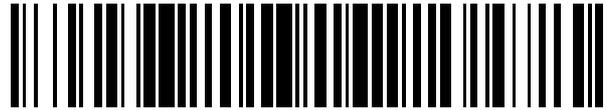


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 560 178**

51 Int. Cl.:

A61K 31/17 (2006.01)
A61P 17/00 (2006.01)
A61K 47/32 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)
A61K 9/70 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.10.2009 E 09759912 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.11.2015 EP 2349243**

54 Título: **Solución formadora de película a base de urea para tratar la psoriasis de uñas**

30 Prioridad:

21.10.2008 FR 0857146

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

17.02.2016

73 Titular/es:

**PIERRE FABRE DERMO-COSMÉTIQUE (100.0%)
45, place Abel-Gance
92100 Boulogne-Billancourt, FR**

72 Inventor/es:

**CHESNOY, SOPHIE;
DELAUNOIS, MARLÈNE;
COUBETERGUES, HÉLA y
LEFRANCOIS, PASCAL**

74 Agente/Representante:

CURELL AGUILÁ, Mireia

ES 2 560 178 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

Solución formadora de película a base de urea para tratar la psoriasis de uñas.

5 La presente invención se refiere al tratamiento de la hiperqueratosis de uñas patológicas.

Muchas enfermedades afectan las uñas y molestan a muchos individuos.

10

Entre ellas, pueden mencionarse la psoriasis de uñas y la onicomycosis.

La psoriasis es una enfermedad crónica que provoca significativo sufrimiento y morbilidad. La uña es afectada en 10 a 50% de los casos (Scher, 1985; van Laborde y Scher, 2000), y se estima que 80 a 90% de los pacientes psoriáticos tienen uñas afectadas en un momento de su vida (De Berker, 2000). La psoriasis ungueal en la ausencia de enfermedad de la piel, representa 1 a 5% de los pacientes (van Laborde y Scher, 2000).

15

La psoriasis ungueal es dolorosa e invalidante. Más del 50% de los pacientes sufren de cambios de uñas debido a psoriasis ungueal, aproximadamente 60% estiman que la psoriasis ungueal limita sus actividades diarias y 93% consideran que la psoriasis ungueal es una incapacidad cosmética (De Jong *et al*, 1996).

20

Las uñas de los dedos resultan afectadas más frecuentemente que las uñas de los pies.

El tratamiento de psoriasis ungueal se enfoca en mejorar aspectos funcionales y psicosociales de la enfermedad, ya que en la actualidad no existe tratamiento curativo.

25

A pesar de los recientes avances en el tratamiento de psoriasis de la piel, las opciones de tratamiento para psoriasis ungueal son mucho más limitadas. Dependiendo de la enfermedad, se hace una distinción entre corticoterapias de inyección tópicas, sistémicas e intralesional, o incluso terapia PUVA. La terapia sistémica tiene las desventajas de efectos secundarios sistémicos e interacciones de drogas (Murdan, 2002). Las inyecciones intralesionales de corticosteroides, han mostrado su efectividad en ciertos casos de psoriasis de matriz ungueal pero son extremadamente dolorosas y tienen efectos secundarios locales. La terapia tópica es la terapia primaria para psoriasis de la piel. Sin embargo, su uso en las uñas no está muy documentado y la prueba de su efectividad en distrofias de uñas es una extrapolación de las ventajas consideradas para tratar lesiones de la piel. A fin de ser efectiva, la droga deberá penetrar a través de la placa de la uña para alcanzar al lecho de la uña y la matriz objetivo. Desafortunadamente, las drogas tópicas, formuladas para tratar enfermedades de la piel no están adaptadas para optimizar la penetración de drogas en y a través de la placa de la uña, y la difusión en placa fuertemente queratinizada de la uña de formulaciones disponibles, independientemente de la sustancia activa (por ejemplo corticosteroides, calcipotriol, 5-fluorouracilo), es muy baja. El tratamiento tópico de psoriasis ungueal al utilizar formulaciones comercialmente disponibles por lo tanto es decepcionante.

