

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 658 287**

51 Int. Cl.:

A61K 8/36 (2006.01)

A61K 9/08 (2006.01)

A61K 31/19 (2006.01)

A61K 9/00 (2006.01)

A61P 17/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.12.2011 E 11191792 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.11.2017 EP 2460509**

54 Título: **Composición para el tratamiento de verrugas**

30 Prioridad:

06.12.2010 DK 201070530

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

09.03.2018

73 Titular/es:

**ABBEX AB (100.0%)
Pipers väg 2A, Box 906
170 09 Solna, SE**

72 Inventor/es:

LICHT, FLEMMING

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 658 287 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 el tratamiento de verrugas

5 La presente invención se refiere a una composición para su uso en un método para el tratamiento de verrugas. En particular, se refiere a una composición para su uso en un método para el tratamiento tópico de verrugas en mamíferos, tales como los seres humanos.

Campo técnico

10 El documento de Patente Europea 1143966 B1 describe el uso de una preparación que comprende ácido fórmico como principio activo para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de verrugas causadas por virus en un mamífero, mediante administración tópica del medicamento sobre el área afectada. La patente enseña que la verruga se debería ablandar con agua caliente y, si es necesario, se debería raspar la piel dura que cubre la verruga, antes del tratamiento con ácido fórmico.

Bhat et al. ("Topical formic acid puncture technique for the treatment of common verrugas", *International Journal of Dermatology* 2001, 40, 415-419) describe una técnica de aplicación tópica/pinchazo con aguja para el tratamiento de verrugas.

15 Compendio de la invención

La técnica de pinchazo con aguja se ha considerado como el mejor tratamiento de verruga que usa ácido fórmico, ya que la técnica de pinchazo ha proporcionado hasta ahora los mejores resultados reproducibles.

20 Hay una continuada necesidad de medios alternativos para el tratamiento de verrugas. Se pueden presentar varias demandas sobre tales medios. Preferiblemente podrían ser baratos, fáciles de fabricar, con almacenamiento estable, eficaces y deberían funcionar poco después de la aplicación, permitiendo que las verrugas se erradiquen dentro de un corto periodo de tiempo. Además, preferiblemente deberían ser de fácil aplicación, no tóxicos y no estar asociados a molestias para el paciente, es decir, no deberían tener un olor repulsivo o ser dolorosos para el paciente durante o después de la administración.

25 Algunos pacientes se quejan de que los medios basados en ácido para el tratamiento tópico de verrugas tienen baja eficacia, requieren varias semanas para actuar, son de olor repugnante y pueden ser dolorosos al aplicar.

Hay una necesidad de una composición que un paciente pueda aplicar sin la necesidad de ninguna etapa preparatoria, antes de la aplicación de la composición sobre las verrugas.

30 Sorprendentemente se ha descubierto que una composición que comprende ácido fórmico y al menos un éster alquílico C1-C4 de ácido láctico, ácido málico, ácido tartárico o ácido cítrico, preferiblemente lactato de etilo, tiene ventajas particulares para el tratamiento tópico de verrugas.

En particular, sorprendentemente se ha descubierto que la inclusión en la composición de al menos un éster alquílico C1-C4 de ácido láctico, ácido málico, ácido tartárico o ácido cítrico, preferiblemente lactato de etilo, proporciona el mismo efecto que usando la técnica de pinchazo para mejorar el efecto del ácido sobre las verrugas.

35 Se ha descubierto que puede no ser necesario eliminar la piel dura que recubre las verrugas mediante el uso de una composición según la presente invención.

Además, sorprendentemente se ha descubierto que las altas concentraciones propuestas por la técnica anterior pueden no ser necesarias en todos los casos, al usar una composición según la presente invención.

40 Experimentos preliminares indican que la inclusión en la composición de al menos un éster alquílico C1-C4 de ácido láctico, ácido málico, ácido tartárico o ácido cítrico, preferiblemente lactato de etilo, reduce el ángulo de contacto de la composición, es decir, reduce la tensión superficial. Sin estar obligados por la teoría, se puede especular que el número o las resistencias de los enlaces de hidrógeno en la composición se disminuye mediante la inclusión de uno de los ésteres alquílicos, tales como lactato de etilo, disminuyendo de ese modo el ángulo de contacto. La inclusión de agua y/o alcohol puede incrementar el ángulo de contacto. El ángulo de contacto disminuido hace más fácil que la composición se adhiera a las verrugas, y después ser absorbida por las verrugas, es decir, mejora la penetración de la composición de la invención. La penetración mejorada además puede enfatizar algunos efectos antivirales del ácido fórmico. Además, la tensión superficial reducida hace más fácil aplicar la composición en la cantidad adecuada, con riesgo reducido de untar inadvertidamente la composición sobre la piel sana adyacente. La tensión superficial reducida se puede probar fácilmente colocando una gota de la composición de la invención sobre una placa, y comparando con una gota de una composición de la técnica anterior, tal como una composición que
50 comprende agua y ácido fórmico.

