

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 573 331**

51 Int. Cl.:

A61K 31/555 (2006.01)

A01N 37/00 (2006.01)

A61P 31/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.05.2009 E 09758955 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.03.2016 EP 2293670**

54 Título: **Composiciones y métodos para el tratamiento de hongos en las uñas**

30 Prioridad:

03.06.2008 US 132253

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

07.06.2016

73 Titular/es:

**ARCH CHEMICALS, INC. (100.0%)
90 Boroline Road
Allendale, NJ 07401, US**

72 Inventor/es:

**POLSON, GEORGE A.;
ROBERTS, KATHERINE P.;
LOU, KHAT KEVIN y
DINICOLA, KEVIN N.**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 573 331 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

Composiciones y métodos para el tratamiento de hongos en las uñas

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a composiciones tópicas antimicrobianas de piritiona y métodos que emplean estas composiciones para tratar las infecciones microbianas de las uñas.

10 **Antecedentes de la invención**

La infección micótica de las uñas, referida como hongos en las uñas u onicomycosis, es una afección común que afecta aproximadamente del 10 al 14 % de la población norteamericana. A nivel mundial, se informa que el 1 a 2 % de la población padece esta afección. Esta enfermedad micótica de las uñas se manifiesta en el lecho ungueal y causa daños sustanciales a las uñas. Los síntomas de esta enfermedad son división, aumento del grosor, endurecimiento, y aspereza en las placas ungueales, causados por organismos de levadura (*Trichophyton mentagrophytes*, y *Trichophyton rubrum*). En general, las infecciones fúngicas se tratan mediante la aplicación tópica de agentes antifúngicos y/o mediante la administración oral de los fármacos.

Debido a la posibilidad de efectos secundarios que se han asociado con algunos de los regímenes de tratamiento oral, es conveniente tratar esta enfermedad por vía tópica. Sin embargo, hasta la fecha, los tratamientos tópicos de la enfermedad micótica de las uñas han planteado problemas. Un inconveniente es que el aumento del grosor en la placa ungueal impide que los agentes antifúngicos tópicos permeen en la uña con fines de alcanzar el sitio de la infección. Los sitios diana para el tratamiento de la onicomycosis residen en la placa ungueal, en el lecho ungueal y en la matriz ungueal. La placa ungueal es dura, densa, y representa una barrera formidable para los fármacos que sean capaces de penetrar en una cantidad terapéuticamente requerida. Aunque el material de las uñas es similar al estrato córneo de la piel, obtenido a partir de la epidermis, se compone principalmente de queratina dura, que se une altamente a disulfuro, y es aproximadamente 100 veces más grueso que el estrato córneo. A fin de administrar una cantidad suficiente de fármaco en la placa ungueal, el fármaco activo idealmente ventajoso ha de ser soluble en agua en una medida suficiente para hacer que la placa ungueal sea permeable por el fármaco.

Se conocen determinadas formulaciones para el tratamiento de las uñas que contienen diferentes agentes antifúngicos solubles en agua. De forma ilustrativa, la patente de Estados Unidos n.º 6.846.837 desvela el uso de un agente antifúngico junto con una cantidad eficaz que potencia la permeación en la piel de uno o más hidróxidos inorgánicos. Por los motivos expuestos previamente, un potenciador de la permeación en la piel puede no ser eficaz en proporcionar la potenciación de la permeación en las uñas. La patente '837 desvela piritiona sódica y ciclopirox olamina en un listado que incluye a otros agentes antifúngicos. La piritiona sódica está sujeta a la fotodegradación y presenta una solubilidad en agua que es mayor de lo que cabría desear.

El documento US 2006/165747 desvela un intensificador fungicida que aumenta la eficacia de los fungicidas y comprende una base biocompatible y una sal ácida de un fungicida.

El documento US 3636213 desvela una solución de sal de metal pesado con actividad fungicida y bactericida que comprende 2-piridinotona como agente estabilizante.

El documento WO 2004/057964 desvela una composición antimicrobiana que contiene piritiona, cinc, una amina orgánica y su uso para controlar la proliferación de organismos.