30

35

40

Las composiciones de laca de uñas que comprenden urea han sido divulgadas por ejemplo en los documentos de patente FR2613227, WO2005/011565 y WO02/098380.

45

Una onicomycosis se define como una infección fúngica del sistema ungueal, es decir de la matriz, el lecho de la placa de la uña provocada por dermatofitos (uno de los géneros *Trichophyton*, *Epydermophyton* o *Microsporum*), levaduras (*Candida* o *Malassezia*) u hongos (*Fusarium*). En los dedos, son más a menudo levaduras (*Candida*).

La onicomycosis es la patología ungueal más frecuente. Involucra 6 a 9% de la población en general.

50

Ésta en especial es una enfermedad de adultos; es rara en niños. Su frecuencia aumenta con la edad; es 30% después de 70 años de edad.

El 90% de las onicomycosis afectan a los talones y 9 casos de 10, son dermatofitos.

55

La onicomycosis nunca se cura espontáneamente y es conocido que es difícil de tratar.

60

La hiperqueratosis ungueal es uno de los síntomas de la psoriasis ungueal y de las onicomycosis. Ésta es una proliferación excesiva del lecho de la uña que puede llevar a onicolisis. Resulta de la deposición de células bajo la placa de la uña que no se han eliminado por descamación. Ya que este es un síntoma que sólo afecta al lecho de la uña, puede ser tratado con un producto tópico tal como barniz. La hiperqueratosis puede ser dolorosa, puede reducir la penetración de drogas tópicas y no es estética.

65

En comparación con cremas y ungüentos, los barnices curativos de uñas son formulaciones relativamente nuevas, que se conocen como dispositivos de liberación transungueal (Murdan, 2002). El barniz forma una película que se adhiere a la placa de la uña y no se descama durante las actividades diarias. La película actúa como un recipiente de la droga desde donde se libera la droga, penetrando y actuando en la uña durante todo el término de la aplicación. Además, la formación de una película en la placa de la uña reduce la pérdida de agua de la superficie de

la uña, resultando en hiperhidratación de las capas superiores de la uña, lo que también puede contribuir a la difusión de la droga.

La urea se ha utilizado durante mucho tiempo en dermatología por sus propiedades queratolíticas.

Existe una necesidad significativa por un barniz de uñas que comprenda una alta proporción de urea prevista para tratar hiperqueratosis ungueal proporcionando al paciente una comodidad mejorada, al reducir el grosor de la placa de la uña y al mejorar el aspecto estético de la uña así como un mejor cumplimiento con el tratamiento, considerando su facilidad de aplicación.

El problema sin embargo es el siguiente: para cantidades significantes de urea, la solución se precipita antes y/o después de la aplicación.

Existe una necesidad de una solución transparente formadora de película que contiene una alta proporción de urea y prevista para tratar hiperqueratosis ungueal.

Sorprendentemente, los inventores han desarrollado un barniz de uñas, la composición del cual proporciona cantidades de urea de 15% y transparencia en el recipiente y después de aplicación.

El objeto de la presente invención de esta manera es una solución formadora de película, que comprende:

- 10 a 20% de urea,
- 5 a 15% de polímero formador de película,
- 45 a 65% de un solvente polar,
- 1 a 20% de un co-solvente,
- 0,01 a 5%, por ejemplo 0,01% a 1%, por ejemplo 0,5 a 5%, por ejemplo de 0,5 a 1% de un plastificante o un segundo cosolvente, y
- agua hasta 100%.

Preferentemente, la solución formadora de película de acuerdo con la invención comprende 13-17% de urea. Más preferentemente, la solución formadora de película de acuerdo con la invención comprende 17% de urea.

Preferentemente, la solución formadora de película de acuerdo con la invención comprende 8 a 12% de un polímero formador de película. Más preferentemente, la solución formadora de película de acuerdo con la invención comprende 10% de un polímero formador de película.

Preferentemente, la solución formadora de película de acuerdo con la invención comprende 45 a 50% de un solvente polar. Más preferentemente, la solución formadora de película de acuerdo con la invención comprende 48 a 49% de un solvente polar.

