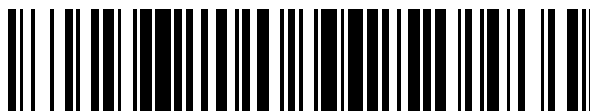


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 556 944**

51 Int. Cl.:

A61K 31/22 (2006.01)

A61K 31/225 (2006.01)

A61Q 3/00 (2006.01)

A61P 31/10 (2006.01)

A61K 47/10 (2006.01)

A61K 9/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.04.2008 E 08734983 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.10.2015 EP 2190425**

54 Título: **Productos fungicidas de aplicación tópica para el tratamiento de uñas**

30 Prioridad:

20.04.2007 CH 656072007

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

21.01.2016

73 Titular/es:

**BIOEQUAL AG (100.0%)
HOFACKERSTRASSE 12
4132 MUTTENZ, CH**

72 Inventor/es:

MEYER, HANS

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 556 944 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

Productos fungicidas de aplicación tópica para el tratamiento de uñas

La presente invención se refiere a

5 Uno o, de modo opcional, varios ésteres alquílicos de C₁-C₄ del ácido láctico, ácido málico, ácido tartárico o ácido cítrico para usarse en el tratamiento de enfermedades de las uñas causadas por dermatofitos, en cuyo caso el o los varios ésteres alquílicos de C₁-C₄ se encuentran presentes en un producto anhidro de aplicación tópica que contiene opcionalmente excipientes compatibles fisiológicamente.

10 En la WO 00/15202 se describen productos que pueden usarse tópicamente los cuales contienen uno o varios principios activos además de soportes (carrier), entre ellos ésteres ácidos y opcionalmente excipientes compatibles fisiológicamente.

De manera sorprendente se ha encontrado que los productos que contienen solamente uno de los ésteres alquílicos de C₁-C₄ del ácido láctico, del ácido málico, del ácido tartárico o del ácido cítrico, o mezclas de los mismos, sin otros aditivos, son adecuados de manera sobresaliente para el tratamiento de enfermedades de las uñas basadas en la infección de micosis (infección de hongos).

15 De manera sorprendente, estos productos antimicóticos tópicos pueden utilizarse de manera extremadamente efectiva sin adición de otros principios activos y sin adicionar otros soportes (carrier).

Del estado de la técnica conocido hasta ahora, es suficientemente conocida la acción bactericida de los ésteres alquílicos de C₁-C₄ del ácido láctico, del ácido málico, del ácido tartárico o del ácido cítrico.

20 A manera de ejemplo, en la GBP 1234297 no se describe el efecto fungicida de los ésteres de alquilo inferior del ácido láctico, del ácido málico, del ácido tartárico o del ácido cítrico y tampoco se menciona en compañía de otros principios activos. Los diferentes ésteres de ácido málico tampoco se mencionan como productos bactericidas.

En la USP-3806513 se describen ésteres de ácido láctico con alcanoles inferiores como soportes (carrier), efectivos para el tratamiento de acné, pitiriasis y Oleosa Capitis. No se menciona el efecto fungicida o antimicótico, solamente la acción bactericida.

25 Los ésteres se utilizan en compañía de alcoholes en solución alcohólica.

En la GBP 156 1475, se describe la fabricación de soluciones bacteriostáticas para usarlas como desodorantes, en donde el ácido láctico libre está en solución alcohólica. No se mencionan los ésteres del ácido láctico, pero si la hidrolización de éstos ésteres. Se debe concluir que existe un equilibrio. No se describe un efecto fungicida de las soluciones. Se expresa la suposición de que una parte del efecto bactericida puede atribuirse al alcohol utilizado.

30 La USP-2005019355 describe composiciones que reducen las bacterias en la mano, comprenden ésteres del ácido láctico y, en particular, son efectivas a nivel bacteriostático. Los ésteres del ácido láctico se disuelven en varios solventes. En ningún caso se describe o se reivindica siquiera un efecto fungicida.

35 La WO 2004032886 describe el uso de sales del ácido láctico y cítrico como agentes bactericidas. En particular, describe el uso de estos productos sobre la piel y, en particular, sobre el pelo para combatir bacterias. Los efectos fungicidas no se mencionan ni se reivindican. El uso de tensoactivos (agentes de actividad superficial) y, en particular el uso de un segundo ácido, se describe como ventajoso.

40 US2005/0020678 describe una composición fungicida que contienen ésteres alquílicos del ácido láctico. La composición se utiliza particularmente para el uso tópico en plantas, animales y para la desinfección de superficies. En el párrafo 8 se describe la aplicación tópica directa de 2-5% de lactato de etilo en personas. No se describe la aplicación en caso de enfermedades de uñas. Los hongos ensayados, Penicillum y Aspergillus, no son dermatofitos.