El documento WO 98/02580 desvela un vehículo farmacéutico para administrar fármacos por vía tópica a las uñas, que comprende un resina que forma una película hidrófila.

El documento WO 2004/000291 desvela un método y una formulación farmacéutica tópica para el tratamiento de hongos en las uñas capaces de penetrar la uña con un pH específico.

Existe una necesidad en la comunidad para el tratamiento de hongos en las uñas de otro compuesto fungicida que presente una mayor estabilidad y características de eficacia antifúngica. La presente invención proporciona una respuesta a esa necesidad.

Objetivos de la invención

Es objetivo de la presente invención preparar una composición y tratamiento tópico antimicrobiano eficaz de piritiona para las infecciones micóticas de las uñas.

Otro objetivo es preparar una composición antimicrobiana que contiene complejos solubilizados de piritiona metálica que pueden interactuar con los enlaces disulfuro que forman queratina, atravesando de esta manera el lecho ungueal y la piel circundante con una cantidad terapéuticamente suficiente para eliminar la infección fúngica.

Un objetivo más específico de la presente invención es proporcionar una composición tópica para los hongos en las uñas que comprende un complejo solubilizado de piritiona de cinc, un potenciador de la penetración, y un filmógeno. La composición tópica proporciona un beneficio sostenido contra los hongos en las uñas.

- 5 Estos y otros objetivos resultarán evidentes al leer la siguiente descripción detallada de la invención.

Sumario de la invención

10 La presente invención proporciona una formulación y un método para el tratamiento de las infecciones micóticas de las uñas (onicomicosis) que utilizan una composición tópica que comprende piritiona de cinc, un solubilizante para la piritiona de cinc, un filmógeno, y un disolvente volátil. La formulación se encuentra preferentemente en forma de laca. El complejo de piritiona de cinc puede estar presente en la composición en cantidades de aproximadamente 0,01 % a aproximadamente 2 %, preferentemente 0,01 % a aproximadamente 1 %, más preferentemente aproximadamente 0,5 %, el solubilizante en cantidades de aproximadamente 1 a aproximadamente 20 %, el filmógeno en cantidades de aproximadamente 1 a aproximadamente 20 % y el disolvente volátil en cantidades de aproximadamente 1 a 30 %, estando todos los porcentajes en peso de la composición total. Opcionalmente, la composición tópica puede incluir asimismo un potenciador de la permeación en uñas, tal como compuestos que contienen grupos sulfhidrido (SH), terpenos y agentes queratolíticos, en cantidades de aproximadamente 1 a aproximadamente 20 % en peso. Opcionalmente, la composición contiene metal adicional además del proporcionado por el cinc en la piritiona de cinc con el fin de potenciar la actividad antifúngica de la piritiona. El metal adicional, en caso de utilizarse, se selecciona entre el grupo que consiste en cobre, plata, cinc y combinaciones de los mismos y se encuentra en cantidades de 1 a aproximadamente 20 %.

25 Según el método o tratamiento de la invención, la composición que contiene el complejo metálico de piritiona se aplica tópicamente a la uña infectada preferentemente como un esmalte o laca de uñas que puede aplicarse con un cuentagotas, hisopo o similares a la superficie de la uña afectada. El tratamiento puede realizarse al menos dos veces al día, con un plan de tratamiento que dura desde varias semanas a varios meses o hasta que se lleva a cabo un tratamiento o se consigue una reducción significativa de la infección.

30 Descripción detallada de las realizaciones preferentes

La piritiona de cinc es un aditivo antifúngico muy eficaz que es útil en el tratamiento contra los organismos de hongos en las uñas en comparación con otros fármacos antifúngicos tópicos. Sin embargo, la baja solubilidad en agua de la piritiona de cinc limita su capacidad para permear en las uñas con el fin de alcanzar el hongo en la uña y proporcionar un nivel deseado de biodisponibilidad. La presente invención aborda esta limitación proporcionando una composición que contiene un solubilizante para la piritiona de cinc además de un potenciador de la permeación con el fin de mejorar la penetración en la uña de la piritiona de cinc así como su biodisponibilidad en el sitio de los hongos en las uñas situados bajo la uña.

