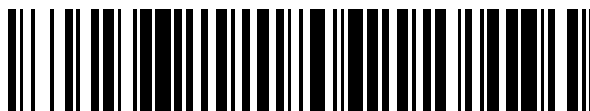


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 428 856**

51 Int. Cl.:

A61K 31/137 (2006.01)
A61K 9/70 (2006.01)
A61K 47/12 (2006.01)
A61K 47/14 (2006.01)
A61K 47/32 (2006.01)
A61P 17/00 (2006.01)
A61P 31/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.07.2007 E 07768296 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.09.2013 EP 2057988**

54 Título: **Parche para uñas**

30 Prioridad:

28.08.2006 JP 2006231126

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

11.11.2013

73 Titular/es:

HISAMITSU PHARMACEUTICAL CO., INC.
(100.0%)
408, TASHIRODAIKAN-MACHI TOSU-SHI
SAGA 841-0017, JP

72 Inventor/es:

TOSHIMITSU, ARATA;
MATSUDA, NAOKO;
KOGURE, TOSHIHIRO y
ISHIDA, KAZUYA

74 Agente/Representante:

MILTENYI, Peter

ES 2 428 856 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 para uñas

Campo técnico

5 La presente invención se refiere a un parche para uñas, particularmente, un parche para uñas que comprende terbinafina como agente antifúngico.

Antecedentes de la técnica

10 Se conoce la terbinafina como agente antifúngico eficaz y se usa particularmente en el tratamiento de tiña ungueal. La tiña ungueal es una enfermedad difícil de tratar que está causada por la invasión por *Trichophyton* en las uñas y se caracteriza por síntomas tales como una superficie de la uña opaca, engrosada y deformada. La tiña ungueal se trata actualmente en la mayoría de los casos por medio de la administración oral a largo plazo de agentes antifúngicos tales como terbinafina o itraconazol. Sin embargo, existen problemas tales como efectos secundarios graves tales como daño hepático, atribuido a la administración a largo plazo de los agentes antifúngicos, y la interacción con otros agentes.

15 En cambio, se cree que las preparaciones externas para uñas, que tienen una baja penetración de fármaco a la sangre, pueden reducir los efectos secundarios atribuidos a la administración oral de agentes antifúngicos. Se han propuesto hasta la fecha algunas preparaciones externas para uñas que comprenden un agente antifúngico. Sin embargo, estas preparaciones no proporcionan una cantidad suficiente del fármaco que ha penetrado en las uñas que tiene altas funciones de barrera. Por tanto, no siempre tienen altos efectos terapéuticos en las presentes circunstancias.

20 Una preparación externa para uñas de este tipo es, por ejemplo, un medicamento líquido que comprende un agente antifúngico (documento de patente 1). Sin embargo, para el medicamento líquido, es difícil ajustar una dosis para una parte afectada y también es difícil la administración continuada. Por tanto, se cree que no se obtiene suficiente penetración del fármaco en las uñas. Además, también se ha propuesto una laca de uñas que comprende un agente antifúngico (documento de patente 2). Esta preparación permite la administración continuada. Sin embargo, un método de administración de la misma es complicado. Adicionalmente, no siempre tiene una alta permeabilidad de fármaco y, además, podría producir uñas manchadas o con alteración del color.

25 Además, también se han propuesto esmaltes adhesivos que comprenden un agente antifúngico en términos de su fácil administración (documentos de patente 3 a 6). Estos esmaltes adhesivos para uñas proporcionan más capacidad de uso mejorada que la de las preparaciones externas distintas a los esmaltes adhesivos, tales como medicamentos líquidos, y también permiten efectos de larga duración del fármaco cuando se unen directamente a las uñas. Por tanto, tienen una permeabilidad de fármaco mejorada en las uñas. Sin embargo, todavía ha de lograrse una cantidad del fármaco que ha penetrado suficiente para el tratamiento de tiña ungueal.

Documento de patente 1: patente japonesa abierta a consulta por el público n.º 2002-68975

Documento de patente 2: patente japonesa abierta a consulta por el público n.º 5-85929

35 Documento de patente 3: patente japonesa abierta a consulta por el público n.º 10-330247

Documento de patente 4: publicación nacional de solicitud de patente internacional n.º 2003-525641

Documento de patente 5: publicación nacional de solicitud de patente internacional n.º 1997-504536

Documento de patente 6: publicación nacional de solicitud de patente internacional n.º 2005-501885

40 Los documentos WO 2005/013955, WO 99/40955, EP 1170 004 A1 y US 5.212.199 dan a conocer preparaciones para la absorción percutánea y esmaltes adhesivos.

Descripción de la invención

45 Las uñas son apéndices de la piel que están compuestos por placas duras de células epidérmicas queratinizadas sobre superficies dorsales en las puntas de los dedos de las manos y los dedos de los pies y corresponden al estrato córneo en la piel. El estrato córneo de la piel se compone principalmente de proteínas con bajo contenido en azufre, denominadas queratinas blandas. En cambio, la uña se compone principalmente de queratinas duras con alto contenido en azufre y presenta propiedades como las proteínas fisicoquímicamente estables, escasamente solubles en agua. Además, la uña tiene un contenido lipídico mucho menor que el del estrato córneo de la piel y, por tanto, muestra un comportamiento totalmente diferente de la absorción habitual de fármacos en la piel.

50 Los esmaltes adhesivos para uñas anteriores tiene una alta permeabilidad de fármaco en la piel debido a una permeabilidad de fármaco mejorada en las uñas y, por tanto, suministran el fármaco antifúngico a la sangre. Como resultado, podrían provocar el problema de efectos secundarios tales como daño hepático, tal como se observa en la

administración oral.

La presente invención se ha logrado teniendo en cuenta los problemas de los esmaltes adhesivos para uñas convencionales, centrándose en la diferencia de comportamientos de absorción de fármacos entre la uña y la piel. Específicamente, un objeto de la presente invención es proporcionar un parche para uñas que tiene una permeabilidad suficientemente mejorada de terbinafina, que se espera que sea eficaz para la tiña ungueal, en las uñas, y una permeabilidad de la misma en la piel reducida hasta un nivel sumamente bajo.

