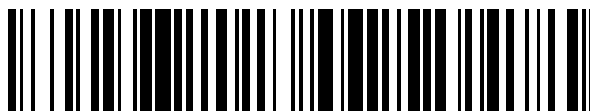


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 561 814**

51 Int. Cl.:

A61K 31/047	(2006.01) A61K 47/44	(2006.01)
A61K 31/19	(2006.01) A61P 31/10	(2006.01)
A61K 9/00	(2006.01) A61P 17/00	(2006.01)
A61K 9/06	(2006.01) A61Q 3/00	(2006.01)
A61K 9/08	(2006.01)	
A61K 9/10	(2006.01)	
A61K 9/12	(2006.01)	
A61K 8/34	(2006.01)	
A61K 8/36	(2006.01)	
A61K 47/10	(2006.01)	

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.09.2010 E 10177275 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.11.2015 EP 2431030**

54 Título: **Tratamiento de infecciones micóticas**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
01.03.2016

73 Titular/es:
**ABBELL AB (100.0%)
Fridhem 1
610 27 Vikbolandet, SE**

72 Inventor/es:
AGHOLME, ASTRID

74 Agente/Representante:
ISERN JARA, Jorge

ES 2 561 814 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

Tratamiento de infecciones micóticas

5 Área técnica

La presente divulgación se refiere a una composición que contiene ácido fórmico como principio activo para utilizar en el tratamiento de infecciones micóticas de la piel y/o las uñas de un mamífero, especialmente un ser humano, por ejemplo mediante administración tópica de la composición por recubrimiento de la zona afectada.

10

Antecedentes

En zonas de clima templado la mayoría de las infecciones micóticas es causada por trichomycetes (dermatofitos), mientras que en zonas de clima tropical, son más comunes las infecciones por levaduras y mohos. Independientemente de la causa de la infección, el hongo ataca las uñas y/o la piel y las vuelve quebradizas y decoloradas.

15

Existen cuatro tipos diferentes de infecciones de las uñas causadas por hongos. La infección más común es causada frecuentemente por *Trichophyton rubrum* y afecta el lecho ungueal y la zona debajo de la uña. Otro tipo de infección afecta sólo la superficie de la uña y crea parches blancos o de color claro. Este segundo tipo de infección micótica es inusual y representa sólo alrededor del 10% de los casos informados. Un tercer tipo de infección por hongos afecta la raíz de la uña y generalmente aflige a personas con el sistema de defensa inmunitario deteriorado. Un cuarto tipo inusual es causado por una infección por levaduras. Las infecciones por levaduras a menudo afectan sólo las uñas que ya están infectadas o dañadas de alguna manera.

20

25

Los hongos son invasivos del tejido queratina de la uña. Aparte de volverse decoloradas y quebradizas, a menudo las uñas se pueden separar del lecho ungueal. Además, a menudo se experimenta dolor y dificultad para usar calzado. Inicialmente, la enfermedad afecta sólo una uña, generalmente una uña del pie y después se propaga a más uñas. Las palmas de las manos y las plantas de los pies con frecuencia también pueden ser afectadas. Cuando la piel es afectada, aparecen manchas rojas y la piel puede desprenderse. No obstante las infecciones micóticas de la piel y/o las uñas no son muy contagiosas.

30

Las infecciones micóticas de las uñas son una de las formas de infección externa más difíciles de tratar, de las cuales las más difíciles de tratar son las infecciones de las uñas de los pies. Si bien los tratamientos actuales son algo eficaces, tienen efectos secundarios adversos y están contraindicados en pacientes que toman determinados medicamentos. Por ejemplo, la extirpación quirúrgica de la uña o la perforación de orificios en la uña para permitir la penetración de los tratamientos antimicóticos tópicos produce un considerable malestar en el paciente; la administración sistémica de antimicóticos adolece de las dificultades inherentes a la administración parenteral y también puede resultar en efectos secundarios indeseables; y las lacas antimicóticas (pintadas en la uña) carecen de la potencia penetrante necesaria para llegar directamente a la infección micótica.