40 Por consiguiente, las composiciones de la presente invención comprenden activos solubilizados antifúngicos de piritiona metálica que inhiben la proliferación de los organismos de levadura (*Trichophyton mentagrophytes*, y *Trichophyton rubrum*) que causan las infecciones en las uñas. Los presentes métodos y composiciones utilizan sal solubilizada metálica polivalente de piritiona en un vehículo que forma películas que, una vez aplicados por vía tópica, pueden penetrar la uña para atacar al hongo responsable de la infección. Según la invención, se ha demostrado que los complejos de piritiona metálica insolubles pueden solubilizarse o complejarse por completo y pueden ser biodisponibles para los hongos en las uñas, y estas formulaciones que pueden desarrollarse pueden penetrar en el lecho ungueal y proporcionar alivio a los pacientes afectados. Sin desear quedar ligado a teoría particular alguna, se cree que la presencia de grupos tio en la piritiona de cinc que, una vez solubilizados, se disponen para formar enlaces disulfuro que ayudan a penetrar en la uña a través de una serie de vías de la cascada de disulfuro habida cuenta de los enlaces disulfuro presentes en la queratina de la uña. Además, el ion cinc que se libera cuando la piritiona de cinc se solubiliza sirve para potenciar la actividad antifúngica de la piritiona solubilizada.

La laca de uñas, también conocida como revestimiento, barniz, esmalte, y/o pintura, es útil como vehículo para administrar la piritiona de cinc a la uña según la presente invención ya que es conveniente y fácil de usar. La formulación de laca que contiene la piritiona de cinc es preferentemente no irritante para la piel y tiene un periodo de validez aceptable.

60 La laca de uñas contiene un filmógeno que facilita la formación de un revestimiento de la laca cuando se aplica sobre la uña. Además, con el fin de potenciar la penetración en las uñas, se utiliza un solubilizante para la piritiona de cinc en la laca de uñas, opcionalmente junto con un potenciador de la permeación en las uñas. Opcionalmente, el metal elemental o sal metálica puede añadirse a la laca a fin de potenciar aún más el efecto de los iones cinc aportados por la piritiona de cinc en la potenciación de la actividad antifúngica del resto de piritiona. Para potenciar más el efecto de la composición, otros principios activos también podrían añadirse a la laca. Los principios activos a modo de ejemplo son allaminas (incluyendo terbinafina), griseofulvina, triazoles (incluyendo itraconazol y fluconazol), derivados de imidazol (incluyendo ketoconazol, miconazol, clotrimazol, y enconazol), amorolfina, bifonazol, hidroxipirinas, ciclopirox olamina, sales de octopirox y 2-hidroxi-6-octil piridina.

A continuación se describen varios filmógenos, solubilizantes, potenciadores y potenciadores de la penetración en las uñas.

Solubilizantes

5 La patente de Estados Unidos n.º 4.835.149, desvela que las sales de metales insolubles de piritona pueden solubilizarse en disolventes orgánicos comunes y/o en agua por combinación con una amina que presenta la siguiente fórmula [00017]



en la que x oscila de 0 a aproximadamente 2, y oscila de aproximadamente 1 a 3, z oscila de aproximadamente 1 a 3, $x + z = 3$, y X es H, OH o COOH y determinados ácidos aminocarboxílicos. La adición de alcohol permite la solubilización de las sales de piritona utilizando menos amina alifática y ácido aminocarboxílico. La composición

15 previa resulta útil en un pH de aproximadamente 4,0 a 7,4.

Terry Gerstein desvela que la piritona de cinc es altamente soluble en muchas aminas alifáticas primarias. (Véase "*Clear Zinc Pyrithione Preparations*", J. Soc. Cosmetic. chem. 23, 90-114 (1972)).

