

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 631 953**

51 Int. Cl.:

A61K 8/36 (2006.01)
A61K 8/365 (2006.01)
A61K 31/19 (2006.01)
A61K 47/12 (2006.01)
A61K 47/14 (2007.01)
A61K 9/00 (2006.01)
A61Q 3/00 (2006.01)
A61Q 17/00 (2006.01)
A61M 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **11.11.2010 PCT/NL2010/050750**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **19.05.2011 WO11059324**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.11.2010 E 10796170 (8)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.04.2017 EP 2498752**

54 Título: **Composición para aplicación tópica, sus usos, dispositivo de aplicación y kit de partes**

30 Prioridad:

11.11.2009 NL 2003786

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
06.09.2017

73 Titular/es:

**YOUMEDICAL B.V. (100.0%)
Rijnsburgstraat 9-11, 8hg
1059 AT Amsterdam, NL**

72 Inventor/es:

STAL, ROBERT SEBASTIAN

74 Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

Observaciones :

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

ES 2 631 953 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

Composición para aplicación tópica, sus usos, dispositivo de aplicación y kit de partes

Campo de la invención

- 5 La invención se refiere a una composición para aplicación tópica. La invención se refiere además a diversos usos para el tratamiento de infecciones fúngicas, incluyendo y especialmente centrándose en infecciones microbiológicas de la uña (onicomicosis). La invención se refiere además a un dispositivo de aplicación y un kit de partes que comprenden dicha composición.

Antecedentes de la invención

- 10 La onicomicosis es una infección microbiológica generalizada de la queratina de la uña. Los hongos son capaces de entrar en la uña a través de grietas microscópicas en la uña. Una vez en la uña el hongo utiliza las moléculas macroscópicas en la uña para alimentarse y alterar el medio ambiente en su propio beneficio. Una de estas alteraciones incluye elevar el pH de la uña a un nivel alcalino. Esto crea un ambiente favorable para el hongo en el que puede multiplicarse sexualmente en lugar de asexualmente.

El documento US 2008/0112908 describe laca para uñas antihongos que comprende ácido acético glacial.

- 15 Objeto y resumen de la invención

Un objeto de la invención es proporcionar un tratamiento seguro y eficaz para la onicomicosis.

- 20 La invención se refiere a una composición para aplicación tópica, que comprende al menos un ácido carboxílico fisiológicamente aceptable capaz de reducir el pH en tejido queratinoso, en particular uñas, de una persona tratada por debajo de 4.5, preferiblemente en el intervalo de 1.5 a 4.5, en el que dicho al menos un ácido carboxílico se selecciona del grupo que consiste en ácido láctico, ácido málico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido acético, ácido propiónico, ácido isopropiónico, ácido oxálico, ácido glutárico, ácido adípico y ácido glicólico; y un portador fisiológicamente aceptable que comprende al menos un éster de alquilo C₁-C₄ de ácido láctico; y en el que el ácido carboxílico está presente en una cantidad de al menos 1% en peso, y en el que el éster de alquilo C₁-C₄ está presente en una cantidad de al menos 50% en peso de la composición. Llevar el pH en el intervalo de 1.5-4.5 dificulta el desarrollo de la onicomicosis. El ácido se puede incorporar en, por ejemplo, una crema de loción. El portador fisiológicamente aceptable se debe seleccionar para no neutralizar el efecto del ácido.

- 30 El ácido fisiológicamente aceptable es un ácido carboxílico seleccionado del grupo que consiste en ácido láctico, ácido málico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido acético, ácido propiónico, ácido isopropiónico, ácido oxálico, ácido glutárico, ácido adípico y ácido glicólico. Los ácidos carboxílicos son capaces de conseguir la gota de pH deseada sobre la piel y/o las uñas infectadas y son por lo general bien tolerados por la persona tratada.

El ácido carboxílico se elige del grupo que consiste en ácido láctico, ácido málico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido acético, ácido propiónico, ácido isopropiónico, ácido oxálico, ácido glutárico, ácido adípico y ácido glicólico.

