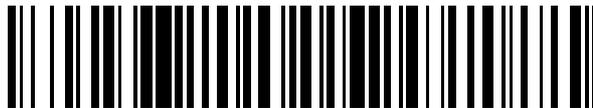


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 556 253**

21 Número de solicitud: 201531001

51 Int. Cl.:

A61K 47/22 (2006.01)

A61K 9/08 (2006.01)

A61P 31/10 (2006.01)

12

PATENTE DE INVENCION CON EXAMEN PREVIO

B2

22 Fecha de presentación:

10.07.2015

30 Prioridad:

11.07.2014 FR 140156

43 Fecha de publicación de la solicitud:

14.01.2016

88 Fecha de publicación diferida del informe sobre el estado de la técnica:

02.02.2016

Fecha de modificación de las reivindicaciones:

27.04.2016

Fecha de la concesión:

12.09.2016

45 Fecha de publicación de la concesión:

19.09.2016

73 Titular/es:

**R&D PHARMA (100.0%)
7, Boulevard des Moulins
98000 Monaco FR**

72 Inventor/es:

VIANT, Pascal

74 Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

54 Título: **Preparaciones antifúngicas destinadas al tratamiento local de onicomicosis**

57 Resumen:

Preparaciones antifúngicas destinadas al tratamiento local de onicomicosis.

La invención se refiere a las preparaciones antifúngicas en disolución en gamma-butirolactona, útiles para el tratamiento local de onicomicosis.

El efecto terapéutico puede reforzarse mediante la acción queratolítica del ácido salicílico y que puede hacerse que sean ventajosamente viscosas, gelificadas o filmógenas, con o sin coloración.

ES 2 556 253 B2

DESCRIPCIÓN

Preparaciones antifúngicas destinadas al tratamiento local de onicomicosis

5 El tratamiento de micosis de las uñas (onicomicosis) es largo y fastidioso. Debido a la lentitud del crecimiento de las uñas, el tratamiento debe aplicarse aproximadamente seis meses para las uñas de las manos y doce meses para las uñas de los pies.

10 El tratamiento puede ser local o sistémico (por vía oral). Aunque esto puede parecer sencillo para el paciente, el tratamiento por vía sistémica (oral) solo es poco satisfactorio. En efecto, por una parte, su eficacia no es suficiente, por otra parte, la larga duración del tratamiento favorece el riesgo de aparición de efectos no deseados potenciales, con respecto a los cuales es indispensable una vigilancia biológica.

15 Un tratamiento local solo o asociado a un tratamiento por vía sistémica (en caso de afectación de la matriz) es con frecuencia la norma, en paralelo a la avulsión de la parte enferma de la uña, y a una higiene cuidadosa de las manos y/o de los pies.

20 Entre los antifúngicos usados en el tratamiento de onicomicosis, pueden mencionarse: griseofulvina, derivados de imidazol (bifonazol), ciclopirox, ciclopiroxolamina, amorolfina o terbinafina.

25 Debido a su acción específica sobre los dermatofitos (*Microsporum*, *Trichophyton*, *Epidermophyton*), la griseofulvina sigue siendo un agente terapéutico valioso en el tratamiento de onicomicosis. En particular, en un entorno clínico, no hay aparición de cepas resistentes.

30 No obstante, el uso de la griseofulvina en el tratamiento local de onicomicosis no ha sido posible, hasta el momento, debido a su inactividad por esta vía, debida a su insolubilidad y a su penetración insuficiente a nivel de las zonas afectadas de la uña.

El objetivo de la presente invención es proponer preparaciones que permitan una eliminación eficaz de micosis.

35 La invención tiene por tanto como objeto preparaciones antifúngicas, caracterizadas porque son disoluciones que comprenden gamma-butirolactona como vehículo disolvente.

Según una característica de la invención, las preparaciones se componen del 1 al 6% en peso de ácido salicílico.

- 5 Según otra característica de la invención, las preparaciones se componen, a la vez, del 1 al 6% en peso de ácido salicílico y del 1 al 6% en peso de ácido benzoico.

Según todavía otra característica de la invención, las preparaciones se componen del 0,5 al 7% en peso de griseofulvina.

10

Según todavía otra característica de la invención, las preparaciones se componen del 0,5 al 5% en peso de un antifúngico del grupo de los imidazoles (por ejemplo: bifonazol).