20 Igualmente se ha hallado que las bases nitrogenadas podrían utilizarse como solubilizante. Las bases nitrogenadas apropiadas pueden contener uno cualquiera o una combinación de los siguientes:

Grupos amino primarios (--NH₂); grupos amino monosustituídos (secundarios) --NHR, en el que R es hidrocarbilo, en general alquilo o arilo, p. ej., alquilo inferior o fenilo, y puede sustituirse con uno o más sustituyentes sin hidrocarbilo, p. ej., 1 a 3 grupos halo, hidroxilo, tiol, o alcoxi inferior (dichos grupos --NHR incluyen, por ejemplo, metilamino, etilamino, isopropilamino, butilamino, ciclopropilamino, ciclohexilamino, n-hexilamino, fenilamino, bencilamino, cloroetilamino, hidroxietilamino, etc.) grupos amino disustituídos (terciarios) --NR^a R^b, en el que R^a y R^b pueden ser iguales o diferentes y se definen previamente para R (--NR^a R^b aptos incluyen, para la muestra, dimetilamino, dietilamino, diisopropilamino, dibutilamino, metilpropilamino, metilhexilamino, metilciclohexilamino, etilciclopropilamino, etilcloroetilamino, metilbencilamino, metilfenilamino, metiltoluilamino, metil-p-clorofenilamino, metilciclohexilamino, etc.); amidas --(CO)--NR^c R^d, en el que R^c y R^d pueden ser iguales o diferentes y son hidrógeno o R, en el que R es como se ha definido previamente (incluyendo, por ejemplo, amidas en las que uno de R^c y R^d es H y el otro es metilo, butilo, bencilo, etc.); ciano (--CN); heterociclos que contienen nitrógeno aromático, normalmente sustituyentes monocíclicos de cinco o seis miembros, o anillos fusionados o unidos bicíclicos de cinco o seis miembros (tales como pirrolilo, pirrolidinilo, piridinilo, quinolinilo, indolilo, pirimidinilo, imidazolilo, 1,2,4-triazolilo, tetrazolilo, etc.); y heterociclos que contienen nitrógeno no aromático, generalmente anillos de cuatro a seis miembros, incluyendo lactamas e imidas, p. ej., pirrolidino, morfolino, piperazino, piperidino, N-feil-propiolactama, butirolactama, caprolactama, acetimida, ftalimida, succinimida, etc. Las aminas primarias, aminas secundarias, y aminas terciarias pueden agruparse genéricamente según se incluye en la estructura molecular NR¹ R² R³, en la que R¹, R² y R³ se seleccionan entre H, alquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, alquenilo, hidroxialquenilo, alcoxialquenilo, cicloalquilo, alquilo sustituido con cicloalquilo, arilo monocíclico, y alquilo sustituido con arilo monocíclico, con la condición de que al menos uno de R¹, R² y R³ es distinto de H. Ejemplos de dichas aminas incluyen, dietanolamina, trietanolamina, isopropanolamina, triisopropanolamina, dibutanol amina, tributanol amina, N-dodeciletanolamina, N-(2-metoxietil) dodecilamina, N-(2,2-dimetoxietil)dodecilamina, N-etil-N-(dodecil)etanolamina, N-etil-N-(2-metoxietil)dodecilamina, N-heil-N-(2,2-dimetoxietil)dodecilamina, dimetildodecilamina-N-óxido, monolauril lisina, dipalmitoil lisina, dodecilamina, estearilamina, fenilteílamina, trietilamina, PEG-2 oleamina, PEG-5 oleamina, polietilenimina, dodecil 2-(N,N-dimetilamino)propionato, bis(2-hidroxietil)oleilamina, y combinaciones de los mismos. Ejemplos de aminas primarias incluyen 2-aminoetanol, 2-aminoheptano, 2-amino-2-amino-2-metil-1,3 propanodiol, 2-amino-2-metil-1-propanol, n-amilamina, bencilamina, 1,4-butanodiamina, n-butilamina, ciclohexilamina, etilamina, etilendiamina, metilamina, α-metilbencilamina, fenetilamina, propilamina, y tris(hidroximetil)aminometano. Ejemplos de aminas secundarias incluyen compuestos que contienen grupos, tales como metilamino, etilamino, isopropilamino, butilamino, ciclopropilamino, ciclohexilamino, n-hexilamino, fenilamino, bencilamino, cloroetilamino, hidroxietilamino, etcétera. Ejemplos de aminas secundarias incluyen dietanolamina, dietilamina, diisopropilamina, y dimetilamina. Ejemplos de aminas terciarias incluyen compuestos que contienen grupos, tales como dibutilamino, dietilamino, dimetilamino, diisopropilamino, etilcloroetilamino, etilciclopropilamino, metilhexilamino, metilciclohexilamino, metilpropilamino, metilbencilamino, metiltoluilamino, etcétera. Ejemplos de aminas terciarias incluyen N,N-dietilanilina, N,N-dimetilglicina, trietanolamina, trietilamina, y trimetilamina.