Más preferiblemente, el ácido carboxílico es ácido láctico. El ácido láctico da el resultado deseado contra la onicomicosis y es bien tolerado por las personas.

- 35 Otro ácido carboxílico preferido es el ácido acético. El ácido acético da buenos resultados contra la onicomicosis, es bien tolerado. Dado que el ácido acético es un compuesto relativamente barato, en particular en comparación con el ácido láctico, el ácido acético es una buena alternativa para el ácido láctico y también se puede utilizar en una combinación ácido acético/ácido láctico para disminuir la cantidad de ácido láctico utilizada conservando la piel deseada o el efecto acidificante de las uñas.

- 40 El ácido carboxílico está presente en una cantidad de al menos 1% en peso. En esta cantidad, el desarrollo de onicomicosis es efectivamente obstaculizado.

Composición según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que la composición comprende al menos 10% en peso de ácido láctico. En esta cantidad, el desarrollo de onicomicosis se ve gravemente obstaculizado y en algunos casos incluso se detiene.

- 45 La composición también comprende al menos un éster de alquilo C₁-C₄ de ácido láctico. La proporción molecular del ácido libre al éster puede ser al menos 1: 100, preferiblemente al menos 1:20, más preferiblemente al menos 1:10. Tales ésteres de alquilo C₁-C₄ son excelentes portadores para el ácido.

En una realización preferida, la composición comprende ácido láctico como el ácido fisiológicamente aceptable, y éster etílico del ácido láctico como un portador fisiológicamente aceptable.

En otra realización preferida, la composición comprende ácido acético como el ácido fisiológicamente aceptable, y éster etílico del ácido láctico como un portador fisiológicamente aceptable.

También es posible obtener una composición satisfactoria mezclando ácido láctico y ácido acético como ácidos fisiológicamente aceptables, usando éster etílico del ácido láctico como un portador fisiológicamente aceptable.

5 La invención se refiere al uso de una composición de acuerdo con la invención para la preparación de un producto para el tratamiento de infecciones fúngicas.

La invención también se refiere al uso de una composición de acuerdo con la invención para la preparación de un producto para el tratamiento de infecciones fúngicas en tejido queratinoso.

10 La invención se refiere además al uso de una composición de acuerdo con la invención para la preparación de un producto para el tratamiento de onicomicosis.

La invención se refiere además al uso de una composición para la preparación de un producto para el tratamiento de infecciones fúngicas en tejido queratinoso.

La invención se refiere también al uso de una composición capaz de reducir el pH de la piel y/o de las uñas humanas al intervalo de 1.5-4.5 para la preparación de un producto para el tratamiento de infecciones fúngicas.

15 La invención se refiere a un dispositivo, que comprende un recipiente que comprende una composición de acuerdo con la invención, y un aplicador conectado al recipiente, en el que el aplicador está adaptado para aplicar la composición desde el recipiente a una parte de la piel y/o uñas humanas que se van a tratar.

20 La invención se refiere además a un kit de partes, que comprende al menos un recipiente que comprende una composición de acuerdo con la invención y al menos un dispositivo de fregado para fregar una parte de piel y/o uñas tratada con la composición.

25 La invención proporciona una composición para aplicación tópica, que incluye una cantidad eficaz de ácido láctico. Se demostró que la combinación de ácido láctico, o un ácido similar, o un derivado del mismo y al menos un portador fisiológicamente aceptable para ayudar a la penetración en la uña, produce un efecto mejorado en el tratamiento de infecciones fúngicas, en particular el tratamiento de la onicomicosis. Se postula que las infecciones fúngicas se benefician de la capacidad del ácido láctico para controlar el pH de la uña, una parte esencial de esta fórmula para combatir el hongo de las uñas. Esto se potencia por la presencia del éster de alquilo C₁-C₄ de ácido láctico como portador y estabilizador, que mejora la penetración del ácido láctico o sus derivados en la piel o en la uña.