35

40

En US 2002/0183387, se da a conocer un ejemplo de una composición para administración local. La composición de US 2002/0183387 tiene baja viscosidad y contiene un alcohol inferior opcionalmente sustituido, como metanol o etanol y un ácido carboxílico inferior opcionalmente sustituido, como ácido acético o ácido propiónico, para el tratamiento de infecciones bacterianas o micóticas de la uña. La composición, adecuada para el tratamiento de afecciones como onicomycosis, contiene habitualmente alrededor de 50-90% en peso de alcohol y alrededor de 10-40% en peso de ácido carboxílico. La composición penetra a través y por debajo de la placa de la uña, atacando así a la infección.

45

50

Otro ejemplo de una composición para el tratamiento local de infecciones micóticas de la uña se da a conocer en EP 1 709 960. En ella, la composición contiene un ácido alcanóico como (p. ej. ácido metanoico) y agua para el tratamiento de las infecciones micóticas de las uñas. La proporción de concentración preferida es una parte de ácido para 16 partes de agua tibia. La composición se administra como baños de pies dos veces al día durante 1-3 meses. Según los solicitantes, la composición suaviza, disuelve y escoria la superficie y el exceso de tejido de la uña conocido como restos de queratina.

55

Por lo tanto, todavía existe la necesidad en el área de tratamientos mejores, simples y eficaces para las infecciones micóticas de la piel y/o las uñas.

60 Descripción

Los inconvenientes y las deficiencias del estado anterior de la técnica se superan o alivian mediante una composición que contiene ácido fórmico como principio activo y un suavizante o emoliente para utilizar en el tratamiento de infecciones micóticas de la piel y/o las uñas de los mamíferos.

65

La composición según la presente invención se usa como un medicamento para el tratamiento de infecciones micóticas en la piel o las uñas de tal manera que se logra un efecto de la composición en la zona de infección, 4-5 días después de la primera aplicación de la misma. La composición de ácido fórmico y el suavizante o emoliente es absorbida rápidamente por la piel y/o las uñas después de recubrirlas. El suavizante suaviza la piel y/o las uñas y puede facilitar la absorción de la composición. Por otra parte, el suavizante puede evitar que la piel/las uñas se vuelvan secas y quebradizas. El tratamiento se continúa hasta que la piel o las uñas hayan recuperado su aspecto normal y los hongos hayan desaparecido. La duración del tratamiento depende de varios factores, como la magnitud de la infección, el período durante el cual la infección ha estado en curso, el tamaño de la zona de piel o la cantidad de uñas infectadas y el estado general del sistema de defensa inmunitario del paciente a tratar. Como la composición se absorbe muy rápidamente en la piel/las uñas después de recubrirlas, no se necesita inmovilizar ni cubrir la zona afectada, es decir, la zona infectada de la piel o las uñas.

En una realización de la invención, se proporciona una composición para utilizar en el tratamiento de infecciones micóticas de las uñas; una afección denominada tiña de las uñas (*tinea unguium*) u onicomicosis.

En otra realización de la invención, se proporciona una composición para utilizar en el tratamiento de infecciones micóticas de la piel, como el pie de atleta, una afección también conocida como tiña de los pies o *tinea pedis*.

La expresión "composición que contiene ácido fórmico como principio activo" según se usa en este documento pretende abarcar, además del ácido fórmico, también los derivados del ácido fórmico, por ejemplo sus ésteres o sales, los cuales en relación con el tratamiento constituyen el principio activo.

En otra realización de la primera invención, la concentración de ácido fórmico está en el intervalo de 10 a 90% en peso, por ejemplo de 15 a 85%, de 20 a 80%, de 25 a 75%, de 30 a 70%, de 35 a 65%, de 40 a 60% o de 45 a 55% en peso. La concentración de ácido fórmico utilizada en la composición según la invención se debe elegir entonces de manera que la concentración se adapte bien a la zona de infección específica y a la parte del cuerpo (piel/uña) en la que se ubica la infección. En una realización de la composición según la invención, la concentración de ácido fórmico es de 50% en peso.