Los presentes inventores han completado la presente invención al descubrir que se confirma que un parche para uñas que comprende acetato de sodio y/o monolaurato de sorbitano como solubilizante tiene suficiente permeabilidad de terbinafina y/o una sal farmacológicamente aceptable de la misma en las uñas, mientras que tiene una permeabilidad sumamente baja de la misma en la piel. Por consiguiente, se proporciona el contenido de las reivindicaciones 1 a 6.

Específicamente, la presente invención proporciona un parche para uñas que comprende una capa de soporte y una capa de adhesivo sensible a la presión dispuesta en al menos un lado de la capa de soporte, en el que la capa de adhesivo sensible a la presión comprende una base de adhesivo sensible a la presión, terbinafina y/o una sal farmacológicamente aceptable de la misma, y acetato de sodio y/o monolaurato de sorbitano como solubilizante. Un parche para uñas de este tipo ofrece suficiente permeabilidad en las uñas, mientras que puede reducirse la permeabilidad en la piel hasta un nivel sumamente bajo. Además, el parche para uñas, que comprende el solubilizante, puede comprender terbinafina y/o una sal farmacológicamente aceptable de la misma a un alto contenido y puede suministrar de manera continua el fármaco a altas dosis en las uñas.

Se prefiere que la base de adhesivo sensible a la presión deba comprender un adhesivo sensible a la presión acrílico. Además, se prefiere que el adhesivo sensible a la presión acrílico deba ser un copolímero acrílico que tiene un grupo hidroxilo o ácido carboxílico. El parche para uñas resultante puede potenciar adicionalmente la permeabilidad en las uñas y puede reducir la permeabilidad en la piel más eficazmente.

Se prefiere que la capa de adhesivo sensible a la presión deba comprender del 0,5 al 50% en masa de terbinafina y/o una sal farmacológicamente aceptable de la misma con respecto a la masa total de la capa. La concentración del 0,5 al 50% en masa es una concentración mayor que la que hay en un parche habitual. Una concentración tan alta provoca en general fenómenos desfavorables tales como un poder adhesivo reducido atribuido a la cristalización del fármaco. Sin embargo, el parche de la presente invención puede disolver en el mismo terbinafina a una alta concentración y por tanto, puede suministrar de manera continua el fármaco a altas dosis en las uñas sin provocar tales fenómenos.

Se prefiere que la sal farmacológicamente aceptable de terbinafina deba ser clorhidrato de terbinafina. El clorhidrato de terbinafina, para el parche para uñas de la presente invención, es particularmente excelente en la permeabilidad en las uñas y eficaz como agente antifúngico.

Se prefiere que la capa de adhesivo sensible a la presión deba comprender además un plastificante. La capa de adhesivo sensible a la presión, que comprende el plastificante, puede presentar una adhesión mejorada y una suavidad ajustable más fácilmente.

El parche para uñas de la presente invención puede tener una permeabilidad suficientemente mejorada de terbinafina, que se espera que sea eficaz para la tiña ungueal, en las uñas, y una permeabilidad de la misma en la piel reducida hasta un nivel sumamente bajo. La aplicación del parche para uñas de la presente invención a una enfermedad de las uñas tal como tiña ungueal puede mejorar en mayor medida los efectos terapéuticos sobre la enfermedad de las uñas tal como tiña ungueal que anteriormente y puede minimizar los efectos secundarios, tales como daño hepático, atribuidos a terbinafina.

Mejores modos para llevar a cabo la invención

Un parche para uñas de la presente invención comprende al menos una capa de soporte y una capa de adhesivo sensible a la presión dispuesta en al menos un lado de la capa de soporte. Además, una lámina desprendible que se desprende en el momento de uso del parche puede laminarse adicionalmente sobre la capa de adhesivo sensible a la presión.

La capa de soporte no está limitada particularmente y es preferiblemente cualquiera de aquéllas que no tienen influencia sobre la liberación de la terbinafina comprendida en un contenido relativamente alto en la capa de adhesivo sensible a la presión. Específicamente, puede usarse una película o lámina de polietileno, polipropileno, polibutadieno, un copolímero de etileno-acetato de vinilo, poli(cloruro de vinilo), poliéster, Nylon (marca registrada), poliuretano, un material laminado de los mismos, un material compuesto de los mismos, y similares. Entre ellos, se usan preferiblemente el polietileno, copolímero de etileno-acetato de vinilo y poliéster desde el punto de vista del ajuste del parche unidos a las uñas y la influencia sobre la liberación del fármaco. Puede usarse cualquiera de las capas de soporte extensibles y no extensibles. Se prefiere una extensible desde el punto de vista de la adhesión.

La capa de adhesivo sensible a la presión comprende al menos una base de adhesivo sensible a la presión,

terbinafina o una sal farmacológicamente aceptable de la misma como fármaco, acetato de sodio y/o monolaurato de sorbitano como solubilizante. En este contexto, se prefiere que no deba usarse ningún disolvente volátil en la capa de adhesivo sensible a la presión, desde el punto de vista de no producir uñas manchadas o con alteración del color.

- 5 La capa de adhesivo sensible a la presión comprende al menos terbinafina y/o una sal farmacológicamente aceptable de la misma como fármaco. La concentración del fármaco es preferiblemente del 0,5 al 50% en masa, más preferiblemente del 2,5 al 50% en masa, con respecto a la masa total de la capa de adhesivo sensible a la presión. Esta concentración es una concentración mayor que la que hay en un parche convencional. Una concentración tan alta provoca en general fenómenos desfavorables tales como un poder adhesivo reducido atribuido a la cristalización del fármaco. Sin embargo, el parche de la presente invención puede disolver en el mismo
- 10 terbinafina a una alta concentración y por tanto, puede suministrar de manera continua el fármaco a altas dosis en las uñas sin provocar tales fenómenos. El fármaco comprendido a una concentración superior al 50% en masa tiende a tener una mala influencia sobre las propiedades físicas de la preparación, mientras que el fármaco comprendido a una concentración inferior al 0,5% en masa tiende a no poder suministrarse en una cantidad suficiente como para presentar efectos terapéuticos.
- 15 Pueden usarse el clorhidrato, sulfato, mesilato, citrato, fumarato, tartrato, maleato, acetato, o similares de terbinafina como la sal farmacológicamente aceptable de terbinafina particularmente sin limitaciones siempre que se obtengan los efectos de la presente invención. Se usa de manera particularmente preferible el clorhidrato de terbinafina, que está en forma de clorhidrato de terbinafina.