Preferentemente, la solución de formadora de película de acuerdo con la invención comprende 1 a 5% de un cosolvente. Más preferentemente, la solución formadora de película de acuerdo con la invención comprende 4 a 5% de un cosolvente.

Preferentemente, la solución formadora de película de acuerdo con la invención comprende 0,5 a 1% de un plastificante. Más preferentemente, la solución formadora de película de acuerdo con la invención comprende 0,6 a 0,7% de un plastificante.

Ventajosamente, el polímero formador de película de la solución formadora de película de acuerdo con la invención es un Eudragit. Preferentemente, el polímero formador de película de la solución formadora de película de acuerdo con la invención es un Eudragit E, RL, RS, L o S. Más preferentemente, el polímero formador de película de la solución formadora de película de acuerdo con la invención es Eudragit E100, Eudragit RL/RS, Eudragit L100, Eudragit S100 y Eudragit L100-55.

En el contexto de la presente invención, un polímero de metacrilatos y/o acrilatos se denomina un "Eudragit".

Eudragit E100 es un copolímero de metil metacrilato y de butil metacrilato.

Eudragit RL/RS es un copolímero de cloruro de trimetil aminoetil metacrilato.

Eudragit L son copolímeros de ácido metacrílico y etil acrilatos.

Eudragit S son copolímeros de ácido metacrílico y de metacrilatos.

5 Ventajosamente, el solvente polar de la solución formadora de película de acuerdo con la invención es alcohol etílico, preferentemente alcohol etílico al 96%.

10 Ventajosamente, el cosolvente de la solución formadora de película de acuerdo con la invención se selecciona de la lista que consiste en propilenglicol, glicerina, sorbitol, etoxiglicol, etil acetato, isopropanol, butil alcohol y polietilenglicol 200, por ejemplo de la lista que consiste en propilenglicol, glicerina, sorbitol y polietilenglicol 200. Sin duda, estos cosolventes tienen suficiente volatilidad para lograr rápido secado del barniz mientras que mejoran la solubilidad de la urea en la presencia del polímero formador de película. Preferentemente, el cosolvente de la solución formadora de película de acuerdo con la invención es propilenglicol, que ha demostrado ser el mejor cosolvente para solubilizar urea en la presencia del polímero formador de película.

15 Ventajosamente, el plastificante o el segundo cosolvente de la solución formadora de película de acuerdo con la invención, se selecciona de entre el listado que consiste en dietil ftalato, trietil citrato, triacetina, dibutil sebacato, dietil sebacato, dibutil ftalato, acetiltriethyl citrato y polietilenglicoles. Sin duda, con estos plastificantes y cosolventes, es posible obtener la transparencia buscada. Por ejemplo, el plastificante o el segundo cosolvente de la solución formadora de película de acuerdo con la invención, se selecciona de entre el grupo que consiste en dietil ftalato, trietil citrato, dibutil sebacato, dietil sebacato, dibutil ftalato, acetiltriethyl citrato y polietilenglicoles. Dietil ftalato además tiene un potencial interesante como un agente amargo, que puede demostrar ser útil en un barniz de uñas para pacientes que se muerden las uñas. De acuerdo con una forma de realización de la invención, los plastificantes mencionados se utilizan como un cosolvente adicional, por ejemplo la solución de acuerdo con la invención comprende 0,01 a 5%, por ejemplo de 0,01% a 1%, por ejemplo de 0,5 a 5%, por ejemplo de 0,5 a 1% de dichos agentes además de los cosolventes previamente mencionados.

30 En una forma de realización de la invención, la solución formadora de película comprende 10 a 20% de urea, 45 a 65% de un solvente polar, 5 a 15% de un cosolvente, 5 a 15% de un agente formador de película, 0,5 a 5%, por ejemplo 0,5 a 1% de un segundo cosolvente y agua hasta 100%.

En una forma de realización de la invención, la solución formadora de película comprende 10 a 20% de urea, 45 a 65% de alcohol etílico al 96%, 5 a 15% de propilenglicol, 5 a 15% de Eudragit E100, 0,5 a 5% por ejemplo 0,5 a 1% de dietil ftalato y agua hasta 100%.