30 El ácido láctico se mezcla preferiblemente de forma homogénea con el éster de alquilo C₁-C₄ de ácido láctico. Más preferiblemente, el ácido láctico se disuelve en el éster de alquilo C₁-C₄ del ácido láctico. El éster de alquilo C₁-C₄ del ácido láctico está presente como un componente principal de la composición, en una cantidad de al menos 50% en peso de la composición, preferiblemente al menos 90%.

35 La composición puede incluir componentes adicionales apropiados, por ejemplo, fragancias, emulsionantes, detergentes, antioxidantes y conservantes, y otros ingredientes usados comúnmente en formulaciones farmacéuticas y cosméticas. Preferiblemente, la composición está esencialmente libre de agua, lo que aumenta la estabilidad de la composición a lo largo del tiempo. Preferiblemente, la composición se formula como una composición fluida tal como una crema, o más preferiblemente como una composición líquida tal como un tónico, que es relativamente fácil de aplicar a la piel y/o uñas humanas.

40 Los ésteres C₁-C₄ incluyen ésteres de metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo y tert-butilo. Se prefieren ésteres de etilo. El éster de alquilo C₁-C₄ se deriva del ácido láctico.

El éster de alquilo C₁-C₄ se deriva del ácido láctico. Los ésteres C₁-C₄ de este ácido son particularmente eficaces. Se prefieren los ésteres etílicos de este compuesto. Se demostró que los ésteres de alquilo C₁-C₄ de ácido láctico eran los más versátiles.

45 En una realización preferida, el éster de alquilo C₁-C₄ es éster etílico del ácido láctico. Este compuesto mostró los mejores resultados.

En una realización preferida, la composición comprende al menos 1% en peso de ácido láctico. Tales cantidades tienen un efecto ventajoso sobre las infecciones fúngicas, en particular la onicomicosis. La cantidad puede ser optimizada para una infección fúngica específica.

50 Se prefiere que la composición comprenda también el ácido libre derivado del ácido láctico utilizado en el éster de alquilo C₁-C₄ en una proporción molecular de al menos 1: 100 con respecto al éster de alquilo C₁-C₄, preferiblemente