- 15 Según todavía otra característica de la invención, las preparaciones se componen del 0,5 al 10% en peso de ciclopirox o de ciclopiroxolamina.

Según todavía otra característica de la invención, las preparaciones se componen del 0,5 al 10% en peso de amorolfina.

- 20 Según todavía otra característica de la invención, las preparaciones se componen del 0,5 al 5% en peso de terbinafina.

- 25 Según todavía otra característica de la invención, las preparaciones se componen además del 5 al 50% en peso de uno o varios disolventes biológicamente aceptables, tales como etanol, propilenglicol, acetona, acetato de etilo, acetato de butilo o dimetilsulfóxido.

Según todavía otra característica de la invención, las preparaciones se componen del 1 al 10%, preferiblemente del 1,5 al 5% en peso de un agente, tal como sílice coloidal, que permite obtener una disolución viscosa o gelificada.

30

Según todavía otra característica de la invención, se hace que las preparaciones sean filmógenas mediante agentes apropiados, tales como copolímeros de acrilato y de metacrilato (EUDRAGIT) o copolímeros de metil vinil éter y de éster monobutílico de ácido maleico, incorporados en proporciones comprendidas entre el 0,5 y el 10% en peso.

35

Según todavía otra característica de la invención, las preparaciones se componen de un

agente emulsionante y detergente, tal como los alcoholes polioxietilénicos (por ejemplo: cetomacrogol 1000) o el polisorbato 80.

5 Según todavía otra característica de la invención, las preparaciones pueden teñirse mediante colorantes minerales, orgánicos, más ventajosamente vegetales.

Según todavía otra característica de la invención, las preparaciones pueden usarse para el tratamiento local de onicomycosis.

10 La presente invención se refiere a la observación de la propiedad notable de la gamma-butirolactona (GBL) de ser un buen disolvente de la griseofulvina; es posible obtener disoluciones de la misma al 7% (peso/peso).

15 También es un disolvente para otros antifúngicos: bifonazol, ciclopirox, ciclopiroxolamina, amorolfina o terbinafina. Ventajosamente se preparan disoluciones a del 0,5 al 10% de estos diferentes antifúngicos en GBL.

20 Anteriormente se han descrito ensayos de solubilización de griseofulvina o de otros antifúngicos en N-metilpirrolidona (NMP) (STOUGHTON, 1975). Sin embargo, la NMP presenta el inconveniente de formar parte de los disolventes cuya Farmacopea limita el contenido (clase 2) en los principios activos, los excipientes y los medicamentos (véase la Farmacopea Europea, 6.0, Tomo 1, capítulo 5.4, págs. 647-657).

25 La gamma-butirolactona (GBL) presenta la propiedad notable de ser también un buen disolvente para el ácido salicílico y para el ácido benzoico. La acción fungistática del ácido benzoico puede combinarse con la acción queratolítica del ácido salicílico. La acción queratolítica de este último facilita la penetración del antifúngico tras la abrasión, limado o pulido de la uña afectada.

30 La asociación del ácido benzoico y del ácido salicílico se conoce en la pomada Whitfield que se ha usado en el tratamiento de intertrigos micóticos (véase Goodman y Gilman, DORVAULT).

35 El ácido benzoico y el ácido salicílico pueden asociarse ventajosamente con antifúngicos mayores, en disolución en GBL, en las preparaciones antifúngicas destinadas al tratamiento local de onicomycosis: refuerzan la acción y mejoran la difusión hacia las partes afectadas de

la uña. Su concentración está comprendida ventajosamente entre el 1 y el 6% en peso de ácido salicílico o de ácido benzoico o de cada uno de estos dos ácidos introducidos conjuntamente en las preparaciones.

5 Otra ventaja de la gamma-butirolactona (GBL) es la de ser compatible con la incorporación de agentes tales como sílices coloidales o polietilenglicoles (PEG) que permiten preparar disoluciones de viscosidad variable o disoluciones gelificadas, o con agentes emulsionantes y detergentes tales como los alcoholes polioxietilénicos (por ejemplo: cetomacrogol 1000) o polisorbato 80. Estos agentes se incorporan ventajosamente en proporciones comprendidas
10 entre el 1 y el 20% para los PEG y del 1 y al 5% en peso para las sílices coloidales y los agentes emulsionantes y detergentes.