Plastificantes

60 Los plastificantes y solubilizantes de piritona de cinc no volátiles pueden emplearse opcionalmente en la formulación de la invención. Ejemplos de estas sustancias incluyen, ésteres de ftalato (p. ej., ftalato de dibutilo), ésteres de citrato, triacetina, miristato de isopropilo, N-metil-2-pirrolidona, ácidos grasos y ésteres de ácidos grasos, propilenglicol, butilenglicol, hexilenglicol, carbonato de propileno, poli-propilenglicol, metoxipolietilenglicol, polietilenglicol, glicerina. Cuando se emplean plastificantes, oscilan de manera preferente aproximadamente de 65 0,001 a aproximadamente 10 % en peso de la composición total.

Potenciadores

Los potenciadores empleados en la composición y tratamientos de la invención pueden ser cualquier elemento o compuesto que presente iones cinc, cobre o plata. Ejemplos de potenciadores adecuados incluyen los siguientes:

5 acetato de cinc, borato de cinc, óxido de cinc, carbonato de cinc, cloruro de cinc, sulfato de cinc, hidróxido de cinc, citrato de cinc, fluoruro de cinc, yoduro de cinc, lactato de cinc, oleato de cinc, oxalato de cinc, fosfato de cinc, propionato de cinc, salicilato de cinc, selenato de cinc, silicato de cinc, estearato de cinc, sulfuro de cinc, tanato de cinc, tartrato de cinc, valerato de cinc, carbonato de cinc básico, hidroxicarbonato de cinc, hidrocincita, hidroxicarbonato de cinc y cobre, auricalcita, hidroxicarbonato de cobre y cinc, rosasita, filosilicato que contiene

10 iones cinc, hidróxido doble laminar, sales dobles de hidroxilo, sales de cobre, tales como carbonato de cobre, hidróxido cúprico, especies de plata, tales como bromuro de plata, citrato de plata, nitrato de plata, óxido de plata y mezclas de los mismos.

Filmógenos

15 Un filmógeno polimérico se refiere a un polímero que puede añadirse a un disolvente volátil y otras sustancias para formar una solución polimérica que puede aplicarse para formar una película. Ejemplos de filmógenos poliméricos que pueden utilizarse en las composiciones y tratamientos de la invención incluyen, entre otros, copolímeros acrílicos/polímeros acrílicos, tales como CARBOSET® o AVALURE® (los dos son marcas registradas de B F Goodrich); polímeros de ácido metacrílico y sus ésteres, tales como EUDRAGIT® (que es una marca registrada de Rohm Pharma): series S, L, RS y RL, polímeros de celulosa, nitrocelulosa, metilcelulosa, etilcelulosa, acetatos de celulosa (tales como triacetato de celulosa, acetato butirato de celulosa); nailon, ftalato de acetato de polivinilo, resina de formaldehído, y mezclas polímeras de los polímeros previamente mencionados. Los filmógenos poliméricos preferentes se seleccionan entre el grupo que consiste en copolímeros acrílicos/polímeros acrílicos,

20 polímeros de ácido metacrílico y sus ésteres.