WO96/11572 describe composiciones antimicrobianas que contienen glicoles y ácidos carboxílicos. En la página 11 se ocupan del efecto fungicida de ácido láctico, ácido acético, ácido tartárico y ácido cítrico (valores MIC) contra Trichophyton rubrum. No se mencionan los ésteres de estos ácidos.

45 En ninguno de los documentos patentes se hace referencia al efecto fungicida de los ésteres del ácido láctico, málico, tartárico o cítrico, que son adecuados para el tratamiento de enfermedades del epitelio de la uña debido a infección fúngica.

De manera sorprendente, los ésteres alquílicos de C₁-C₄ pueden utilizarse como principios activos fungicidas y simultáneamente también como soportes en caso de necesidad, los cuales hacen innecesario un aditivo adicional.

Hasta ahora no hay un producto satisfactorio para el tratamiento tópico de enfermedades de la uña causadas por micosis (hongos), que se use sin soporte adicional o sin principio activo adicional. Los ésteres alquílicos de C₁-C₄ del ácido láctico, del ácido málico, del ácido tartárico o incluso del ácido cítrico tienen sorprendentemente buenas propiedades antimicóticas y simultáneamente buenas propiedades como soporte para propósito propio, las cuales garantizan la cantidad requerida de sustancia activa para un efecto terapéutico duradero como productos cosméticos para el tratamiento tópico de enfermedades de las uñas, es decir el transporte de un éster alquílico de C₁-C₄ de los ácidos correspondientes a través de la uña hasta el epitelio de la uña subyacente y la raíz de la uña (matriz).

Los ésteres alquílicos de C₁-C₄ que se van a utilizar como principio activo y simultáneamente como soporte comprenden los ésteres de metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec.-butilo, isobutilo y ter.- butilo. En los ésteres de los ácidos polibásicos málico, cítrico y tartárico, los grupos alquilo de C₁-C₄ contenidos en los grupos éster pueden ser iguales o diferentes. En los ácidos polibásicos previamente mencionados, todos los grupos carboxilo, o una parte de los grupos carboxilo, pueden estar esterificados. Por lo tanto, además de los ésteres alquílicos de C₁-C₄ del ácido málico y del ácido tartárico, también pueden considerarse los correspondientes ésteres dialquílicos de C₁-C₄ del ácido málico y del ácido tartárico y también los correspondientes ésteres monoalquílicos de ácido málico y ácido tartárico. De los ésteres alquílicos de C₁-C₄ del ácido cítrico, son adecuados los correspondientes ésteres mono-, di- y trialquílicos.

Los ésteres preferidos son los ésteres etílicos. Otros ésteres preferidos son los ésteres iso-propílicos.

Un compuesto individual preferido es lactato de etilo. Otros compuestos individuales preferidos son malato de dietilo y malato de diisopropilo. Del mismo modo, el tartrato de monoetilo y el citrato de monoetilo se designan como compuestos preferidos.

Además de uno o de varios ésteres alquílicos de C₁-C₄ del ácido láctico, del ácido málico, del ácido tartárico o del ácido cítrico, los productos de aplicación tópica según la invención pueden contener excipientes habituales compatibles fisiológicamente.

Los excipientes adecuados de este tipo son, por ejemplo, terpenos o aceites que contienen terpenos, alcoholes, cetonas, ésteres de ácidos grasos, poli glicoles, tensoactivos, urea, antioxidantes y agentes de formación de complejos.

Los terpenos adecuados son terpenos acíclicos, monocíclicos y bicíclicos y también aceites que contienen estos terpenos. Los ejemplos de terpenos acíclicos son los hidrocarburos terpénicos acíclicos tales como, por ejemplo, mirceno, alcoholes terpénicos acíclicos, tales como, por ejemplo, citronelol y geraniol, así como aldehídos y cetonas terpénicas acíclicas, tales como, por ejemplo, citral. α -ionona y β -ionona. Los ejemplos de terpenos monocíclicos son hidrocarburos terpénicos monocíclicos, tales como, por ejemplo, α -terpenos, γ -terpenos y limoneno, alcoholes terpénicos monocíclicos, tales como, por ejemplo, timol, mentol, cineol y carvacrol, así como cetonas terpénicas monocíclicas, tales como, por ejemplo, mentona y carvona. Ejemplos de terpenos bicíclicos son terpenos del grupo carano, tales como, por ejemplo, carona, terpenos del grupo pinano, tales como, por ejemplo, α -pineno y β -pineno, y también terpenos del grupo bornano, tales como, por ejemplo, alcanfor y borneol. Los terpenos especialmente adecuados son alcoholes terpénicos monocíclicos, tales como, por ejemplo, timol y mentol. Los ejemplos de aceites adecuados que contienen terpenos son aceite de hierbabuena, aceite de cardamomo, aceite de geranio, aceite de rosa, aceite de truja y aceite de tomillo. Los aceites especialmente adecuados son aceite de hierbabuena, aceite de lavanda y aceite de tomillo.