Se preparan ventajosamente disoluciones viscosas o gelificadas en GBL ya que, a nivel de las zonas ungulares y periungulares, éstas garantizan una mejor impregnación de la zona
15 que va a tratarse y, por tanto, una mejor penetración de los principios activos (queratolíticos y antifúngicos) y, por consiguiente, una mejor eficacia terapéutica.

Por otro lado, pueden incorporarse ventajosamente agentes filmógenos, tales como copolímeros de acrilato y de metacrilato (EUDRAGIT) o copolímeros de metil vinil éter y de
20 monobutil éster de ácido maleico, en proporciones comprendidas entre el 0,5 y el 10% en peso.

La preparación puede teñirse o no con un colorante que puede ser de naturaleza mineral u orgánica, más ventajosamente vegetal.

25 GBL presenta, además, la interesante propiedad de ser miscible en agua o con disolventes orgánicos tales como alcohol bencílico, etanol, propilenglicol, acetona, acetato de etilo, acetato de butilo o dimetilsulfóxido (DMSO).

30 GBL puede usarse en combinación con uno o varios de estos disolventes orgánicos, en proporciones del 5 al 90% en peso.

Los siguientes ejemplos de preparaciones ilustran diversas composiciones según la invención.

35 Ejemplo 1: disolución simple (I)

Ácido salicílico	3 g
Ácido benzoico	3 g
Propilenglicol	10 g
Gamma-butirolactona	84 g
TOTAL	100 g

Ejemplo 2: disolución simple viscosa (II)

Ácido salicílico	3 g
Ácido benzoico	3 g
Propilenglicol	10 g
Gamma-butirolactona	82 g
Sílice coloidal	2 g
TOTAL	100 g

5

Ejemplo 3: disolución simple gelificada (III)

Ácido salicílico	3 g
Ácido benzoico	3 g
Propilenglicol	10 g
Gamma-butirolactona	81 g
Sílice coloidal	3 g
TOTAL	100 g

Ejemplo 4: disolución simple filmógena (IV)

10

Ácido salicílico	3 g
Ácido benzoico	3 g
Propilenglicol	10 g
Gamma-butirolactona	81 g
Eudragit RL 100	4 g
Colorante	c.s.
TOTAL	100 g

Basándose en una u otra de las composiciones antifúngicas anteriores, pueden obtenerse

preparaciones que contienen, además, un antifúngico mayor tal como griseofulvina, o un derivado de imidazol (por ejemplo, bifonazol, econazol) o ciclopirox (o ciclopiroxolamina), o amorolfina, o terbinafina, en proporciones comprendidas ventajosamente entre el 0,5 y el 10% en peso.

5

Los siguientes ejemplos de preparaciones son a base de griseofulvina.

Ejemplo 5: disolución de griseo (griseo I)

Griseofulvina	4 g
Ácido salicílico	2 g
Ácido benzoico	2 g
Propilenglicol	10 g
Gamma-butirolactona	82 g
TOTAL	100 g

10

Ejemplo 6: disolución de griseo viscosa (griseo II)

Griseofulvina	4 g
Ácido salicílico	2 g
Ácido benzoico	2 g
Propilenglicol	10 g
Gamma-butirolactona	80 g
Sílice coloidal	2 g
TOTAL	100 g

Ejemplo 7: disolución de griseo tipo gel (griseo III)

15

Griseofulvina	4 g
Ácido salicílico	2 g
Ácido benzoico	2 g
Propilenglicol	10 g
Gamma-butirolactona	79 g
Sílice coloidal	3 g
TOTAL	100 g

Ejemplo 8: disolución de griseo filmógena (griseo IV)

Griseofulvina	4 g
Ácido salicílico	2 g
Ácido benzoico	2 g
Propilenglicol	10 g
Gamma-butirolactona	78 g
Eudragit RL 100	4 g
Colorante	c.s.
TOTAL	100 g

Además de sus propiedades de disolvente, GBL presenta la ventaja notable de presentar una buena tolerancia biológica. La DL50, en la rata, por vía oral, es de 17,2 ml/kg (SMYTH *et al.*, 1969). No presenta acción genotóxica en; SOS Chromotest y Mutatest (QUILLARDET *et al.*, 1985); no provoca alteración del ADN (HOY *et al.*, 1984 KEMMINKI K., 1981); no tiene acción mutagénica en el Test Mutascreen (FLACK *et al.*, 1985).