25

Disolventes volátiles

Un ejemplo de un disolvente volátil incluye, entre otros, agua. Otros disolventes volátiles adecuados incluyen alcohol etílico, alcohol isopropílico, acetato de etilo, acetato de butilo, acetona y mezclas de los mismos.

30

Potenciadores de la permeación en las uñas

Se sabe que los compuestos que poseen grupos sulfhidrilo (SH), es decir, compuestos de mercaptano, potencian la penetración en las uñas y pueden resultar útiles para su fin en la composición y tratamientos para las uñas. Los derivados de cisteína que contienen azufre también pueden resultar útiles en las preparaciones tópicas para el tratamiento de enfermedades de las uñas, tales como onicomicosis. La patente de Estados Unidos n.º 5.696.164 de Sun *et al.* desvela el empleo de cisteína que contiene sulfhidrilo y N-acetilcisteína en combinación con urea para aumentar la permeabilidad del fármaco en una placa ungueal. La patente de Estados Unidos n.º 6.123.930 proporciona una composición de aminoácidos que porta azufre junto con tetraborato de sodio para el tratamiento de las uñas.

35

40

Los terpenos se conocen también por ser potenciadores eficaces de la penetración en la piel. Se ha descubierto que la mentona, en particular, potencia la penetración de varios fármacos diferentes en la piel. Se ha hallado que ditiotreitól, que contiene dos grupos SH, puede utilizarse y es un agente reductor particularmente eficaz.

45

Los agentes queratolíticos, tales como ácido salicílico (AS), urea (U) e hidrocloreuro de guanidina (GnHCl) son sustancias que puedan alterar la estructura terciaria, y posiblemente los enlaces secundarios (tales como enlaces de hidrógeno) en la queratina, favoreciendo por consecuencia la penetración en las uñas. Los potenciadores de la penetración preferentes son urea y compuestos que contienen grupos urea.

50

Parte experimental

Varias soluciones con base de agua y sin agua que contienen el complejo metálico de piritona, un solubilizante, un filmógeno y un disolvente volátil se han fabricado y estudiado para tanto la eficacia contra los organismos de hongos en las uñas así como para la estabilidad de las formulaciones.

55

Se ha hallado que estas formulaciones son estables después del almacenamiento a temperaturas de 4 °C y 45 °C durante un periodo de al menos cuatro semanas de duración.

60

Ensayo de eficacia en microbiología

Se utilizaron las siguientes formulaciones en los ensayos:

65 La formulación A (10-01/1) contenía aproximadamente un complejo de piritona de cinc (ZPT) al 0,5 % y era anhidro.

La formulación B (10-01/2) contenía aproximadamente ZPT al 0,75 % y también era anhidro.

La formulación C (10-01/10) contenía aproximadamente ZPT al 1,0 % y también era anhidro.

5 La formulación D (10-2/4) contenía aproximadamente ZPT al 1,0 % y era una solución acuosa.

La formulación E (10-7/1) contenía aproximadamente un complejo de piritiona sódica (NaPT) al 1,0 % y era anhidro.

10 Cada formulación de ensayo (50 microlitros) se pipeteó en discos de papel estériles de ½ pulgada y se dejó secar al aire. Las suspensiones de las esporas de *Trichophyton mentagrophytes* y *Trichophyton rubrum*, se fabricaron utilizando técnicas microbiológicas convencionales. Las suspensiones resultantes contenían aproximadamente 10.000.000 de esporas por mililitro. Los hisopos estériles se emplearon para distribuir las suspensiones de las esporas sobre la superficie de las placas de agar de patata y dextrosa y un disco de muestra se colocó en el centro de cada placa. Los resultados medios de estos ensayos se muestran en la Tabla 1.

