos. El agitador se ajusta a una velocidad que excluye formación de sedimentos mientras que se disuelve EUDRAGIT® E 100. Dibutylsebacato se agrega rápidamente y la agitación se continua por otros 20 minutos. Posteriormente, se suministra ácido succínico a la solución de polímero en porciones con agitación intensa. Después de completa adición de ácido succínico, la solución del polímero se agita por 20 minutos adicionales.

El revestimiento se realiza con la solución de polímero final a los siguientes parámetros:

Revestimiento: aproximadamente 100 g de la solución de polímero se aplica a la hoja delgada de capa de respaldo (espesor de 15 µm, Revatrans® MN, Tricon GmbH Freiburg) mediante una cuchilla doctor rotatoria en un punto de sujeción de 200 µm.

Secado: Secado se realiza a 60°C por 10 minutos, aire a circulación: 1500 m³/h, aire de descarga 80 m³/h.

Propiedades de producto:

Apariencia: amarillenta

Contenido de sólidos: 65% de solución de polímero

Contenido de agua: aproximadamente 0.3% (Ph. Eur., "Método de Karl Fischer")

Densidad relativa: $d^{20} = 0.96 \text{ g/cm}^3$

Viscosidad: 1500 – 3000 mPa·s (Brookfield II/6/20°C)

Fuerza adhesiva: aproximadamente 3.3 N/cm ancho de tira

Condiciones de prueba: ángulo de desprendimiento a 180° a una velocidad de separación de 100 mm/minuto

Solvente residual: < 0.05% (total en capa seca)

Resultados:

Pruebas clínicas dobles, aleatorias, multicéntricas se realizaron en 20 pacientes que tienen infección fungal en las uñas de los dedos.

- 5 Después de un periodo de tratamiento de 6 meses con un periodo de observación subsecuente de un mes, 64.7% de los pacientes tratados con el emplasto de la invención mostraron resultados positivos y un resultado negativo del cultivo micológico.

- 10 "Resultados positivos" se definen como una disminución en severidad de la infección fungal. Ya sea no se pudo detectar infección fungal después del periodo de tratamiento o al fin del periodo de observación subsecuente o pudo detectarse solo una infección fungal menor o moderada después del periodo de tratamiento o periodo de observación.

Efectos secundarios se caracterizaron como descamación de la piel del tejido que circunda la uña infectada (inferior a 10%). Los emplastos 2–7 de acuerdo con los ejemplos 2–7 dan resultados similares, mientras que el emplasto de acuerdo con la formulación del ejemplo 1 se prefiere más.

- 15 El periodo de tratamiento puede durar un año o más en casos aislados. Normalmente, el periodo de tratamiento será uno a varios meses bajo la condición de que el emplasto se reemplace semanalmente.

Ejemplo 2:

Emplasto 2: Compuestos de la capa de contacto para emplasto 1.0 cm² de emplasto.

No.	Compuesto	Concentración
1	durotak 387-2825	8.80 mg
2	ácido láctico	0.11 mg
3	aerosil 200	0.33 mg
4	acetilacetato de aluminio	0.11 mg

REIVINDICACIONES

1. Uso de una capa que se diseña para estar en contacto íntimo con la uña y opcionalmente con la piel circundante; la capa comprende:
 - a) un adhesivo;
 - b) cuando menos un mejorador para la permeación en la piel y/o la uña; y
 - c) al menos un aditivo seleccionado del grupo que comprende aglutinantes, entrelazadores, suavizantes, solventes, rellenos y/o antioxidantes,

para la producción de un emplasto para el tratamiento de onicomycosis de la uña por medio de asegurarlo adhesivamente a la uña y opcionalmente a la piel circundante de la uña, en donde ningún agente antifungal está contenido en dicho emplasto.
2. Uso de
 - a) una capa de respaldo; y
 - b) una capa de contacto conectada a dicha capa de respaldo y que se diseña para estar en contacto íntimo con la uña y opcionalmente con la piel circundante, dicha capa de contacto comprende:
 - aa) un adhesivo;
 - bb) cuando menos un mejorador para la permeación en la piel y/o la uña; y
 - cc) cuando menos un aditivo seleccionado del grupo que comprende aglutinantes, entrelazadores, suavizantes, solventes, rellenos y/o antioxidantes,

para la producción de un emplasto para el tratamiento de onicomycosis de la uña por medio de asegurarlo adhesivamente a la uña y opcionalmente a la piel circundante de la uña, en donde ningún agente antifungal está contenido en dicho emplasto.
3. Uso de acuerdo con la reivindicación 2, en donde dicha capa de respaldo es una capa de respaldo oclusiva.
4. Uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 - 3, en donde dicha onicomycosis de la uña está provocada o causada por una infección fungal o de levadura de las uñas y/o de la matriz de las uñas, o en el contexto de enfermedades de la piel.
5. Uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 - 4, en donde dicho mejorador para la permeación en la piel y/o la uña se elige del grupo que comprende ácidos grasos, ésteres de ácido graso, amidas de ácido graso, alcoholes grasos, 2-(2-etoxietoxi)-etanol, ésteres de glicerol, glicerol monolaurato, propilen glicol, polietilen glicoles, glicéridos poliglicolizados insaturados, poliglicéridos saturados, un glicérido parcial de ácido ricinoleico, alfa-hidroxi ácidos, dimetilsulfóxido, decilmethylsulfóxido, pirrolidonas, ácido láctico, miristol, isopropil miristato, dimetilformamida, dimetilacetamida, dodecilsulfato de sodio, fosfolípidos y enzimas proteolíticas.
6. Uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 - 5, en donde el mejorador para la permeación en la piel y/o la uña está contenido en la capa de contacto en una cantidad de 0.7 a 6 % en peso de la capa de contacto.
7. Uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 - 6, en donde los aditivos están contenidos en la capa de contacto en una cantidad de 15 a 20 % en peso de la capa de contacto.
8. Uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 - 7, en donde el adhesivo está dentro del grupo que comprende los adhesivos acrílicos, los adhesivos de hule y los adhesivos de silicona.
9. Uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 - 8, en donde el adhesivo está contenido en el emplasto en una cantidad de 80 a 90 % en peso de la capa de contacto.
10. Uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 - 9, en donde dicho uso no requiere taladrar un orificio en las uñas y/o raspar diariamente la uña.