Según la invención, el suavizante o emoliente es glicerol.

En otra realización de la invención, la concentración de suavizante o emoliente en la composición está en el intervalo de 10 a 90% en peso, por ejemplo de 15 a 85%, de 20 a 80%, de 25 a 75%, de 30 a 70%, de 35 a 65%, de 40 a 60% o de 45 a 55% en peso. Según una realización particular, la concentración de suavizante o emoliente en la composición según la invención es de 50% en peso.

En otra realización, la composición según el primer aspecto de la invención consiste en ácido fórmico como principio activo y glicerol como suavizante o emoliente.

En otra realización, la composición contiene además un lubricante, por ejemplo en forma de un aceite. Los ejemplos no limitantes de aceites que se pueden utilizar en la composición del primer aspecto incluyen aceite de anís, aceite de pimienta malagueta, aceite de bergamota, aceite de borraja, aceite de canola, aceite de ricino, aceite de cedro, aceite de canela, aceite de grasa de cerdo, aceite de clavo, aceite de coco, aceite de maíz, aceite de nuez de macadamia, aceite de linaza, aceite de oliva, aceite de palma, aceite de cacahuete, aceite de girasol, aceite de soja, aceite de sésamo, aceite de aguacate, aceite de albahaca, aceite de almendras, aceite de abedul, aceite de cardamomo, aceite de manzanilla, aceite de eucalipto, aceite de jengibre, aceite de limón, aceite de lavanda, aceite de lima, aceite de mandarina, aceite de naranja, aceite de rosa, aceite de romero y aceite de manzana. Normalmente, se utiliza el aceite de limón o de manzana, sin embargo, se debe entender que cualquier aceite u otra sustancia que proporcione un efecto lubricante pueden ser utilizados en la composición. Además, el lubricante puede representar un lubricante farmacéuticamente aceptable. El lubricante lubrica la zona afectada y puede, en particular si la zona afectada es una uña, contribuir a fortalecer la uña. Además, el lubricante puede proporcionar otras características a la composición, como disminuir el fuerte olor causado por el ácido fórmico. Dependiendo del efecto lubricante deseado, la concentración de lubricante en la composición se puede ajustar. Normalmente, la composición contiene una pequeña cantidad de lubricante, como menos de 5% en peso o menos de 1% en peso.

La composición se administra tópicamente recubriendo con ella la zona afectada, es decir la zona específica de infección de la piel o las uñas. Para lograr un tratamiento eficaz de la infección, el tratamiento se debe repetir una vez por semana durante tanto tiempo como sea necesario, es decir, hasta que no se puedan detectar signos de infección. Normalmente, el tratamiento se puede repetir durante 10 a 40 semanas. En casos graves, el tratamiento se puede repetir varias veces por semana, pero esto generalmente no es necesario para lograr un buen y eficaz tratamiento. Si el paciente es un ser humano, puede tratarse a sí mismo, lo que hace que el tratamiento sea rápido y fácil. El paciente se puede aplicar la composición recubriendo la zona infectada pintándola o mediante el uso de un hisopo.

La composición de ácido fórmico y suavizante se puede usar para tratar todo tipo de infecciones micóticas de la piel y/o las uñas, preferentemente infecciones en los pies y las manos. Las infecciones de las uñas incluyen, pero no

exclusivamente, tiña de las uñas u onicomicosis. Las infecciones de la piel incluyen, pero no exclusivamente, pie de atleta (también conocida como tiña de los pies o *tinea pedis*).