- 20 Además, la capa de adhesivo sensible a la presión puede comprender opcionalmente, como componente farmacológico, por ejemplo, fármacos antifúngicos basados en azol tales como bifonazol, clotrimazol, tioconazol, miconazol, econazol, isoconazol, sulconazol, oxiconazol, croconazol, ketoconazol, neticonazol, lanoconazol, omoconazol, itraconazol y fluconazol, fármacos antifúngicos basados en alilamina tales como naftifina, fármacos antifúngicos basados en bencilamina tales como butenafina, fármacos antifúngicos basados en morfolina tales como amorolfina, fármacos antifúngicos basados en tiocarbamina tales como liranaftato, naftiomato N, tolnaftato
- 25 (naftiomato T) y tolciclato, fármacos antifúngicos basados en ácidos grasos tales como ácido undecilénico, undecilenato de zinc y 11-yodo-10-undecinoato de fenilo, fármacos antifúngicos basados en ácido salicílico tales como ácido salicílico, antibióticos antifúngicos tales como sicanina, tricomicina, pirrolnitrina, nistatina, pimaricina, griseofulvina y variotina, fármacos antifúngicos basados en polienos tales como anfotericina B, fármacos antifúngicos basados en benzamida tales como exalamida, fármacos antifúngicos basados en pirimidina tales como ciclopiroxolamina, fármacos antifúngicos basados en yodopropargilo tales como haloprogina, dietilditiocarbamato de zinc, tiantol, flucitosina, caproato de 2,4,6-tribromofenilo, pentaclorofenato de trimetilcetilamonio, azufre y la corteza de *Hibiscus syriacus*, o sales de los mismos.

- 30 Los ejemplos de un componente de adhesivo sensible a la presión en la base de adhesivo sensible a la presión incluyen adhesivos sensibles a la presión acrílicos, basados en caucho y basados en silicona. Entre ellos, se usa preferiblemente el adhesivo sensible a la presión acrílico.

- 35 El adhesivo sensible a la presión acrílico no está limitado particularmente siempre que sea un polímero o copolímero que comprende al menos un derivado de ácido (met)acrílico del que es representativo el acrilato de 2-etilhexilo, acrilato de metilo, acrilato de butilo, acrilato de hidroxietilo, metacrilato de 2-etilhexilo, o similares. Por ejemplo, pueden usarse adhesivos sensibles a la presión tales como un copolímero de ácido acrílico-acrilato de octilo, una
- 40 disolución de copolímero de acrilato de 2-etilhexilo-vinilpirrolidona, un copolímero de acrilato-acetato de vinilo, un copolímero de acrilato de 2-etilhexilo-metacrilato de 2-etilhexilo-metacrilato de dodecilo, una emulsión de resina de copolímero de acrilato de metilo-acrilato de 2-etilhexilo y un polímero acrílico que está comprendido en una disolución de alcanolamina de una resina acrílica, que se enumeran como adhesivos sensibles a la presión en el Directorio de Excipientes Farmacéuticos de Japón 2005 (editado por el Consejo de Excipientes Farmacéuticos de
- 45 Japón), serie EUDRAGIT (Higuchi Inc.), y la serie de adhesivos sensibles a la presión acrílicos DURO-TAK (fabricado por National Starch And Chemical Company). Entre ellos, puede usarse preferiblemente el adhesivo sensible a la presión, que es un copolímero acrílico que tiene un grupo hidroxilo o ácido carboxílico, desde el punto de vista de la adhesión a las uñas y la liberación de fármaco. En este contexto, el adhesivo sensible a la presión acrílico que tiene un grupo hidroxilo o ácido carboxílico se refiere a un copolímero de dos o más monómeros de
- 50 (met)acrilato (que se refieren a monómeros que comprenden un grupo (met)acrilato), que tienen un grupo hidroxilo o carboxilo o un copolímero de un monómero de (met)acrilato y un monómero que tiene un grupo etilénico insaturado (excepto por los monómeros de (met)acrilato), que tiene un grupo hidroxilo o carboxilo y es un compuesto que muestra adhesión. Entre ellos, se usa preferiblemente la serie de adhesivos sensibles a la presión acrílicos DURO-TAK.

- 55 El adhesivo sensible a la presión acrílico puede comprender un componente de caucho del adhesivo sensible a la presión basado en caucho. Puede ejemplificarse un componente de caucho de este tipo mediante caucho natural, caucho de estireno-butadieno, un copolímero de bloque de estireno-isopreno-estireno (SIS), un copolímero de bloque de estireno-butadieno-estireno, poliisobutileno (PIB), poliisopreno y caucho de butilo. Entre ellos, se usa preferiblemente al menos uno seleccionado del caucho natural, copolímero de bloque de estireno-isopreno-estireno, poliisobutileno y poliisopreno, desde el punto de vista de un fácil diseño de calidad y del coste.
- 60

La masa de la base de adhesivo sensible a la presión es preferiblemente del 5 al 85% en masa, más preferiblemente del 10 al 80% en masa, con respecto a la masa total de la capa de adhesivo sensible a la presión.

5 La capa de adhesivo sensible a la presión puede comprender un plastificante. Los ejemplos del plastificante que pueden usarse incluyen: aceites basados en el petróleo tales como aceite de proceso basado en parafina, aceite de proceso basado en nafteno y aceite de proceso aromático; escualano y escualeno; aceites vegetales tales como aceite de oliva, aceite de camelia, aceite de ricino, aceite de resina y aceite de cacahuete; aceite de silicio; ésteres de ácidos dibásicos tales como ftalato de dibutilo y ftalato de dioctilo; cauchos líquidos tales como polibuteno y caucho de isopreno líquido; ésteres de ácidos grasos líquidos tales como miristato de isopropilo, laurato de hexilo, sebacato de dietilo y sebacato de diisopropilo; y dietilenglicol, polietilenglicol, salicilato de glicol, propilenglicol, dipropilenglicol, triacetina, citrato de trietilo y crotamitón. Particularmente, son preferibles la parafina líquida, polibuteno líquido, miristato de isopropilo, sebacato de dietilo y laurato de hexilo.