El inventor se ha dado cuenta que puede ser beneficioso distinguir entre verrugas blandas y verrugas duras.

En particular, se ha descubierto que una composición con un contenido menor de ácido puede ser preferible en el

tratamiento de verrugas blandas, ya que una composición con mayor contenido de ácido es más probable que cause daños tras la aplicación accidental sobre la piel circundante. Además, se ha descubierto que el uso de una composición con altos contenidos de ácido sobre verrugas blandas dio efectos secundarios indeseados en algunos casos. Sin embargo, altos contenidos de ácidos son particularmente adecuados para verrugas duras, las cuales son difíciles de eliminar.

El mecanismo exacto de acción del ácido fórmico en relación con el tratamiento de las verrugas no es conocido. Se ha propuesto deshidratación con posterior destrucción del tejido infectado por la verruga. Además, el ácido fórmico puede prevenir que partículas de virus se unan a células sanas, inhibiendo de ese modo la transmisión viral.

Se puede especular que hay un efecto sinérgico entre el ácido fórmico y al menos un éster alquílico C1-C4 de ácido láctico, ácido málico, ácido tartárico o ácido cítrico, tal como lactato de etilo, proporcionando un efecto fuerte contra las verrugas. Sin estar obligado por la teoría, el inventor de la presente invención especula que el ácido fórmico por sí mismo actúa como un principio activo, mientras que, por ejemplo, el lactato de etilo actúa como un vehículo, permitiendo que la concentración del ácido se mantenga localmente lo suficientemente baja para impedir la irritación del paciente. Además, se especula que tal vehículo permite que el ácido penetre más profundamente en las verrugas. Además, el inventor especula que el ácido fórmico y el lactato de etilo en presencia de agua pueden reaccionar para formar ácido láctico, el cual actúa independientemente como principio activo.

En la presente memoria se proporcionan los aspectos y las realizaciones de la presente invención. Para el experto en la técnica estará claro que estos se pueden combinar.

Según un aspecto, la invención se refiere al uso del ácido fórmico y al menos un éster alquílico C1-C4 de ácido láctico para la fabricación y una composición para el tratamiento tópico de verrugas, en donde la cantidad total (p/p) de dicho éster en la composición es de 10 a 70 %.

Una composición que comprende ácido fórmico y al menos un éster alquílico C1-C4 de ácido láctico, ácido málico, ácido tartárico o ácido cítrico, preferiblemente lactato de etilo, se puede usar para el tratamiento tópico de verrugas.

Según un aspecto, la invención se refiere a una composición que comprende ácido fórmico y al menos un éster alquílico C1-C4 de ácido láctico, para su uso en un método para el tratamiento tópico de verrugas en donde la cantidad total (p/p) de dicho éster en la composición es de 10 a 70 %.

Una composición farmacéutica para el tratamiento tópico de verrugas puede comprender ácido fórmico y estar libre de agua y/o alcohol.

Según un aspecto más, la invención se refiere a un lápiz, que comprende una composición para su uso según la invención, para la administración tópica de una composición según la invención. Un lápiz ha demostrado ser particularmente útil para la aplicación de una composición farmacéutica para su uso según la invención, ya que el control exacto de la localización precisa de aplicación de la composición se puede alcanzar mediante la aplicación tópica sobre una verruga con el lápiz. Además, la composición se puede restregar o masajear dentro de una verruga con la punta del lápiz.

35 Descripción detallada

Según un aspecto, la invención se refiere a una composición que comprende ácido fórmico y al menos un éster alquílico C1-C4 de ácido láctico, para su uso en un método para el tratamiento tópico de verrugas en donde la cantidad total (p/p) de dicho éster en la composición es de 10 a 70 %.

Tal composición se puede aplicar con una almohadilla de algodón suave o bastoncillo de algodón, o un lápiz, es decir, sin raspar la piel de las verrugas y sin la necesidad de pinchar las verrugas antes de la aplicación. El raspado de la piel de las verrugas y/o el pinchazo de las verrugas puede estar asociado con el dolor y, por tanto, se debería evitar. Evitar el raspado y/o el pinchazo puede mejorar la adherencia del paciente.

El lactato de etilo, también conocido como éster etílico de ácido láctico, se encuentra de manera natural, y tiene un olor agradable. El lactato de etilo puede estar producido a partir de fuentes biológicas, por ejemplo, por fermentación. El lactato de etilo puede estar o bien en forma levo (S) o dextro (R) o una mezcla de las dos. El lactato de etilo industrialmente producido puede consistir en una mezcla racémica de las formas levo y dextro.