El uso de una composición que contiene ácido fórmico como principio activo y glicerol como suavizante o emoliente para el tratamiento de las infecciones micóticas mencionadas previamente, traerá consigo alivio rápido de los síntomas y posteriormente una buena sanación. Por lo tanto, la composición según la invención es muy eficaz para el tratamiento de infecciones por hongos. El tratamiento con la composición es indoloro y no ha mostrado ningún efecto secundario, ni siquiera después del tratamiento a largo plazo. Por otra parte, se ha identificado que la composición según la invención tiene un efecto fortalecedor sobre las uñas.

Los expertos se dan cuenta de cómo se puede maximizar el efecto del tratamiento. Por lo tanto, la composición según la invención puede estar comprendida en cualquiera de las formas para recubrimiento siguientes: pomadas, lociones, suspensiones, geles, aerosoles o en otros portadores tópicos adecuados para el tratamiento, por lo cual en este contexto se usan portadores convencionales y aditivos opcionales.

La composición de ácido fórmico y glicerol como suavizante de acuerdo con la invención permite a los especialistas en pies y terapeutas así como a los pacientes, tratar de una manera económica y eficaz las infecciones micóticas de la piel o las uñas, como tiña de las uñas u onicomicosis o pie de atleta, también conocida como tiña de los pies o *tinea pedis*.

En otro aspecto, la invención describe una composición que contiene ácido fórmico como principio activo y un suavizante o emoliente para el tratamiento cosmético de las uñas de los mamíferos, especialmente los seres humanos. Se encontró sorprendentemente que cuando se aplica una composición según la presente divulgación a uñas no infectadas, mejora el aspecto de las uñas y las fortalece. Además, se identificó sorprendentemente que cuando se aplica una composición según la presente divulgación a uñas infectadas, también mejora el aspecto de las uñas y las fortalece, cuando culmina el tratamiento de la infección. Dicha composición para tratamiento cosmético puede contener preferentemente un lubricante en una cantidad pequeña, como un aceite. Otras características opcionales de los diversos componentes de la composición para el tratamiento cosmético se describen en relación con la composición de la invención.

La composición puede contener además un lubricante, por ejemplo en forma de un aceite incluidos, pero no exclusivamente, aceite de anís, aceite de pimienta malagueta, aceite de bergamota, aceite de borraja, aceite de canola, aceite de ricino, aceite de cedro, aceite de canela, aceite de grasa de cerdo, aceite de clavo, aceite de coco, aceite de maíz, aceite de nuez de macadamia, aceite de linaza, aceite de oliva, aceite de palma, aceite de cacahuete, aceite de girasol, aceite de soja, aceite de sésamo, aceite de aguacate, aceite de albahaca, aceite de almendras, aceite de abedul, aceite de cardamomo, aceite de manzanilla, aceite de eucalipto, aceite de jengibre, aceite de limón, aceite de lavanda, aceite de lima, aceite de mandarina, aceite de naranja, aceite de rosa, aceite de romero y aceite de manzana. Normalmente, se utiliza el aceite de limón o de manzana, sin embargo, se debe entender que se puede utilizar cualquier aceite u otra sustancia que proporcione un efecto lubricante. Además, dicho lubricante puede representar un lubricante farmacéuticamente aceptable. El lubricante lubrica, fortalece y mejora el aspecto de las uñas. Además, el lubricante puede proporcionar otras características a la composición, como disminuir el fuerte olor causado por el ácido fórmico. Normalmente, la composición contiene una pequeña cantidad de lubricante, como menos de 5% en peso o menos de 1% en peso.

La composición se puede administrar tópicamente a las uñas. El tratamiento se puede repetir una vez por semana durante tanto tiempo como sea necesario. El tratamiento se puede repetir varias veces por semana, pero esto generalmente no es necesario para lograr un buen y eficaz tratamiento. Si el paciente es un ser humano, se puede aplicar fácilmente la composición. El paciente puede aplicar la composición a las uñas pintándolas o mediante el uso de un hisopo.

El uso de una composición que contiene ácido fórmico como principio activo y glicerol como suavizante o emoliente para el tratamiento cosmético de las uñas traerá consigo una rápida mejora de la calidad de las mismas. Por lo tanto, la composición según este aspecto particular de la invención es muy eficaz para el tratamiento cosmético de las uñas. El tratamiento con la composición es indoloro y no ha mostrado ningún efecto secundario, ni siquiera después del tratamiento a largo plazo.