Los alcoholes adecuados son alcoholes ramificados o no ramificados con 1 a 3 grupos hidroxilo y 2 a 6 átomos de carbono, en donde los grupos hidroxilo pueden estar parcial o completamente esterificados y esterificados. Los alcoholes especialmente adecuados son etanol, 1-propanol, 2-propanol (isopropanol), 1,2-propandiol (propilenglicol), 2-feniletanol (alcohol feniletílico), 1-butanol (alcohol butílico), éter de etilenglicol monometilo (metoxietanol), éter de etilenglicol monofenilo (fenoxietanol), 1,2,3-trihidroxiopropano (glicerina), acetato de etilo, acetato de butilo, diacetato de glicerina (diacetina) y triacetato de glicerina (triacetina).

Las cetonas adecuadas que se pueden considerar son, por ejemplo, acetona y metiletilcetona (2-butanona).

En calidad de ésteres de ácido graso son adecuados los ésteres de ácidos grasos con 8 a 21 átomos de carbono, saturados e insaturados, ramificados o no ramificados, en cuyo caso el componente alcohol comprende alcoholes ramificados y no ramificados, con 1 a 6 átomos de carbono.

Los ésteres de ácidos grasos especialmente adecuados son éster isopropílico del ácido tridecancarboxílico, éster isopropílico del ácido tetradecancarboxílico (miristato de isopropilo), éster etílico del ácido pentadecancarboxílico y monoéster de glicerina del ácido 9-octadecenoico (monooleato de glicerina).

Un poliglicol adecuado es, por ejemplo, poliglicol 400.

Los tensoactivos adecuados son, por ejemplo, sustancias tensoactivas no ionogénicas. Los tensoactivos especialmente adecuados son ésteres de ácidos grasos parciales de sorbitán (Span), ésteres de ácidos grasos parciales de polioxietilensorbitán (Tween), ésteres de ácidos grasos de polioxietileno (Myrij) y éteres de alcoholes grasos de polioxietileno (Brij).

- 5 Los antioxidantes adecuados son, por ejemplo, butilhidroxitolueno (BHT), butil-4-metoxifenol (BHA), tocoferoles y ascorbatos.

Como productos de formación de complejos son adecuados, por ejemplo, el ácido etilendiaminotetraacético (EDTA) y ácido etilendiaminotetraacético disódico (Na₂-ETDA).

- 10 Como productos de aplicación tópica según la invención pueden considerarse, por ejemplo, soluciones anhidras, pinturas, emulsiones, geles, pomadas, cremas y pastas. Las formas de administración tópicas preferidas son soluciones anhidras. La solución obtenida se utiliza para aplicación tópica, preferiblemente de modo directo como tal.

- 15 Sin embargo, la solución anhidra obtenida también puede llevarse a otra forma de administración tópica adicionando otros excipientes de formulación fisiológicamente compatibles por medio de métodos convencionales de disolución, mezclado y suspensión. Los productos de aplicación tópica según la invención se encuentran en forma de soluciones anhidras.

Los productos de aplicación tópica preferidos contienen de acuerdo con la presente invención

1- 99,9 % en peso de uno o varios ésteres alquílicos de C₁-C₄ del ácido láctico, del ácido málico, del ácido tartárico o del ácido cítrico y 0 a 98,99 % en peso de uno o varios excipientes fisiológicamente compatibles.

- 20 La invención se refiere a uno o de manera opcional a varios ésteres alquílicos de C₁-C₄ del ácido láctico, ácido málico, ácido tartárico o ácido cítrico para utilizarse en el tratamiento de enfermedades de las uñas causadas por dermatofitos, en cuyo caso el o, de modo opcional, los varios ésteres alquílicos de C₁-C₄ se encuentran en un producto anhidro de aplicación tópica que contiene opcionalmente excipientes compatibles de manera fisiológica. La invención se refiere principalmente al tratamiento de infecciones fúngicas por dermatofitos tales como, por ejemplo, uñas de las manos o de los pies infectadas con *Trichophyton mentagroph*. Además, los productos de la invención también pueden utilizarse para el tratamiento de infecciones fúngicas por dermatofitos en pezuñas, garras y zarpas de mascotas, animales de granja y de animales salvajes que viven en cautiverio.

Los productos típicos de aplicación que contienen los ésteres alquílicos de C₁-C₄ de los ácidos mencionados son adecuados como antimicóticos, por ejemplo para

- 30 - tratar y seguir el tratamiento de onicomiosis causada por dermatofitos
 - tratar y seguir el tratamiento de infecciones fúngicas en las uñas en pacientes con psoriasis, diabetes o incluso SIDA,
 - apoyar el tratamiento de infecciones periunguales de las uñas tales como *Trychophyton mentagroph*.