Según una realización, el lactato de etilo usado en la presente invención es una mezcla racémica.

Según otra realización, el lactato de etilo usado en la presente invención es etil(-)-L-lactato, o más del 50 % del lactato de etilo es etil(-)-L-lactato. Se puede obtener usando lactato de etilo derivado de fuentes naturales. Según una realización preferida el lactato de etilo es etilS(-)-2-hidroxi propanoato. Preferiblemente se obtiene por fermentación de azúcar.

Las composiciones para su uso según la presente invención preferiblemente comprenden lactato de etilo. Según una realización se contempla que este ingrediente puede estar parcialmente o completamente sustituido con al menos un éster alquílico C1-C4 de ácido láctico, ácido málico, ácido tartárico, ácido cítrico o una mezcla de cualquiera de

- 5 estos. El inventor de la presente invención especula que estos ésteres alquílicos pueden tener efecto antiviral y/o propiedades potenciadoras del transporte adecuado. Entre los C1-C4 de relevancia para la presente invención se pueden mencionar ésteres metílicos, etílicos, n-propílicos, isopropílicos, n-butílicos, sec-butílicos, isobutílicos y terc-butílicos. Si es adecuado, cualquiera o todos los grupos carboxi se pueden esterificar. Los ésteres monoalquílicos, dialquílicos y/o trialquílicos pueden ser adecuados. Los ésteres preferidos son los ésteres etílicos, más preferidos son los ésteres isopropílicos. Además del lactato de etilo, compuestos preferidos adicionales son malato de dietilo, malato de diisopropilo, tartrato de monoetilo, tartrato de dietilo, citrato de monoetilo y citrato de trietilo.
- 10 Según una realización se contempla además que el lactato de etilo puede estar parcialmente o completamente sustituido con otros ingredientes con propiedades similares, tales como ácido láctico, preferiblemente L-lactato, ácido málico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido acético, ácido glicólico, ácido propiónico, ácido 3-hidroxiopropanoico, ácido malónico, ácido butírico, ácido hidroxibutírico, 1-propanol, 2-propanol, propionaldehído, acroleína o lactato de sodio, o una mezcla de cualquiera de estos.
- 15 Se ha identificado un rango de tipos de verrugas, que varían en forma y sitio afectado, así como el tipo de virus del papiloma humano implicado. Estos incluyen, pero no se limitan a: verruga común (*Verruca vulgaris*), verruga plana (*Verruca plana*), verruga filiforme o digitiforme, verruga plantar (*Verruca Pedis*), verruga en mosaico, verruga genital (verruga venérea *Condyloma acuminatum*, *Verruca acuminata*) y verruga periungueal.
- 20 Según una realización, la invención se refiere a una composición para su uso según la invención, en donde las verrugas se seleccionan del grupo que consiste en verruga común (*Verruca vulgaris*), verruga plana (*Verruca plana*), verruga filiforme o digitiforme, verruga plantar (*Verruca Pedis*), verruga en mosaico, verruga genital (verruga venérea, *Condyloma acuminatum*, *Verruca acuminata*) y verruga periungueal.
- Según una realización de la invención las verrugas son verrugas comunes.
- Según una realización de la invención las verrugas son verrugas plantares o planas.
- Según una realización de la invención las verrugas son verrugas filiformes o digitiformes.
- 25 Según una realización de la invención las verrugas están causadas por el virus del papiloma humano (VPH), tal como el genotipo de VPH que causa verrugas seleccionadas del grupo que consiste en *Verruca vulgaris*, *Verruca plantaris*, *Verruca plana* y *Condyloma acuminatum*.
- 30 Según una realización de la invención las verrugas están causadas por el virus del papiloma humano (VPH), tal como un tipo de VPH seleccionado del grupo que consiste en los tipos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 16, 18, 26, 27, 28, 29, 31, 32, 33, 35, 39, 40, 42, 43, 44, 45, 49, 51, 52, 53, 54, 56, 57, 58, 59, 61, 63, 66, 68, 72, 73, 81, 82 y 89.
- Según una realización de la invención, la composición se puede aplicar directamente sobre las verrugas sin pinchar las verrugas o raspando la piel de las verrugas.
- Según una realización de la invención, la composición se puede aplicar con un lápiz blando o almohadilla.
- 35 Según una realización de la invención la cantidad total (p/p) de ácido fórmico en la composición es de 2 a 90 %, más preferido 3 a 85 %, preferiblemente 5 a 80 %, más preferido 10 a 70 %, preferiblemente 20 a 60 %, más preferido 30 a 50 %, preferiblemente 35 a 40 %.
- Según una realización de la invención la cantidad total (p/p) de ácido fórmico en la composición es de 60 a 90 %, más preferido 70 a 90 %, preferiblemente 80 a 85 %. Tal composición es particularmente preferida para su uso sobre verrugas duras. La aplicación semanal es particularmente preferida para dicha composición.
- 40 Según una realización de la invención la composición se puede usar sobre la palma de la mano y la planta del pie.
- Según una realización de la invención las verrugas se seleccionan del grupo que consiste en verruga común (*Verruca vulgaris*), verruga plantar (*Verruca Pedis*), y verruga en mosaico.
- 45 Alternativamente, según una realización de la invención la cantidad total (p/p) de ácido fórmico en la composición es de 10 a 60 %, más preferido 15 a 50 %, preferiblemente 20 a 40 %, más preferido 30 a 35 %. Menor porcentaje de ácido fórmico mejora el olor de la composición y tiende a incrementar la adherencia del paciente. Esta composición es particularmente preferida para su uso sobre verrugas blandas. La aplicación diaria es particularmente preferida para esta composición.
- Según una realización de la invención la composición se puede usar sobre otros sitios distintos de la palma de la mano y la planta del pie.
- 50 Según una realización de la invención la composición se puede usar sobre la parte de atrás del pie, el dorso de la mano, la cara, cuello, muñecas, rodillas o genitales.