15 La capa de adhesivo sensible a la presión comprende acetato de sodio y/o monolaurato de sorbitano como el solubilizante. La capa de adhesivo sensible a la presión, que comprende estos solubilizantes, potencia la permeabilidad del fármaco (particularmente, terbinafina y/o una sal farmacológicamente aceptable de la misma) en las uñas, mientras que se reduce la permeabilidad de la misma en la piel hasta un nivel sumamente bajo. Además, este efecto se vuelve mayor a un contenido de acetato de sodio del 0,5 al 30% en masa, preferiblemente del 1 al 20% en masa, con respecto a la masa total de la capa de adhesivo sensible a la presión. Para el monolaurato de sorbitano, su contenido es preferiblemente del 0,5 al 20% en masa, más preferiblemente del 1 al 10% en masa, con respecto a la masa total de la capa de adhesivo sensible a la presión.

20 Además, la capa de adhesivo sensible a la presión comprende el acetato de sodio y el monolaurato de sorbitano a una razón de preferiblemente 1:40 a 60:1. Más preferiblemente, la capa de adhesivo sensible a la presión comprende los tres componentes, es decir, "terbinafina y/o una sal farmacológicamente aceptable de la misma (por ejemplo, clorhidrato de terbinafina)", "acetato de sodio" y "monolaurato de sorbitano", a una razón de 100:100:100 a 100:60:40 para potenciar la absorción en las uñas. La capa de adhesivo sensible a la presión que comprende los tres componentes a la razón puede disolver suficientemente en la misma "terbinafina y/o una sal farmacológicamente aceptable de la misma" comprendida incluso a un contenido del 0,5% en masa o más y mejora adicionalmente la permeabilidad en las uñas. En cambio, la capa de adhesivo sensible a la presión que comprende los tres componentes a la razón puede reducir la permeabilidad del fármaco en la piel hasta un nivel sumamente bajo. Como resultado, puede impedirse el suministro de fármaco al sistema circulatorio sistémico, dando como resultado más reducción en los efectos secundarios. Además, puede mejorarse sólo la permeabilidad en las uñas, lo que conduce a un suministro de fármaco suficiente en los sitios infectados. Por tanto, pueden mostrarse eficazmente efectos terapéuticos.

35 La capa de adhesivo sensible a la presión del parche para uñas comprende un agente de pegajosidad además de los agentes descritos anteriormente y comprende opcionalmente componentes tales como promotores de la absorción, antioxidantes, absorbentes de UV, pigmentos, agentes de reticulación, cargas y conservantes.

40 Los ejemplos del agente de pegajosidad incluyen: colofonia y derivados de colofonia tales como éster de glicerina de colofonia, colofonia hidrogenada, éster de glicerina de colofonia hidrogenada y éster de pentaeritritol de colofonia; resinas hidrocarbonadas saturadas alicíclicas tales como ARKON P100 (Arakawa Chemical Industries, Ltd.); resinas hidrocarbonadas alifáticas tales como Quintone B 170 (Zeon Corp.); resinas terpénicas tales como Clearon P-125 (Yasuhara Chemical Co., Ltd.); y resinas de ácido maleico.

45 Los ejemplos de los promotores de la absorción comprendidos opcionalmente en el presente documento incluyen ácido graso, alcohol graso, amidas, éteres o ésteres de ácidos grasos, ácidos orgánicos aromáticos, alcohol aromático, ésteres o éteres de ácidos orgánicos aromáticos que tienen de 6 a 20 átomos de carbono (pudiendo ser todos ellos saturados o insaturados y pudiendo estar en una forma cíclica, lineal o ramificada) e incluyen además lactatos, acetatos, compuestos monoterpénicos, compuestos sesquiterpénicos, Azone, derivados de Azone, pirotiodecano, ésteres de glicerina de ácidos grasos, ésteres de propilenglicol de ácidos grasos, ésteres de sorbitano de ácidos grasos (de tipo Span), polisorbato (de tipo Tween), ésteres de polietilenglicol de ácidos grasos, aceite de ricino hidrogenado de polioxietileno (de tipo HCO), alquil éteres de polioxietileno, ésteres de sacarosa de ácidos grasos y aceites vegetales.

50 Específicamente, los promotores de la absorción son preferiblemente ácido caprílico, ácido cáprico, ácido caproico, ácido láurico, ácido mirístico, ácido palmítico, ácido esteárico, ácido isoesteárico, ácido oleico, ácido linoleico, ácido linolénico, alcohol laurílico, alcohol miristílico, alcohol oleílico, alcohol isoestearílico, alcohol cetílico, laurato de metilo, laurato de hexilo, dietanolamida de ácido láurico, miristato de isopropilo, miristato de miristilo, miristato de octildodecilo, palmitato de cetilo, ácido salicílico, salicilato de metilo, salicilato de etilenglicol, ácido cinámico, cinamato de metilo, cresol, lactato de cetilo, lactato de laurilo, acetato de etilo, acetato de propilo, geraniol, timol, eugenol, terpineol, 1-mentol, borneol, d-limoneno, isoeugenol, isoborneol, nerol, dl-alcanfor, monocaprilato de glicerina, monocaprato de glicerina, monolaurato de glicerina, monooleato de glicerina, monolaurato de sorbitano, monolaurato de sacarosa, polisorbato 20, propilenglicol, monolaurato de propilenglicol, monolaurato de polietilenglicol, monoestearato de polietilenglicol, lauril éter de polioxietileno, HCO-60, pirotiodecano y aceite de oliva, de manera particularmente preferible, alcohol laurílico, alcohol isoestearílico, dietanolamida de ácido láurico,

monocaprilato de glicerina, monocaprato de glicerina, monooleato de glicerina, monolaurato de sorbitano, monolaurato de propilenglicol, lauril éter de polioxi-etileno y pirotidecano.

Los ejemplos de los antioxidantes incluyen tocoferol y derivados de éster del mismo, ácido ascórbico, estearato de ascorbilo, ácido norhidrogauyarético, dibutilhidroxitolueno (BHT) y butilhidroxianisol.