- al menos 1:20, más preferiblemente al menos 1:10. De este modo, se consigue una composición más estable. La disponibilidad del ácido carboxílico impide la inversión de la reacción de esterificación en presencia de agua, dando como resultado el ácido carboxílico libre y el alcohol. Por ejemplo, una composición de acuerdo con la invención, basada en éster etílico del ácido láctico, podría estabilizarse adicionando ácido láctico en una proporción de al menos 1: 100, preferiblemente al menos 1:20, lo más preferiblemente al menos 1:10
- 5
- En una realización preferida, la composición comprende al menos 50% en peso de éster etílico C₁-C₄ del ácido láctico, ácido láctico en una proporción de al menos 1: 100 con respecto al éster etílico del ácido láctico, y al menos 1% en peso de ácido láctico.
- 10
- Preferiblemente, la composición también comprende un agente penetrante de uñas. Un agente penetrante de uñas permite que el ácido y otros ingredientes activos opcionales penetren en la uña, lo que se ha encontrado que conduce a una mejor inhibición del crecimiento de las infecciones de las uñas, en particular las infecciones fúngicas de las uñas.
- Los agentes penetrantes de uñas preferidos se seleccionan del grupo que consiste en urea, dimetil isosorbida y lactato de etilo, éster de alquilo C₁-C₄ de ácido láctico, preferiblemente lactato de etilo. Pueden usarse ventajosamente mezclas de diversos agentes penetrantes de uñas.
- 15
- La invención se refiere al uso de una composición de acuerdo con la invención para la preparación de un producto, por ejemplo, un medicamento, para el tratamiento de infecciones fúngicas. Las infecciones fúngicas contra la cuales se puede usar la composición de acuerdo con la invención incluyen la onicomicosis y otras infecciones microbiológicas. Por lo general, la cantidad de ácido láctico o sus derivados está dentro de 1-30% en peso.
- 20
- La invención se refiere también a un dispositivo, que comprende un recipiente que comprende una composición de acuerdo con la invención, y un aplicador conectado al recipiente, en el que el aplicador está adaptado para aplicar la composición desde el recipiente a una parte de piel humana que va a ser tratada. De este modo, la composición de acuerdo con la invención es fácil de aplicar y almacenar.
- 25
- La invención se refiere además a un kit de partes, que comprende al menos un recipiente que comprende una composición de acuerdo con la invención y al menos un dispositivo de fregado para fregar una parte de piel tratada con la composición, que opcionalmente comprende también una crema para la piel. Así, las condiciones de la piel pueden tratarse con una composición de acuerdo con la invención y posteriormente fregarse mecánicamente por el dispositivo de fregado.
- Breve descripción de los dibujos
- 30
- La figura 1 muestra un aplicador para aplicar una composición de acuerdo con la invención.
- Descripción de realizaciones preferidas
- La invención se explicará adicionalmente a continuación mediante los siguientes ejemplos no limitativos.
- Dispositivo de aplicación,
- 35
- La figura 1 muestra un dispositivo de aplicación, que se asemeja en cierta medida a un marcador de tipo de punta de fieltro. El dispositivo comprende un depósito que contiene una composición de acuerdo con la invención. El dispositivo tiene forma de lápiz y es apropiado para ser portátil. El depósito está provisto de un elemento absorbente hecho de un material absorbente de líquido capaz de acción capilar. Este elemento absorbente se sumerge en la composición líquida y se extiende desde la parte interior del depósito hasta el exterior del depósito. El líquido contenido en el depósito dentro del marcador y se aplicaría por medio de una punta que se conecta o se hace fuera del extremo distal del elemento absorbente que se extiende fuera del depósito. Debido a la acción capilar, la punta permanece húmeda con el producto líquido. Para dicho dispositivo de aplicación, la viscosidad de la composición líquida tendrá que ser suficientemente baja. El dispositivo puede estar provisto de una tapa para evitar que los solventes volátiles de la composición se evaporen y sequen la punta. La punta húmeda se pone en contacto con la parte de piel que se va a tratar, preferiblemente mientras se aplica cierta presión, con el fin de aplicar la composición desde el depósito.
- 40
- 45
- El depósito se puede llenar con diferentes realizaciones preferidas de acuerdo con la invención, dependiendo de la condición de piel que se va a tratar. Para todas estas aplicaciones se demostró que la combinación de ácido láctico disuelto en o mezclado con al menos un éster alquílico C₁-C₄ fisiológicamente aceptable de ácido láctico como portador produjo una mejor absorción de ácido láctico en la piel que una composición acuosa comparable con la misma concentración de ácido láctico.
- 50

Todos los componentes están comercialmente disponibles; las composiciones se prepararon utilizando técnicas de mezcla y homogenización bien conocidas. Las mediciones de pH en la piel se pueden determinar usando medidores de pH disponibles comercialmente, por ejemplo, el medidor de pH "1140" de Mettler Toledo.

Ejemplo 1: onicomycosis

- 5 Se preparó una composición eficaz para el tratamiento de la onicomycosis mediante técnicas de mezcla bien conocidas (porcentajes en peso):

ácido láctico	5%
éster etílico del ácido láctico	95%

- 10 El líquido resultante se aplica como un tónico y muestra un entorno cambiado de la uña a la desventaja del hongo. El pH en la piel de las personas tratadas cayó temporalmente a un valor en el intervalo de 2-4. Tales entornos de pH bajo parecen obstaculizar el desarrollo de la onicomycosis. Con el tiempo este trató efectivamente la uña del hongo de las uñas.