Los expertos se dan cuenta de cómo se puede maximizar el efecto del tratamiento cosmético. Por lo tanto, la composición según este aspecto puede estar comprendida en cualquiera de las formas para recubrimiento siguientes: pomadas, lociones, suspensiones, geles, aerosoles o en otros portadores tópicos adecuados para el tratamiento, por lo cual en este contexto se usan portadores convencionales y aditivos opcionales.

La composición de ácido fórmico y glicerol como suavizante de acuerdo con este aspecto, permite a los especialistas en manos y pies y a los terapeutas así como a los pacientes, tratar las uñas cosméticamente de manera económica y eficaz.

Además de los aspectos descritos precedentemente, se proporciona una composición según la invención, que contiene ácido fórmico como principio activo a una concentración de alrededor de 50% en peso y glicerol como suavizante o emoliente a una concentración de alrededor de 50% en peso, y opcionalmente, contiene además un lubricante, como un aceite.

5 La invención se ilustrará a continuación adicionalmente mediante ejemplos específicos, que no pretenden en modo alguno limitar el alcance de la protección de la invención.

Ejemplos

Método de administración en las uñas:

A continuación, se explica un procedimiento estándar para la administración de la composición de la presente divulgación en las uñas de un ser humano.

15 La uña infectada se ablandó en primer lugar con agua caliente durante aproximadamente 10-15 minutos. La composición se administró uniformemente a la superficie de la uña infectada pintándola con un hisopo. Alternativamente, la composición se puede aplicar pintando con un cepillo. La composición se debe aplicar solamente sobre la uña y la cutícula de la uña (eponiquio), y así no irritar potencialmente la zona fuera de la uña. Además, se aplicó una pequeña cantidad de la composición bajo la uña empleando un hisopo.

20 La composición se aplicó en las uñas con un intervalo de una semana. Cuando se repitió el tratamiento, también se pintó cuidadosamente la cutícula de la uña (eponiquio) con la composición. Esto evitó que la infección se propagara a la parte en crecimiento de la uña.

25 En los casos de infección grave, la uña se trató previamente puliéndola ligeramente o frotándola con una lima de uñas. Este tratamiento superficial de las uñas puede influir en la absorción de la composición y esto puede ser útil cuando la uña infectada es gruesa y/o está agrietada.

30 La cantidad de composición aplicada a la uña se ajustó, de paciente a paciente, al tamaño de la uña y la gravedad de la infección.

Tratamiento de pacientes que sufren de infecciones micóticas en las uñas:

35 Para ilustrar la eficacia de la composición que contiene ácido fórmico como principio activo y un suavizante o emoliente según aspectos como los descritos, la composición se probó en personas que sufrían infecciones micóticas. A continuación se describe el tratamiento de 15 pacientes y se presenta el resultado del tratamiento (Tabla 1).

40 Los pacientes se trataron ellos mismos (en el hogar) o bajo vigilancia (en una clínica). Se utilizó o recomendó a los pacientes el método de administración descrito antes. Todos los pacientes tenían infecciones micóticas confirmadas (por análisis en clínica/hospital) desde al menos un año antes del inicio del tratamiento.

45 Se preparó una composición para el tratamiento de las infecciones micóticas mezclando aproximadamente 50% de ácido fórmico con aproximadamente 50% de glicerol. Se agregaron unas pocas gotas de aceite de manzana a la mezcla.

Tabla 1.