- 35 Como se mencionó anteriormente, los productos farmacéuticos de acuerdo con la invención son adecuados para el tratamiento de las enfermedades de las uñas y las enfermedades periunguales de las uñas de los manos y los pies y también para el tratamiento de pezuñas, garras y zarpas de mascotas y animales de granja y animales salvajes en cautiverio (zoológico) que son causadas por dermatofitos.

La frecuencia de aplicación del producto de acuerdo con la invención depende del alcance y ubicación de las enfermedades.

- 40 En general de una a tres aplicaciones diarias son suficientes.

En este caso, la solución anhidra se aplica directamente a la uña, o pezuña, garra o zarpa enfermas, y en caso de ser necesario, también a los segmentos circundantes de la piel que estén infectados, mediante el uso de una pipeta o un aplicador.

- 45 Los productos de aplicación tópica según la invención tienen la ventaja de que penetran la uña enferma en el transcurso de unos pocos días y pueden producir el efecto completo en el epitelio de la uña o en la raíz de la uña.

Ejemplo 1

Aplicador de uña que comprende:

Lactato de etilo, puro sin aditivos.

Ejemplo 2

Aplicador de uña que comprende

Malato de dietilo 70%

5 Etanol 30%,

Sin más aditivos.

Ejemplo 3

Aplicador de uña que comprende

Citrato de trietilo 50%

10 Isopropanol 50%

Sin más aditivos.

Ejemplo 4

Aplicador de uña que comprende

Tartrato de dietilo 40%

15 Etanol 30%

Propilenglicol 30%

Sin más aditivos.

Como posibles aplicadores pueden utilizarse los siguientes, por ejemplo:

20 1) Aplicadores que se basan en un sistema capilar, comparables con las fibras textiles que se fabrican de materiales correspondientemente resistentes tales como, por ejemplo, polipropileno, descritos en DE 3202435C1 o USP 4.973.181.

2) Frascos de torundas con cierre automático de resorte o a rosca tales como, por ejemplo, Dab-O-Matic de Dab-OMatic Corp. en Mount Vernon, N Y (EEUU), o

3) Los frascos habituales para tintura, de vidrio o plástico, con un pincel o una pipeta incluidos en la tapa.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Uno o, de modo opcional, varios ésteres alquílicos de C₁-C₄ del ácido láctico, ácido málico, ácido tartárico o ácido cítrico para utilizarse en el tratamiento de enfermedades de uñas causadas por dermatofitos, en cuyo caso el o, de modo opcional, los varios ésteres alquílicos de C₁-C₄ se encuentran en un producto anhidro de aplicación tópica el cual contiene opcionalmente excipientes fisiológicamente compatibles.
2. Uno o, de modo opcional, varios ésteres alquílicos de C₁-C₄ del ácido láctico, ácido málico, ácido tartárico o ácido cítrico para utilizarse según la reivindicación 1, caracterizados porque se utiliza un éster etílico del ácido láctico, del ácido málico, del ácido tartárico o del ácido cítrico.
- 10 3. Uno o, de modo opcional, varios ésteres alquílicos de C₁-C₄ del ácido láctico, ácido málico, ácido tartárico o ácido cítrico para utilizarse según la reivindicación 1, caracterizados porque se utiliza un éster isopropílico del ácido láctico, del ácido málico, del ácido tartárico o del ácido cítrico.
4. Uno o, de modo opcional, varios ésteres alquílicos de C₁-C₄ del ácido láctico, ácido málico, ácido tartárico o ácido cítrico para utilizarse según la reivindicación 1, caracterizados porque se utiliza un malato de diisopropilo.
- 15 5. Uno o, de modo opcional, varios ésteres alquílicos de C₁-C₄ del ácido láctico, ácido málico, ácido tartárico o ácido cítrico para utilizarse según las reivindicaciones 1-4, caracterizados porque el producto contiene uno o varios excipientes del grupo de los terpenos o aceites que contienen terpenos, alcoholes, cetonas, ésteres de ácidos grasos, poli glicoles, tensoactivos, urea, antioxidantes y agentes de formación de complejos.
- 20 6. Uno o, de modo opcional, varios ésteres alquílicos de C₁-C₄ del ácido láctico, ácido málico, ácido tartárico o ácido cítrico para utilizarse según las reivindicaciones 1-4, caracterizados porque el producto contiene 1 a 99,99 por ciento en peso de éster alquílico de C₁-C₄ del ácido láctico, del ácido málico, del ácido tartárico o del ácido cítrico y 0 a 98,99% de excipientes.