Ejemplo 2: Onicomycosis

Se preparó una composición eficaz para el tratamiento de onicomycosis mediante técnicas de mezcla bien conocidas (porcentajes en peso):

Melaleuca Alternifolia	1%
Lavendula Officinalis	2%
Callitris Intratropica	2%
ácido láctico	2%
éster etílico del ácido láctico	93%

- 15 El líquido resultante se aplica como un tónico y muestra un cambio del entorno de la uña en la desventaja del hongo, mostrando una caída temporal del pH de la piel a aproximadamente 3-4. Con el tiempo este trató efectivamente la uña del hongo de las uñas. Este ejemplo es cosméticamente más atractivo que el ejemplo 1.

Ejemplo 3: Infecciones microbianas de la piel.

- 20 Se preparó una composición eficaz contra las verrugas mediante técnicas de mezcla bien conocidas (porcentajes en peso):

ácido láctico	20%
éster etílico del ácido láctico	80%

- 25 Tras la aplicación sobre la piel, el pH de la piel disminuyó hasta aproximadamente 2. Varios tipos de infecciones microbianas se trataron con éxito usando esta composición, dando como resultado la eliminación completa o parcial de la infección después de múltiples tratamientos.

Ejemplo 4: Onicomycosis

Se preparó una composición eficaz para el tratamiento de la onicomycosis mediante técnicas de mezcla bien conocidas (porcentajes en peso):

ácido acético	5%
éster etílico del ácido etílico	95%

El líquido resultante se aplica como un tónico y muestra un entorno cambiado de la uña a la desventaja del hongo. El pH en la uña de las personas tratadas cayó temporalmente a un valor en el intervalo de 2-4. Tales entornos de pH bajo parecen obstaculizar el desarrollo de la onicomycosis. Con el tiempo este trató efectivamente la uña del hongo de las uñas.

- 5 La misma composición que usa una mezcla de ácido láctico al 1% y ácido acético al 4% en lugar de ácido acético al 5% también produjo resultados satisfactorios contra la onicomycosis.

Ejemplo 5: onicomycosis

Se preparó una composición eficaz para el tratamiento de la onicomycosis mediante técnicas de mezcla bien conocidas (porcentajes en peso):

ácido acético	15%
Urea	5%
éster etílico del ácido láctico	80%

10

El líquido resultante se aplica como un tónico, y muestra un cambio del entorno de la uña en la desventaja del hongo, mostrando una caída temporal del pH de la uña a aproximadamente 3-4. Con el tiempo este trató efectivamente la uña del hongo de las uñas. Este ejemplo es cosméticamente más atractivo que el ejemplo 1.

Ejemplo 6: Infecciones microbianas de la uña.

- 15 Se preparó una composición eficaz contra las infecciones microbianas en las uñas mediante técnicas de mezcla bien conocidas (porcentajes en peso):

ácido acético	15%
dimetil isosorbida	10%
éster etílico del ácido acético	75%

20

Tras la aplicación a la piel, el pH de la uña cayó hasta aproximadamente 2.5. El dimetil isosorbida actúa como un agente penetrante de uñas, aumentando la penetración del ácido acético. Diversos tipos de infecciones microbianas fueron tratados con éxito utilizando esta composición, lo que resulta en la eliminación completa o parcial de la infección después de múltiples tratamientos.

Las composiciones mostradas en los ejemplos anteriores se pueden usar como tales, o se pueden procesar adicionalmente a un producto final, por ejemplo, diluyendo con agua u otros solventes, o incorporándose a una crema o loción.