Paciente	Género (F/M)	Zona afectada	Origen/duración de la infección	Número de tratamientos	Tratado en la clínica/en el hogar	Resultado:
1	F	Pie, 3 dedos del pie	Cerca de 1 año	25	C	Eliminada
2	F	Pie, dedo grande del pie	Cerca de 1.5 años	20	C+H	Eliminada
3	M	Pie, 2 dedos del pie	Cerca de 3 años	18	C+H	Eliminada
4	M	Pies, 2 dedos de los pies/pie	Cerca de 2 años	30	H	Eliminada
5	M	Mano, 1 uña	Cerca de 2 años	35	H	Eliminada
6	M	Manos, 2 pulgares	Cerca de 2-3 años	20	H	Eliminada

ES 2 561 814 T3

Paciente	Género (F/M)	Zona afectada	Origen/duración de la infección	Número de tratamientos	Tratado en la clínica/en el hogar	Resultado:
7	F	Pie, 2 dedos del pie	Cerca de 2 años	40	C+H	Eliminada
8	M	Pie, 4 dedos del pie	Cerca de 1 año	30	H	Eliminada
9	M	Pie, 1 dedo del pie	Cerca de 1 año	35	H	Eliminada
10	F	Mano, meñique	Cerca de 1 año	10	H+C	Eliminada
11	M	Pie, 4 dedos del pie	Cerca de 2 años	25	H+C	Eliminada
12	F	Pie, 2 dedos del pie	Cerca de 1 año	28	H	Eliminada
13	F	Pie, 2 dedos del pie	Cerca de 1.5 años	15	C	Eliminada
14	F	Pie, 3 dedos del pie	Cerca de 3 años	17	C	Eliminada
15	M	Pie, dedo grande del pie	1 año	15	C	Eliminada

- 5 El tratamiento se repitió hasta que se eliminó la infección, por lo general después de 15-30 ciclos de tratamiento. El número de tratamientos necesarios dependió de la cantidad de uñas infectadas, la naturaleza de la infección y durante cuánto tiempo el paciente sufrió la infección. Después de completado el tratamiento, los pacientes informaron que sus uñas estaban brillantes, sanas y fortalecidas. No se observaron alergias ni efectos secundarios. Para todos los pacientes anteriores, además de la eliminación de la infección, la calidad general de las uñas mejoró significativamente.
- 10 La conclusión que se puede extraer de los resultados anteriores es que los hongos de las uñas fueron eliminados después del tratamiento según el método y con la composición dados a conocer en este documento. Además se concluye que el tratamiento según los métodos y las composiciones dados a conocer en este documento es útil en el tratamiento cosmético de las uñas, también para uñas no infectadas.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una composición que contiene ácido fórmico como principio activo y un suavizante o emoliente para utilizar en el tratamiento de infecciones micóticas de la piel y/o las uñas de mamíferos, en la que la concentración de ácido fórmico está en el intervalo de 10 a 90% en peso; en la que dicho suavizante o emoliente es glicerol; y donde dicha composición se aplica recubriendo la zona afectada.
- 10 2. Una composición para usar de acuerdo con la reivindicación 1, en el tratamiento de infecciones micóticas de las uñas (tiña de las uñas o *tinea unguium*).
- 15 3. Una composición para usar de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en la que la concentración de ácido fórmico está en el intervalo de 20 a 80% en peso.
4. Una composición para usar de acuerdo con la reivindicación 3, en la que la concentración de ácido fórmico está en el intervalo de 30 a 70% en peso.
- 20 5. Una composición para usar de acuerdo con la reivindicación 4, en la que la concentración de ácido fórmico está en el intervalo de 40 a 60 % en peso.
- 25 6. Una composición para usar de acuerdo con la reivindicación 5, en la que la concentración de ácido fórmico es de 50% en peso.
7. Una composición para usar de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que contiene además un lubricante.
- 30 8. Una composición para usar de acuerdo con la reivindicación 7, en la que el lubricante es un aceite.
9. Una composición para usar de acuerdo con la reivindicación 8, en la que el aceite se elige entre aceite de manzana y aceite de limón.
- 35 10. Una composición para usar de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, donde la composición se administra tópicamente sobre la zona afectada recubriéndola una vez por semana.
11. Una composición para usar de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde el mamífero es un ser humano.