- 5 Las cargas son preferiblemente carbonato de calcio, carbonato de magnesio, silicato (por ejemplo, silicato de aluminio y silicato de magnesio), ácido silícico, sulfato de bario, sulfato de calcio, zincato de calcio, óxido de zinc, óxido de titanio, y similares.

- 10 Los agentes de reticulación son preferiblemente resinas termoendurecibles (por ejemplo, aminorresinas, resinas fenólicas, resinas epoxídicas, resinas alquídicas y poliéster insaturado), compuestos de isocianato, compuestos de isocianato de bloques, agentes de reticulación orgánicos y agentes de reticulación inorgánicos (por ejemplo, metales o compuestos metálicos).

Los conservantes son preferiblemente parahidroxibenzoato de etilo, parahidroxibenzoato de propilo, parahidroxibenzoato de butilo.

- 15 Los absorbentes de UV son preferiblemente derivados del ácido p-aminobenzoico, derivados del ácido antranílico, derivados del ácido salicílico, derivados de cumarina, compuestos de aminoácidos, derivados de imidazolina, derivados de pirimidina, derivados de dioxano.

La capa de adhesivo sensible a la presión se protege con la lámina desprendible, preferiblemente antes del uso del parche para uñas, es decir, durante el almacenamiento del mismo. La lámina desprendible se desprende en el momento de uso del parche.

- 20 La lámina desprendible no está limitada particularmente. Se usa preferiblemente polietileno, polipropileno o poliéster sometido a tratamiento de desprendimiento.

- 25 Un método para producir el parche para uñas no está limitado particularmente siempre que sea un método usado habitualmente. Un ejemplo del mismo incluye un método que comprende: fundir térmicamente una composición de base que contiene fármaco; recubrir una lámina desprendible o una capa de soporte con la disolución; y unir entre sí el material laminado y la capa de soporte o la lámina desprendible. Alternativamente, el presente agente puede obtenerse mediante: disolver un componente de base que contiene fármaco en un disolvente tal como tolueno, hexano o acetato de etilo; extender la disolución sobre una lámina desprendible o una capa de soporte, seguido por la eliminación del disolvente mediante secado; y luego unir entre sí el material laminado y la capa de soporte o la lámina desprendible.

30 Ejemplos

A continuación en el presente documento, la presente invención se describirá más específicamente con referencia a ejemplos. Sin embargo, la presente invención no pretende limitarse a estos ejemplos. Pueden realizarse diversos cambios o modificaciones sin apartarse de los principios técnicos de la presente invención. En los ejemplos, “%” significa “% en masa”.

35 (Ejemplo 1)

- 40 Se produjo un parche para uñas que comprende la composición mostrada en la tabla 1 a continuación. Específicamente, se pusieron clorhidrato de terbinafina, acetato de sodio y miristato de isopropilo en un mortero de antemano y se mezclaron bien. Entonces, se mezcló esta mezcla con un adhesivo sensible a la presión acrílico disuelto en acetato de etilo. Se recubrió una lámina desprendible con la disolución, seguido por la eliminación del disolvente acetato de etilo mediante secado. Se unieron entre sí el material laminado y una capa de soporte de película de PET para obtener un parche para uñas del ejemplo 1.

[Tabla 1]

Clorhidrato de terbinafina	5,00%
Adhesivo sensible a la presión acrílico (DURO-TAK 87-2194, National Starch And Chemical Company)	84,10%
Miristato de isopropilo	8,40%
Acetato de sodio	2,50%
Total	100,00%

(Ejemplo 2)

- 45 Se obtuvo un parche para uñas del ejemplo 2 de la misma manera que en el ejemplo 1 excepto porque se usó un adhesivo sensible a la presión acrílico (DURO-TAK 87-2516, National Starch And Chemical Company) en lugar del adhesivo sensible a la presión acrílico (DURO-TAK 87-2194, National Starch And Chemical Company).

(Ejemplo 3)

5 Se produjo un parche para uñas que comprende la composición mostrada en la tabla 2 a continuación. Específicamente, se pusieron clorhidrato de terbinafina, acetato de sodio, monolaurato de sorbitano y miristato de isopropilo en un mortero de antemano y se mezclaron bien. Entonces, se mezcló esta mezcla con un adhesivo sensible a la presión acrílico disuelto en acetato de etilo. Se recubrió una lámina desprendible con la disolución, seguido por la eliminación del disolvente acetato de etilo mediante secado. Se unieron entre sí el material laminado y una capa de soporte de película de PET para obtener un parche para uñas del ejemplo 3.

[Tabla 2]

Clorhidrato de terbinafina	5,00%
Adhesivo sensible a la presión acrílico (DURO-TAK 87-2516, National Starch And Chemical Company)	81,10%
Miristato de isopropilo	8,40%
Acetato de sodio	2,50%
Monolaurato de sorbitano	3,00%
Total	100,00%

(Ejemplo 4)

10 Se obtuvo un parche para uñas del ejemplo 4 de la misma manera que en el ejemplo 3 excepto porque se usó Tween 80 en lugar del monolaurato de sorbitano.

(Ejemplo comparativo 1)

15 Se produjo un parche para uñas que comprende la composición mostrada en la tabla 3 a continuación. Específicamente, se pusieron clorhidrato de terbinafina y miristato de isopropilo en un mortero de antemano y se mezclaron bien. Entonces, se mezcló esta mezcla con un adhesivo sensible a la presión acrílico disuelto en acetato de etilo. Se recubrió una lámina desprendible con la disolución, seguido por la eliminación del disolvente acetato de etilo mediante secado. Se unieron entre sí el material laminado y una capa de soporte de película de PET para obtener un parche para uñas del ejemplo comparativo 1.

[Tabla 3]

Clorhidrato de terbinafina	5,00%
Adhesivo sensible a la presión acrílico (DURO-TAK 87-2516, National Starch And Chemical Company)	86,40%
Miristato de isopropilo	8,60%
Total	100,00%

20 (Ejemplo 5)

25 Se produjo un parche para uñas que comprende la composición mostrada en la tabla 4 a continuación. Específicamente, se pusieron clorhidrato de terbinafina, acetato de sodio, monolaurato de sorbitano y miristato de isopropilo en un mortero de antemano y se mezclaron bien. Entonces, se mezcló esta mezcla con un adhesivo sensible a la presión acrílico disuelto en acetato de etilo. Se recubrió una lámina desprendible con la disolución, seguido por la eliminación del disolvente acetato de etilo mediante secado. Se unieron entre sí el material laminado y una capa de soporte de película de PET para obtener un parche para uñas del ejemplo 5.