15

Tabla 1

Formulaciones aplicadas a los discos de papel - zona de inhibición (mm)		
Formulación tópica	<i>T. mentagrophytes</i>	<i>T. rubrum</i>
Formulación A-(10-01/1) (ZPT al 0,5 %)	19,75	≥33,5
Formulación B-(10-01/2) (ZPT al 0,75 %)	25,0	30,5
Formulación C-(10-01/10) (ZPT al 1,0 %)	28,75	≥36
Formulación D-(10-2/4) (ZPT al 1,0 %)	29,62	≥36
Formulación E-(10-7/1) (NaPT al 1,0 %)	27,50	≥36
Ejemplo comparativo utilizando ciclopirox	16,0	19,0
Control - sin piritiona - base acuosa	ausencia de zona	ausencia de zona

20 En la Tabla 1 se observará que la zona de inhibición era mayor (29,75 mm) en el caso de la Formulación D que contiene el mayor porcentaje (1,0 %) de sal de piritiona (ZPT). La formulación A que contiene la menor cantidad de ZPT (0,5 %) mostró la zona de inhibición más pequeña (18,5 mm), que sin embargo era mayor que la de la formulación de control.

25 Como ensayo adicional, se utilizó un sustrato de uña sintética, IMS VITRO-NAIJS, para simular la permeación del activo a través de una uña humana. Se describe que este material presenta las propiedades de humectación, grosor y flexibilidad de las uñas humanas. Este experimento se llevó a cabo de la misma manera que el primer experimento previo, excepto que las formulaciones se pipetearon en 1 ¼ pulgada cuadrada de VITRO-NAIJS y o bien se dejaron secar durante 2 días antes del ensayo o se colocaron directamente en las placas de agar inoculadas mientras estaban húmedas. Los resultados de los ensayos se muestran en la Tabla 2.

30

Tabla 2

Formulaciones aplicadas a la uña superficial - zona de inhibición de <i>T. mentagrophytes</i> (mm)		
Formulación	Ensayada en seco	Ensayada en húmedo
Formulación A-(10-01/1) (ZPT al 0,5 %)	16	29
Formulación B-(10-01/2) (ZPT al 0,75 %)	14,5	22,5
Formulación C-(10-01/10) (ZPT al 1,0 %)	26,75	22,5
Formulación D-(10-2/4) (ZPT al 1,0 %)	25	29,25
Formulación E-(10-7/1) (NaPT)	15	20,5
Ejemplo comparativo utilizando ciclopirox	8,75	9
Sin tratamiento	5,5	No realizado

35 En la Tabla 2 se observará que la formulación de tratamiento para las uñas de la invención mostró el mayor efecto en la inhibición de la proliferación de hongos en comparación con el control en el intervalo completo de concentraciones de ZPT. La zona de inhibición era la mayor (26,75 mm) en este caso para la Formulación D que contiene de nuevo el mayor porcentaje (1,0 %) de sal de piritiona (ZPT). La Formulación A que contiene la menor

cantidad de ZPT (0,5 %) mostró la zona de inhibición más pequeña (16 mm) que era casi el doble de la de la formulación de control. La formulación de control apenas era ligeramente mejor en la inhibición de la proliferación que la muestra de una uña artificial sin tratar.