Su tolerancia en aplicación ungular y periungular es buena y perfectamente compatible con el efecto terapéutico buscado. En uña sometida a abrasión, la GBL, permite una excelente impregnación de los principios activos, lo que se refuerza por la acción queratolítica del ácido salicílico. En cambio, la GBL pura o concentrada es irritante para los ojos y las mucosas y, por tanto, debe usarse con precaución con el fin de evitar el contacto con estas partes sensibles.

La buena tolerancia biológica de GBL está relacionada, en gran parte, con su propiedad de ser el precursor, mediante simple hidrólisis, del ácido 4-hidroxi-butírico que es un constituyente normal del organismo en el ser humano (MUYARD y LABORIT, 1977; MAMELAK, 1989). La sal de sodio del ácido 4-hidroxi-butírico es el principio activo de una especialidad farmacéutica usada por vía intravenosa.

La GBL se ha usado a su vez en forma de jarabe como hipnótico suave, a dosis por vía oral comprendidas entre 50 y 100 mg/kg (LANSADE *et al.*, 1985).

Las preparaciones antifúngicas para uso local en disolución en GBL, que se han descrito anteriormente, presentan un interés particularmente adaptado al tratamiento de micosis de las uñas (onicomicosis).

Para las uñas de los pies, la actividad de estas preparaciones es visible después de 3 a 4 meses de tratamiento semanal o bisemanal, al final de los cuales el crecimiento de la uña sana comienza a ser apreciable.

5

En ausencia de una afectación de la matriz completa de la uña, las preparaciones descritas en el presente documento no requieren un tratamiento sistémico asociado, salvo por practicar una abrasión cuidadosa de las partes afectadas de la uña, mediante limado y/o mediante pulido, y observar una higiene rigurosa de las manos y de los pies.

10

Referencias

- STOUGHTON R. B. (NELSON R & D, Co) FR2294692B1, US3932653, US3969516, US4132781

15

- SMYTH H. F. y *col.*, Toxicité de la Gamma-butyrolactone in Merck Index of Chemicals, Drugs and Biologicals

- QUILLARDET P. y *col.*, Mutation Research, 1985, 147:79-95

20

- HOV C.A. y *col.*, Mutation Research, 1984, 130:321-332

- HEMMINKI y *col.*, Chem. Biol. Interact, 1981, 34:323-331

25

- FALCK K. y *col.*, Mutation Research, 1985, 150:119-125

- MAMELAK M., Gamma-hydroxybutyrate an Endogenous Regulator of Energy Metabolism, Neuroscience and Behavioural Reviews, 1989, 13, 187-198

30

- MUYARD J. P. y LABORIT H. Gamma-hydroxybutyrate in Psychopharmacology series, vol. 2, ed.

- E. USDIN y I.S. FORREST, Marcel Dekker Inc., N. Y. 1977, pp. 1339-1375

35

- LANSADE y *col.*, Utilisation du Gamma-OH® par voie orale chez l'enfant, Agressologie, 1985, 26 (3) : 277-278

- GOODMAN y GILMAN, Les Bases pharmacologiques de l'utilisation des Médicaments (Mc Graw-Hill, 1998 (Edition Française), p. 1182

- DORVAULT, L'Officine, édition Vigot, Paris 1982, p. 1237

5

REIVINDICACIONES

1. Disoluciones antifúngicas que comprenden gamma-butirolactona como vehículo disolvente, caracterizadas porque comprenden del 1 al 6% en peso de ácido salicílico.
2. Disoluciones antifúngicas según la reivindicación 1, caracterizadas porque comprenden del 1 al 6% en peso de ácido benzoico.
3. Disoluciones antifúngicas según una de las reivindicaciones 1 a 2, caracterizadas porque comprenden del 0,5 al 7% en peso de griseofulvina.
4. Disoluciones antifúngicas según una de las reivindicaciones 1 a 2, caracterizadas porque comprenden del 0,5 al 5% en peso de un antifúngico del grupo de los imidazoles, tales como bifonazol.
5. Disoluciones antifúngicas según una de las reivindicaciones 1 a 2, caracterizadas porque comprenden del 0,5 al 10% en peso de ciclopirox o de ciclopiroxolamina.
6. Disoluciones antifúngicas según una de las reivindicaciones 1 a 2, caracterizadas porque comprenden del 0,5 al 10% en peso de amoralfina.
7. Disoluciones antifúngicas según una de las reivindicaciones 1 a 2, caracterizadas porque comprenden del 0,5 al 5% en peso de terbinafina.
8. Disoluciones antifúngicas según una de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizadas porque comprenden además del 5 al 50% en peso de uno o varios disolventes biológicamente aceptables, tales como etanol, propilenglicol, acetona, acetato de etilo, acetato de butilo o dimetilsulfóxido.
9. Disoluciones antifúngicas según una de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizadas porque comprenden del 1 al 10%, preferiblemente del 1,5 al 5% en peso de un agente, tal como sílice coloidal, que permite obtener una disolución viscosa o gelificada.