[Tabla 4]

Clorhidrato de terbinafina	2,50%
Adhesivo sensible a la presión acrílico (DURO-TAK 87-2516, National Starch And Chemical Company)	85,40%
Miristato de isopropilo	8,50%
Acetato de sodio	0,60%
Monolaurato de sorbitano	3,00%
Total	100,00%

(Ejemplo 6)

30 Se obtuvo un parche para uñas del ejemplo 6 de la misma manera que en el ejemplo 5 excepto porque se usaron el 5,0% de clorhidrato de terbinafina, el 82,5% de adhesivo sensible a la presión acrílico, el 8,2% de miristato de isopropilo y el 1,3% de acetato de sodio.

(Ejemplo 7)

Se obtuvo un parche para uñas del ejemplo 7 de la misma manera que en el ejemplo 5 excepto porque se usaron el 7,5% de clorhidrato de terbinafina, el 79,6% de adhesivo sensible a la presión acrílico, el 8,0% de miristato de isopropilo y el 1,9% de acetato de sodio.

(Ejemplo 8)

- 5 Se obtuvo un parche para uñas del ejemplo 8 de la misma manera que en el ejemplo 5 excepto porque se usaron el 10,0% de clorhidrato de terbinafina, el 76,8% de adhesivo sensible a la presión acrílico, el 7,7% de miristato de isopropilo y el 2,5% de acetato de sodio.

(Ejemplo 9)

- 10 Se produjo un parche para uñas que comprende la composición mostrada en la tabla 5 a continuación. Específicamente, se pusieron el clorhidrato de terbinafina, acetato de sodio y monolaurato de sorbitano en un mortero de antemano y se mezclaron bien. Entonces, se mezcló esta mezcla con un adhesivo sensible a la presión acrílico disuelto en acetato de etilo. Se recubrió una lámina desprendible con la disolución, seguido por la eliminación del disolvente acetato de etilo mediante secado. Se unieron entre sí el material laminado y una capa de soporte de película de PET para obtener un parche para uñas del ejemplo 9.

- 15 [Tabla 5]

Clorhidrato de terbinafina	5,00%
Adhesivo sensible a la presión acrílico (DURO-TAK 87-2516, National Starch And Chemical Company)	90,70%
Acetato de sodio	1,30%
Monolaurato de sorbitano	3,00%
Total	100,00%

(Ejemplo 10)

- 20 Se produjo un parche para uñas que comprende la composición mostrada en la tabla 6 a continuación. Específicamente, se pusieron clorhidrato de terbinafina, acetato de sodio, monolaurato de sorbitano y miristato de isopropilo en un mortero de antemano y se mezclaron bien. Entonces, se mezcló esta mezcla con un adhesivo sensible a la presión acrílico disuelto en acetato de etilo. Se recubrió una lámina desprendible con la disolución, seguido por la eliminación del disolvente acetato de etilo mediante secado. Se unieron entre sí el material laminado y una capa de soporte de película de PET para obtener un parche para uñas del ejemplo 10.

[Tabla 6]

Clorhidrato de terbinafina	5,00%
Adhesivo sensible a la presión acrílico (DURO-TAK 87-2516, National Starch And Chemical Company)	88,50%
Miristato de isopropilo	2,20%
Acetato de sodio	1,30%
Monolaurato de sorbitano	3,00%
Total	100,00%

(Ejemplo 11)

- 25 Se obtuvo un parche para uñas del ejemplo 11 de la misma manera que en el ejemplo 10 excepto porque se usaron el 86,4% de adhesivo sensible a la presión acrílico y el 4,3% de miristato de isopropilo.

(Ejemplo 12)

Se obtuvo un parche para uñas del ejemplo 12 de la misma manera que en el ejemplo 10 excepto porque se usaron el 84,4% de adhesivo sensible a la presión acrílico y el 6,3% de miristato de isopropilo.

- 30 (Ejemplo 13)

- 35 Se produjo un parche para uñas que comprende la composición mostrada en la tabla 7 a continuación. Específicamente, se pusieron el clorhidrato de terbinafina, acetato de sodio y monolaurato de sorbitano en un mortero de antemano y se mezclaron bien. Entonces, se mezcló esta mezcla con un adhesivo sensible a la presión acrílico disuelto en acetato de etilo. Se recubrió una lámina desprendible con la disolución, seguido por la eliminación del disolvente acetato de etilo mediante secado. Se unieron entre sí el material laminado y una capa de soporte de película de PET para obtener un parche para uñas del ejemplo 13.

[Tabla 7]

Clorhidrato de terbinafina	10,00%
Adhesivo sensible a la presión acrílico (DURO-TAK 87-2194, National Starch And Chemical Company)	82,00%
Acetato de sodio	5,00%
Monolaurato de sorbitano	3,00%
Total	100,00%

(Ejemplo 14)

Se obtuvo un parche para uñas del ejemplo 14 de la misma manera que en el ejemplo 13 excepto porque se usaron el 15,0% de clorhidrato de terbinafina, el 74,5% de adhesivo sensible a la presión acrílico y el 7,5% de acetato de sodio.

5 (Ejemplo 15)

Se obtuvo un parche para uñas del ejemplo 15 de la misma manera que en el ejemplo 13 excepto porque se usaron el 20,0% de clorhidrato de terbinafina, el 67,0% de adhesivo sensible a la presión acrílico y el 10,0% de acetato de sodio.

(Ejemplo 16)

10 Se obtuvo un parche para uñas del ejemplo 16 de la misma manera que en el ejemplo 13 excepto porque se usaron el 25,0% de clorhidrato de terbinafina, el 59,5% de adhesivo sensible a la presión acrílico y el 12,5% de acetato de sodio.