REIVINDICACIONES

1. Una composición para el tratamiento tópico de hongos en las uñas, que comprende piritiona de cinc, un solubilizante para la piritiona de cinc, un filmógeno y un disolvente volátil, en la que la piritiona metálica está presente en cantidades de aproximadamente el 0,01 a aproximadamente el 2,0 % en peso, el solubilizante está presente en cantidades de aproximadamente el 1,0 a aproximadamente el 20 % en peso, el filmógeno está presente en cantidades de aproximadamente el 1,0 a aproximadamente el 20 % en peso y el disolvente volátil está presente en cantidades de aproximadamente el 1,0 a aproximadamente el 30 % en peso.
2. Una composición según la reivindicación 1, que incluye además un potenciador seleccionado entre una fuente de cinc, una fuente de cobre, una fuente de plata y combinaciones de los mismos, con el fin de potenciar la eficacia de la piritiona presente en la composición, estando el potenciador presente en cantidades de aproximadamente el 1,0 a aproximadamente el 20 % en peso.
3. Una composición según la reivindicación 2, en la que la fuente de cinc se selecciona entre el grupo que consiste en acetato de cinc, borato de cinc, óxido de cinc, carbonato de cinc, cloruro de cinc, sulfato de cinc, hidróxido de cinc, citrato de cinc, fluoruro de cinc, yoduro de cinc, lactato de cinc, oleato de cinc, oxalato de cinc, fosfato de cinc, propionato de cinc, salicilato de cinc, selenato de cinc, silicato de cinc, estearato de cinc, sulfuro de cinc, tanato de cinc, tartrato de cinc, valerato de cinc, carbonato de cinc básico, hidroxicarbonato de cinc, hidrocincita, hidroxicarbonato de cinc y cobre, auricalcita, hidroxicarbonato de cobre y cinc, rosasita, filosilicato que contiene iones cinc, hidróxido doble laminar, sales dobles de hidroxilo y combinaciones de los mismos.
4. Una composición según la reivindicación 1, que incluye además un potenciador de la permeación en uñas en cantidades de aproximadamente el 1,0 a aproximadamente el 20 % en peso de la composición.
5. Una composición según la reivindicación 4, en la que el potenciador de la permeación es urea o un compuesto que contiene un grupo urea.
6. Una composición según la reivindicación 1, en la que el solubilizante es un disolvente orgánico o agua en combinación con una amina de fórmula
- $$H_xN[(CH_2)_yX]_z$$
- en la que x oscila de 0 a aproximadamente 2, y oscila de aproximadamente 1 a 3, z oscila de aproximadamente 1 a 3, $x + z = 3$, y en la que X es H, OH o COOH y un ácido aminocarboxílico.
7. Una composición según la reivindicación 5, que incluye además un alcohol.
8. Una composición según la reivindicación 6, en la que el pH oscila de aproximadamente 4,0 a aproximadamente 7,4.
9. Una composición según la reivindicación 1, en la que el solubilizante es una base nitrogenada seleccionada entre grupos amino primarios, grupos amino secundarios, heterociclos que contienen nitrógeno aromático, heterociclos que contienen nitrógeno no aromático, y aminas.
10. Una composición según la reivindicación 1, en la que el solubilizante se selecciona entre n-dodecilamina, 1,2-aminopropano, etanolamina, diglicol amina, dietanolamina, trietanolamina, diisopropanolamina, triisopropanolamina, isopropanolaminas mezcladas, 2-amino-2-metil-1-propanol (también llamado AMP), 2-amino-2-etil-1,3-propanodiol (también llamado AEPD), 2-(2-aminoetoxi)etanol (también llamado diglicol amina), N-metildietanolamina, N,N-dimetiletanolamina, N,N-dietiletanolamina, N,N-dibutilaminoetanol, N,N-dimetilamino-2-propanol y combinaciones de los mismos.
11. Una composición según la reivindicación 1, en la que la base nitrogenada es polietilenimina.
12. Una composición según la reivindicación 1, en la que el filmógeno se selecciona entre el grupo de copolímeros acrílicos, polímeros acrílicos, polímeros de ácido metacrílico y sus ésteres, polímeros de celulosa, nitrocelulosa, metilcelulosa, etilcelulosa, acetato de celulosa, nailon, ftalato de acetato de polivinilo, resina de formaldehído y mezclas polímeras de los polímeros anteriormente mencionados.
13. Una composición según la reivindicación 1, en la que el disolvente volátil se selecciona entre un grupo que consiste en alcohol etílico, alcohol isopropílico, acetato de etilo, acetato de butilo, acetona y mezclas de los mismos.
14. Una composición según la reivindicación 1, que incluye además un principio activo seleccionado entre el grupo de alilaminas, griseofulvina, triazoles, derivados de imidazol, amorolfina, bifonazol, hidroxipiridonas, ciclopiroxolamina, sales de octopirox, 2-hidroxi-6-octilpiridina y mezclas de los mismos.

15. Una composición según la reivindicación 1, para su uso en el tratamiento de uñas humanas contra una infección fúngica.