10. Disoluciones antifúngicas según una de las reivindicaciones 1 a 9, caracterizadas porque se hace que sean filmógenas mediante agentes apropiados, tales como copolímeros de acrilato y de metacrilato, EUDRAGIT, o copolímeros de metil vinil éter y de éster monobutílico de ácido maleico, incorporados en proporciones comprendidas entre el 0,5 y el 10% en peso.
11. Disoluciones antifúngicas según una de las reivindicaciones 1 a 10, caracterizadas porque comprenden un agente emulsionante y detergente, tales como los alcoholes polioxietilénicos, tales como cetomacrogol 1000, o polisorbato 80.
12. Disoluciones antifúngicas según las reivindicaciones 1 a 11, caracterizadas porque pueden teñirse mediante colorantes minerales, orgánicos, más ventajosamente vegetales.
13. Disoluciones antifúngicas según una de las reivindicaciones 1 a 12, caracterizadas porque pueden usarse para el tratamiento local de onicomicosis.



②① N.º solicitud: 201531001

②② Fecha de presentación de la solicitud: 10.07.2015

③② Fecha de prioridad: **11-07-2014**

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TECNICA

⑤① Int. Cl.: Ver Hoja Adicional

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	⑤⑥ Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
X	WO 0143547 A1 (ISP INVESTMENTS INC) 21/06/2001, página 2, línea 1-página 3, línea 17; ejemplos (Tabla A); reivindicación 1.	1, 5, 9
A	MX PA03004049 A (ESCORIHUELA ACOSTA RITA GUADAL) 10/11/2004, página 5, línea 7-página 6, línea 9.	1-14
A	RU 2013120455 A 10/11/2014, (VERTEKS STOCK CO) (resumen). [en línea][recuperado el 21.01.2016]. Recuperado de : WPI Database; DW201547; nº acceso 2015-37575W.	1-14
A	US 5487776 A (NIMNI MARCEL) 30/01/1996, columna 3, línea 46-columna 6, línea 31.	1-14
A	WO 8806884 A1 (LENGYELNE HORVATH GYOENGYI et al.) 22/09/1988, página 2, línea 21-página 5, línea 9; ejemplos.	1-14
A	CICLOCHEM UÑAS Prospecto; 02.01.2013 [recuperado el 22.01.2016]. Recuperado de Internet: <URL: http://www.vademecum.es/medicamento-ciclochem unas_prospecto_61719	1-14

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud

E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

El presente informe ha sido realizado

para todas las reivindicaciones

para las reivindicaciones nº:

Fecha de realización del informe
22.01.2016

Examinador
N. Vera Gutierrez

Página
1/4

CLASIFICACIÓN OBJETO DE LA SOLICITUD

A61K47/22 (2006.01)

A61K9/08 (2006.01)

A61P31/10 (2006.01)

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación)

A61K, A61P

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

INVENES, EPODOC, WPI, REGISTRY, CAS, MEDLINE, BIOSIS, EMBASE, NPL, XPESP, XPESP2

Fecha de Realización de la Opinión Escrita: 22.01.2016

Declaración

Novedad (Art. 6.1 LP 11/1986)	Reivindicaciones 2-4, 6-8, 10-14	SI
	Reivindicaciones 1, 5, 9	NO
Actividad inventiva (Art. 8.1 LP11/1986)	Reivindicaciones 2-4, 6-8, 10-14	SI
	Reivindicaciones 1, 5, 9	NO

Se considera que la solicitud cumple con el requisito de aplicación industrial. Este requisito fue evaluado durante la fase de examen formal y técnico de la solicitud (Artículo 31.2 Ley 11/1986).

Base de la Opinión.-

La presente opinión se ha realizado sobre la base de la solicitud de patente tal y como se publica.

1. Documentos considerados.-

A continuación se relacionan los documentos pertenecientes al estado de la técnica tomados en consideración para la realización de esta opinión.