(Ejemplo 17)

15 Se obtuvo un parche para uñas del ejemplo 17 de la misma manera que en el ejemplo 13 excepto porque se usaron el 30,0% de clorhidrato de terbinafina, el 52,0% de adhesivo sensible a la presión acrílico y el 15,0% de acetato de sodio.

(Ejemplo 18 Evaluación de rendimiento en los esmaltes adhesivos para uñas)

<Ensayo de liberación>

20 Se sometieron los esmaltes adhesivos para uñas de los ejemplos 1 a 17 y el ejemplo comparativo 1 a un ensayo de liberación usando un aparato de ensayo de disolución NTR-6100 fabricado por Toyama Sangyo Co., Ltd. En primer lugar, se cortó cada uno de los esmaltes adhesivos para uñas en una zona predeterminada, y se puso esta probeta en un cilindro giratorio tras el desprendimiento de la lámina desprendible. A continuación, se hizo circular agua caliente a 37°C alrededor de la periferia externa del cilindro. Se usó una solución salina tamponada con fosfato que contenía polietilenglicol en la capa receptora. Se llevó a cabo la toma de muestras cada dos horas durante 8 horas.

25 Se midió la concentración de fármaco en la disolución receptora obtenida mediante cromatografía de líquidos de alta resolución, y se calculó la cantidad del fármaco liberado.

<Ensayo de dispositivo de uña>

30 Se sometieron los esmaltes adhesivos para uñas de los ejemplos 1 a 17 y el ejemplo comparativo 1 a un ensayo de dispositivo de uña. En primer lugar, se cortó una uña humana normal en trozos cuadrados de unos pocos mm por lado, y se taponó este trozo por todas partes usando láminas de silicio y uniones de silicio. Se mantuvieron las partes superior e inferior de la uña taponada en juntas tóricas de silicio, que se insertaron de nuevo en el cuerpo principal de un dispositivo procesado a partir de un criotubo. Entonces, se llenó el tubo con una solución salina tamponada con fosfato que contenía albúmina sérica bovina (disolución receptora). A continuación, se unieron cada uno de los esmaltes adhesivos para uñas obtenidos en los ejemplos 1 a 17 y el ejemplo comparativo 1 a la superficie superior de la uña y se dejaron a 32°C durante 3,5 días x 2 trozos o durante 5 días x 1 trozo. Se sacó el trozo de uña de la misma y se secó. Entonces, se retiraron las capas superior e intermedia de la uña mediante pulido usando una esmeriladora para separar sólo la capa inferior de la misma. Se inocularon los microconidios de *Trichophyton mentagrophytes* en la superficie inferior del trozo de uña y se cultivó a 35°C durante 7 días. Se observó visualmente crecimiento bacteriano, y se evaluaron los esmaltes adhesivos para uñas por separado mediante puntuación

35 (puntuación de eficacia del fármaco) basándose en el grado de crecimiento en una escala de 0 a 4 (un número mayor representa un mayor grado de crecimiento). Entonces, se disolvió el trozo de uña mediante la adición de una disolución acuosa de NaOH 5 N. Se midió la cantidad del fármaco extraída mediante CL/EM/EM, y se calculó la cantidad del fármaco en la uña. Además, se midió la cantidad del fármaco en la disolución receptora mediante CL/EM/EM, y se calculó la cantidad del fármaco que había penetrado en la uña.

40

45 <Ensayo de penetración en piel de ratón sin pelo>

Se sometió a abrasión la piel dorsal de un ratón sin pelo y se puso en una celda de flujo continuo (5 cm²) con la dermis situada en el lado de capa receptora, a la vez que se hacía circular agua caliente a 37°C alrededor de la

periferia externa de la celda. Se unió cada uno de los esmaltes adhesivos para uñas obtenidos en los ejemplos 1 a 4 y el ejemplo comparativo 1 al lado del estrato córneo. Se usó una solución salina en la capa receptora. Se llevó a cabo la toma de muestras cada dos horas durante 24 horas a una velocidad de 5 ml/hora. Se midió con precisión la velocidad de flujo de la disolución receptora obtenida cada vez, y se midió la concentración de fármaco en la misma mediante cromatografía de líquidos de alta resolución. Se calculó una velocidad de permeabilidad por hora a partir de los valores de medición de la velocidad de flujo y la concentración de fármaco, y se determinó la cantidad del fármaco que había penetrado en la piel.

<Evaluación de rendimiento en los esmaltes adhesivos para uñas de los ejemplos 1 y 2>

Se evaluaron los esmaltes adhesivos (ejemplos 1 y 2) que comprendían bases de adhesivo sensible a la presión que diferían en el tipo del adhesivo sensible a la presión acrílico para determinar la diferencia de rendimiento. Se muestran los resultados de la evaluación en la tabla 8. A partir de la tabla 8, se confirmó que estos adhesivos sensibles a la presión acrílicos no ofrecían casi permeabilidad en la piel, a pesar de la gran cantidad de clorhidrato de terbinafina liberado, la alta permeabilidad en la uña y los altos efectos antifúngicos. También se confirmó que DURO-TAK 87-2516 mostraba mayor permeabilidad en la uña que la de DURO-TAK 87-2194.

[Tabla 8]

	Ensayo de liberación	Ensayo de dispositivo de uña*			Ensayo de penetración en la piel
	Cantidad de fármaco liberado ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)	Cantidad de fármaco en la uña (ng)	Cantidad de fármaco que ha penetrado en la uña (ng)	Puntuación de eficacia del fármaco	Cantidad de fármaco que ha penetrado en la piel ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)
Ejemplo 1	12,0	0,7	0,3	2,3	0,0
Ejemplo 2	14,6	1,3	1,0	1,3	0,0

*Condiciones de ensayo: se usaron dos trozos de la preparación y se unieron a la uña durante 1 semana en total (3,5 días por trozo).