35 Una solución formadora de película preferida de la invención, comprende:

- 15% de urea,
- 48,69% de alcohol etílico al 96%,
- 4,4% de propilenglicol,
- 40 - 10% de Eudragit E100,
- 0,63% de dietil ftalato y
- 21,28% de agua.

45 Ventajosamente, la solución formadora de película de acuerdo con invención se utiliza para tratar uñas que presentan hiperqueratosis. Esta hiperqueratosis puede relacionarse a otra patología, por ejemplo una hiperqueratosis relacionada a lupus.

50 Otro objeto de la invención es una solución formadora de película de acuerdo con la invención para una utilización destinada a retirar material queratinoso ungueal anormal, en particular material queratinoso ungueal anormal que resulta de psoriasis u onicomicosis.

Otro objeto de la invención es la utilización de una solución formadora de película de acuerdo con la invención, para producir una droga prevista para eliminar material queratinoso ungueal anormal.

55 Preferentemente, este material queratinoso ungueal anormal resulta de onicomicosis o psoriasis.

Los siguientes ejemplos ilustran la invención sin limitar su alcance.

Ejemplo 1: formulación según la invención

60 Fórmula SR2852

Designación de Material	Cantidades g/100 g
Urea	15,00
Alcohol etílico al 96%	48,69
Propilenglicol	4,40

Eudragit E100	10,00
Dietil ftalato	0,63
Agua purificada	21,28

Después de aplicar la fórmula SR2852, se forma una película transparente en la uña. La urea no se cristaliza después de secar el barniz sobre la uña.

5 **Ejemplo 2: Formulación sin plastificante alguno (prueba comparativa)**

Fórmula SR2893

Designación de Material	Cantidades g/100 g
Urea	15,00
Alcohol etílico al 96%	49,32
Propilenglicol	4,40
Eudragit E100	10,00
Agua purificada	21,28

10 Después de aplicar la fórmula SR2893, se forma una película opaca en la uña. La película es el resultado de recristalización de la urea después de secar el barniz en la uña.

Ejemplo 3: Procedimiento para preparar una formulación de acuerdo con la invención

15 El procedimiento operativo para producir la fórmula del Ejemplo 1 para un lote de 500 g, es el siguiente:

En un matraz, se introducen 106,4 g de agua y 75 g de urea, con agitación. A la solución se le añaden 22 g de propilenglicol, 243,45 g de alcohol etílico y 3,15 g de dietil ftalato y 50 g de Eudragit E100. La agitación se realiza hasta que la solución deviene transparente.

20 **Ejemplo 4: Efectividad y tolerancia del dispositivo médico con 15% de barniz para uñas de urea, en el tratamiento de hiperqueratosis de uñas psoriásicas de la mano: un estudio de exploración.**

25 1- Objetivo principal: evaluar la efectividad de un barniz de uñas con 15% de urea para tratar hiperqueratosis de uñas psoriásicas de la mano después de 6 meses de aplicación diaria.

2- Metas secundarias:

- 30 Evaluación del éxito del tratamiento después de 6 meses.
 Autoevaluación global del tratamiento por el paciente después de 6 meses.
 Evaluar tolerancia local y general del producto.
 Evaluación de la calidad de vida del paciente.

35 3- Composición del dispositivo médico: urea 15%, etanol, propilenglicol, Eudragit E100, dietil ftalato, agua purificada.

Administración: el producto se aplica una vez diariamente durante 6 meses, justo antes de ir a dormir.

4 - Criterios de inclusión

- 40 - hombre o mujer con más de 18 años de edad.
 - paciente con historia de psoriasis de la piel
 - paciente tiene cuando menos 2 uñas con hiperqueratosis con un grosor mayor a 2 mm.

5 - Criterios de evaluación:

45 5.1- Criterio principal:

Efectividad del barniz de uñas con 15% de urea para tratar hiperqueratosis de uñas psoriásicas, después de 6 meses.

50 Para cada paciente, el espesor de la uña tratada se mide en milímetros con un calibrador micrométrico. En cada visita, la medición se realiza en la misma zona de uña (definida como el estado inicial), en la que el espesor es el más grande en el momento de la inclusión.