Documento	Número Publicación o Identificación	Fecha Publicación
D01	WO 0143547 A1 (ISP INVESTMENTS INC)	21.06.2001
D02	MX PA03004049 A (ESCORIHUELA ACOSTA RITA GUADAL)	10.11.2004
D03	RU 2013120455 A	10.11.2014
D04	US 5487776 A (NIMNI MARCEL)	30.01.1996
D05	WO 8806884 A1 (LENGYELNE HORVATH GYOENGYI et al.)	22.09.1988
D06	CICLOCHEM UNAS Prospecto; 02.01.2013 [recuperado el 22.01.2016]. Recuperado de Internet: <URL: http://www.vademecum.es/medicamento-ciclochem-unas_prospecto_61719	02.01.2013

2. Declaración motivada según los artículos 29.6 y 29.7 del Reglamento de ejecución de la Ley 11/1986, de 20 de marzo, de Patentes sobre la novedad y la actividad inventiva; citas y explicaciones en apoyo de esta declaración

La invención se refiere a preparaciones antifúngicas caracterizadas porque son disoluciones que comprenden gamma-butirolactona como disolvente; así como a su uso en el tratamiento local de onicomiosis. En reivindicaciones dependientes se indica que las preparaciones pueden incorporar como principio activo, ácido salicílico, ácido benzoico, griseofulvina, derivados de imidazol, ciclopirox, ciclopiroxolamina, amorolfina, terbinafina y combinaciones de los mismos.

El documento D01 divulga una composición fungicida concentrada que comprende un agente fungicida derivado de imidazol (0.5-7%) y butirolactona (20-55%) como disolvente. Se menciona que el empleo de butirolactona proporciona una mejora en la distribución del principio activo en el sitio de aplicación (página 3, líneas 13-17). En los ejemplos se preparan concentrados de imidacloprid con butirolactona y alcohol isopropílico. Este concentrado se diluye posteriormente entre 0.5 y 80 volúmenes con alcohol isopropílico o un disolvente derivado de petróleo. La formulación se emplea como composición antifúngica protectora de objetos de madera y piel.

A la vista del documento D01, se considera que la invención tal como se define en las reivindicaciones 1, 5, 9 de la solicitud, no es nueva (Artículo 6.1 L.P.).

El documento D02 divulga una composición tópica para el tratamiento de micosis en las uñas que comprende: ácido salicílico (3-5%), ácido benzoico (3-5%), urea, tintura de yodo y agua y etanol como disolventes (página 5, líneas 11-23).

El documento D03 divulga una composición en forma de solución útil como fungicida en el tratamiento de micosis en las uñas. La composición comprende terbinafina y econazol como principios activos, y, como aditivos, hidroxipropil celulosa, copolímero de ácido metacrílico-acrilato de etilo, propilenglicol y etanol.

El documento D04 divulga una laca de uñas con actividad antifúngica que comprende: un agente formador de película (por ejemplo, copolímero de ácido acrílico-metacrílico), un disolvente (por ejemplo, etanol, butil acetato) y griseofulvina como principio activo. Incluye también un plastificante, colorantes y un agente de suspensión (arcillas orgánicas, por ejemplo, bentonita) (columna 3, línea 46-columna 4, línea 54).

El documento D05 divulga una composición antifúngica para uso tópico útil en el tratamiento de onicomiosis, que comprende ácido salicílico, un antifúngico derivado de imidazol, junto con un disolvente orgánico (etanol absoluto), un agente formador de película (por ejemplo, colodión) y propilenglicol. (página 2, línea 21-página 4, línea 7; ejemplos).

El documento D06 divulga una composición en forma de barniz de uñas medicamentoso, para su aplicación tópica en el tratamiento de onicomiosis, que incluye ciclopirox como principio activo.

Ninguno de los documentos citados, ni ninguna combinación relevante de los mismos, divulga ni dirige al experto en la materia hacia preparaciones antifúngicas que comprendan gamma-butirolactona como disolvente y en las que se incluya como principio activo ácido salicílico, ácido benzoico, griseofulvina, derivados de imidazol, ciclopirox, ciclopiroxolamina, amorolfina, terbinafina o combinaciones de los mismos.

Por ello, se considera que la invención tal como se define en las reivindicaciones 2-4, 6-8, 10-14 de la solicitud es nueva e implica actividad inventiva (Artículos 6.1 y 8.1 L.P.).