<Evaluación de rendimiento en los esmaltes adhesivos para uñas de los ejemplos 3 y 4 y el ejemplo comparativo 1>

Se evaluaron los esmaltes adhesivos para uñas (ejemplos 3 y 4 y ejemplo comparativo 1) que comprendían o no comprendían los solubilizantes o diferían en el tipo del solubilizante añadido para determinar la diferencia de rendimiento. Específicamente, el parche del ejemplo 3 comprende acetato de sodio y monolaurato de sorbitano como solubilizantes. El parche del ejemplo 4 comprende acetato de sodio y Tween 80 (en lugar de monolaurato de sorbitano) como solubilizantes. El parche del ejemplo comparativo no comprende los solubilizantes. Se muestran los resultados de la evaluación en la tabla 9. A partir de la tabla 9, se confirmó que el acetato de sodio contribuye en gran medida a la permeabilidad en la uña y que el monolaurato de sorbitano también aumenta la permeabilidad en la uña.

[Tabla 9]

	Ensayo de liberación	Ensayo de dispositivo de uña*			Ensayo de penetración en la piel
	Cantidad de fármaco liberado ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)	Cantidad de fármaco en la uña (ng)	Cantidad de fármaco que ha penetrado en la uña (ng)	Puntuación de eficacia del fármaco	Cantidad de fármaco que ha penetrado en la piel ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)
Ejemplo 3	15,7	1,7	1,0	0,0	0,0
Ejemplo 4	13,4	1,2	1,3	0,8	0,0
Ejemplo comparativo 1	4,6	0,0	0,0	4,0	0,0

*Condiciones de ensayo: se usaron dos trozos de la preparación y se unieron a la uña durante 1 semana en total (3,5 días por trozo).

<Evaluación de rendimiento en los esmaltes adhesivos para uñas de los ejemplos 5 a 8>

Se evaluaron los esmaltes adhesivos para uñas (ejemplos 5 a 8) que diferían en el contenido de clorhidrato de terbinafina para determinar la diferencia de rendimiento. Se muestran los resultados de la evaluación en la tabla 10. A partir de la tabla 10, se confirmó que aumenta la cantidad del fármaco liberado o la permeabilidad en la uña con aumentos en la concentración de clorhidrato de terbinafina y que también se obtienen efectos antifúngicos mayores con tales aumentos.

[Tabla 10]

	Ensayo de liberación	Ensayo de dispositivo de uña*		
	Cantidad de fármaco liberado ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)	Cantidad de fármaco en la uña (ng)	Cantidad de fármaco que ha penetrado en la uña (ng)	Puntuación de eficacia del fármaco
Ejemplo 5	8,3	1,7	0,0	3,8
Ejemplo 6	18,4	2,1	0,2	3,5
Ejemplo 7	22,2	3,7	0,4	1,7
Ejemplo 8	26,1	5,3	0,6	0,7

*Condiciones de ensayo: se usó un trozo de la preparación y se unió a la uña durante 5 días.

<Evaluación de rendimiento en los esmaltes adhesivos para uñas de los ejemplos 9 a 12>

5 Se evaluaron los esmaltes adhesivos para uñas (ejemplos 9 a 12) que comprendían o no comprendían el plastificante miristato de isopropilo o diferían en la cantidad del plastificante añadido para determinar la diferencia de rendimiento. Se muestran los resultados de la evaluación en la tabla 11. A partir de la tabla 11, se confirmó que el miristato de isopropilo, incluso cuando no se añadió o se añadió en concentraciones variables, apenas influía en la permeabilidad en la uña.

[Tabla 11]

	Ensayo de liberación	Ensayo de dispositivo de uña*		
	Cantidad de fármaco liberado ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)	Cantidad de fármaco en la uña (ng)	Cantidad de fármaco que ha penetrado en la uña (ng)	Puntuación de eficacia del fármaco
Ejemplo 9	16,9	1,2	0,7	3,3
Ejemplo 10	13,9	1,5	0,3	3,3
Ejemplo 11	15,4	0,9	0,4	3,0
Ejemplo 12	15,1	0,9	0,4	3,5

10 *Condiciones de ensayo: se usó un trozo de la preparación y se unió a la uña durante 5 días.

<Evaluación de rendimiento en los esmaltes adhesivos para uñas de los ejemplos 13 a 17>

15 Se evaluaron los esmaltes adhesivos para uñas (ejemplos 13 a 17) que diferían en el contenido de clorhidrato de terbinafina para determinar la diferencia de rendimiento. Se muestran los resultados de la evaluación en la tabla 12. A partir de la tabla 12, se confirmó que aumenta la cantidad del fármaco liberado o la permeabilidad en la uña con aumentos en la concentración de clorhidrato de terbinafina y que también se obtienen efectos antifúngicos mayores con tales aumentos.

[Tabla 12]

	Ensayo de liberación	Ensayo de dispositivo de uña*		
	Cantidad de fármaco liberado ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)	Cantidad de fármaco en la uña (ng)	Cantidad de fármaco que ha penetrado en la uña (ng)	Puntuación de eficacia del fármaco
Ejemplo 13	38,5	3,3	1,0	2,2
Ejemplo 14	60,2	11,0	1,2	1,8
Ejemplo 15	72,9	16,2	2,3	0,0
Ejemplo 16	73,6	18,9	3,1	0,0
Ejemplo 17	88,0	54,3	7,1	0,0

*Condiciones de ensayo: se usó un trozo de la preparación y se unió a la uña durante 5 días.

REIVINDICACIONES

1. Parche para uñas que comprende una capa de soporte y una capa de adhesivo sensible a la presión dispuesta en al menos un lado de la capa de soporte, en el que la capa de adhesivo sensible a la presión comprende una base de adhesivo sensible a la presión, terbinafina y/o una sal farmacológicamente aceptable de la misma, y acetato de sodio y/o monolaurato de sorbitano como solubilizante.
2. Parche para uñas según la reivindicación 1, en el que la base de adhesivo sensible a la presión comprende un adhesivo sensible a la presión acrílico.
3. Parche para uñas según la reivindicación 2, en el que el adhesivo sensible a la presión acrílico es un copolímero acrílico que tiene un grupo hidroxilo o ácido carboxílico.
4. Parche para uñas según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que la capa de adhesivo sensible a la presión comprende del 0,5 al 50% en masa de terbinafina y/o una sal farmacológicamente aceptable de la misma con respecto a la masa total de la capa.
5. Parche para uñas según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que la sal farmacológicamente aceptable de terbinafina es clorhidrato de terbinafina.
6. Parche para uñas según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que la capa de adhesivo sensible a la presión comprende además un plastificante.