25

REIVINDICACIONES

1. Composición para el tratamiento de infecciones fúngicas, que comprende:
 - al menos un ácido carboxílico fisiológicamente aceptable capaz de reducir el pH en tejido queratinoso, en particular uñas, de una persona tratada, por debajo de 4.5, preferiblemente en el intervalo de 1.5 - 4.5,
- 5 en la que dicho al menos un ácido carboxílico se selecciona del grupo que consiste en ácido láctico, ácido málico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido acético, ácido propiónico, ácido isopropiónico, ácido oxálico, ácido glutárico, ácido adípico y ácido glicólico; y
 - un portador fisiológicamente aceptable que comprende al menos un éster de alquilo C₁-C₄ de ácido láctico;
- 10 y en el que el ácido carboxílico está presente en una cantidad de al menos 1% en peso, y en el que el éster de alquilo C₁-C₄ está presente en una cantidad de al menos 50% en peso de la composición.
2. Composición según la reivindicación 1, en la que el ácido carboxílico es ácido láctico.
3. Composición según la reivindicación 1, en la que el ácido carboxílico es ácido acético.
4. Composición según la reivindicación 1, en la que la composición comprende al menos 10% en peso de ácido láctico y/o ácido acético.
- 15 5. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en la que el portador fisiológicamente aceptable es éster etílico del ácido láctico.
6. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, que comprende además un agente penetrante de uñas.
- 20 7. Composición según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que la composición está esencialmente libre de aceites esenciales.
8. Uso de una composición según cualquiera de las reivindicaciones precedentes para la preparación de un producto para el tratamiento de infecciones fúngicas en tejido queratinoso mediante la reducción del pH en tejido queratinoso, en particular uñas, de una persona tratada por debajo de 4.5.
- 25 9. Uso según la reivindicación 8, en el que el producto es para el tratamiento de infecciones de las uñas, en particular micosis superficial, cutánea y/o subcutánea.
10. Uso según la reivindicación 9, en el que el producto es para el tratamiento de onicomycosis o tinea.

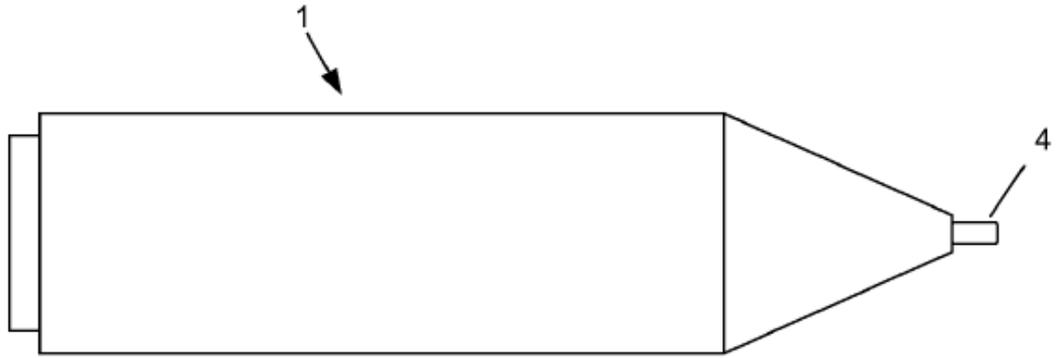


Fig. 1a

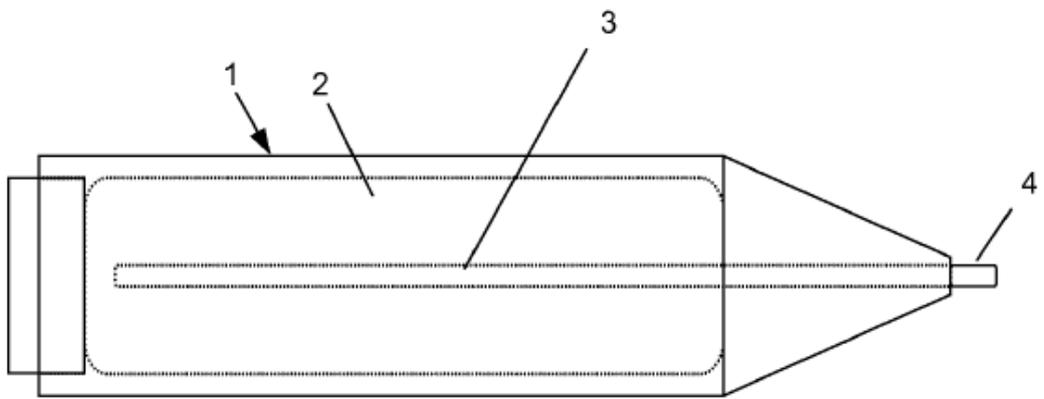


Fig. 1b