5.2 - Criterio secundario intermedio:

- medición de hiperqueratosis después de 1,5 y 3 meses.
- 5 - El investigador determina una calificación dinámica global (evaluación global física de investigador dinámica) que evalúa la mejora global después de 1,5, 3 y 6 meses en comparación con el estado inicial. En cada visita, una evaluación clínica global se lleva a cabo por comparación con fotografías tomadas en la inclusión.
- 10 - El investigador determina una calificación estadística global (evaluación global física de investigador estática, sIPGA) en cada visita (inclusión, después de 1,5, 3 y 6 meses) sin ninguna comparación con el estado inicial. La severidad de psoriasis, es decir la superficie ungueal que tiene lesiones psoriásicas, se estima de acuerdo con la escala detallada a continuación. Las uñas afectadas no se evalúan por separado, pero se asigna una calificación global para todas las uñas afectadas.
- 15 6 - Conclusión: los resultados proporcionados corresponden a resultados intermedios después de 3 meses de aplicación.

Se analizaron 28 pacientes respecto a estos resultados intermedios, 4 pacientes se retiraron del estudio.

- 20 Respecto a la efectividad, se apreció una reducción significativa en hiperqueratosis después de 3 meses de tratamiento. Esta reducción es de -25% después de 3 meses y fue -10% después de 1,5 meses de tratamiento. Una aplicación diaria de 15% del barniz de uñas que contiene 15% de urea para tratar psoriasis de la uña, muestra un efecto significativo en la reducción de hiperqueratosis y una tendencia en favor de la efectividad para los otros criterios (calificación dinámica global, calificación estática global). Se observa buena tolerancia.

REIVINDICACIONES

1. Solución formadora de película que comprende:
- 5 - 10 a 20% de urea,
 - 5 a 15% de un polímero formador de película,
 - 45 a 65% de un solvente polar,
10 - 1 a 20% de un cosolvente,
 - 0,01 a 5% de un plastificante seleccionado de entre el listado que consiste en dietil ftalato, trietil citrato, dibutil sebacato, dietil sebacato, dibutil ftalato, acetiltriethyl citrato y polietilenglicoles, y
15 - agua hasta 100%.
2. Solución formadora de película según la reivindicación 1, que comprende 13 a 17% de urea.
- 20 3. Solución formadora de película según la reivindicación 1 o 2, que comprende 15% de urea.
4. Solución formadora de película según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende:
- 25 - 8 a 12% de un polímero formador de película,
 - 45 a 50% de un solvente polar,
 - 1 a 5% de un cosolvente,
 - 0,5 a 1% de un plastificante y
 - agua hasta 100%.
- 30 5. Solución formadora de película según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, siendo el polímero formador de película un Eudragit.
6. Solución formadora de película según la reivindicación 5, siendo el polímero formador de película seleccionado de entre el listado que consiste en Eudragit E100, Eudragit RL/RS, Eudragit L100, Eudragit S100 y Eudragit L100-55.
- 35 7. Solución formadora de película según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, siendo el solvente polar alcohol etílico.
8. Solución formadora de película según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, siendo el cosolvente seleccionado de entre el listado que consiste en propilenglicol, glicerina, sorbitol y polietilenglicol 200.
- 40 9. Solución formadora de película según la reivindicación 1, que comprende 10 a 20% de urea, 45 a 65% de alcohol etílico al 96%, 5 a 15% de propilenglicol, 5 a 15% de Eudragit E100, 0,5 a 1% de dietil ftalato y agua hasta 100%.
- 45 10. Solución formadora de película según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, que comprende:
- 50 - 15% de urea,
 - 48,69% de alcohol etílico al 96%,
 - 4,4% de propilenglicol,
 - 10% de Eudragit E100,
 - 0,63% de dietil ftalato y
 - 21,28% de agua.
- 55 11. Solución formadora de película según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, para una utilización destinada a eliminar el material queratinoso ungueal anormal.
12. Solución formadora de película para la utilización según la reivindicación 11, resultando el material queratinoso ungueal anormal a partir de psoriasis u onicomicosis.