- Según una realización de la invención las verrugas se seleccionan del grupo que consiste en verruga plana (*Verruca plana*), verruga filiforme o digitiforme, verruga genital (verruga venérea, *Condyloma acuminatum*, *Verruca acuminata*) y verruga periungueal.
- 5 Según una realización de la invención la cantidad total (p/p) de éster alquílico, tal como lactato de etilo, en la composición es de 10 a 70 %, preferiblemente 15 a 65 %, más preferiblemente 20 a 60 %, más preferido 30 a 50 %, preferiblemente 35 a 40 %.
- Según una realización de la invención la cantidad total (p/p) de dicho éster alquílico C1-C4, tal como lactato de etilo, en la composición es de 65 a 70 %.
- 10 Según una realización de la invención la cantidad total (p/p) de dicho éster alquílico C1-C4, tal como lactato de etilo, en la composición es de 10 a 30 %, preferiblemente 15 a 20 %.
- Según una realización de la invención la composición comprende ácido láctico, preferiblemente en donde la cantidad total (p/p) de ácido láctico en la composición es de 2 a 90 %, más preferido 3 a 85 %, preferiblemente 5 a 80 %, más preferido 10 a 70 %, preferiblemente 15 a 65 %, más preferiblemente 20 a 60 %, más preferido 30 a 50 %, preferiblemente 35 a 40 %.
- 15 Según una realización de la invención, la cantidad combinada total de ácido fórmico y éster alquílico C1-C4, tal como acetato de etilo, en la composición es de al menos 60 %, más preferido al menos 70 %, preferiblemente al menos 80 %, más preferido al menos 90 %, preferiblemente al menos 95 %, más preferiblemente al menos 97 %, más preferido al menos 98 %, preferiblemente al menos 99 %, más preferido 100 % (p/p).
- 20 Según una realización adicional de la presente invención, se pueden incluir vehículos farmacéuticamente aceptables, tales como agua, aceite, glicerol, alcohol o mezclas de los mismos, en una composición según la invención, por ejemplo, para conseguir un efecto de reblandecimiento adicional sobre y alrededor de las verrugas.
- Según una realización, una composición para su uso según la invención puede comprender principios activos o excipientes adicionales. Los ejemplos comprenden, pero no se limitan a, *Callitris intratropica*, *Lavandula angustifolia*, *Melaleuca alternifolia*, aceite de limón y mezclas de cualquiera de estos. El experto en la técnica está familiarizado con excipientes farmacéuticamente aceptables adicionales que se pueden combinar con la presente invención.
- 25 Según una realización, una composición para su uso según la invención se puede producir básicamente libre de agua y/o etanol.
- Según una realización, la invención se refiere a una composición para su uso en un método para el tratamiento tópico de verrugas que comprende ácido fórmico como principio activo, y menos del 15 %, preferiblemente menos del 10 %, más preferido menos del 5 %, preferiblemente menos del 3 %, más preferido básicamente no agua y/o alcohol tal como etanol.
- 30 Según una realización, la invención se refiere a una composición para su uso en un método para tratamiento tópico de verrugas que comprende ácido fórmico como principio activo, tal como una composición según la invención, y que comprende además al menos un colorante, por ejemplo, un tinte o un pigmento, tal como caroteno. Esta realización puede facilitar la correcta aplicación sobre las verrugas, y evitar la aplicación sobre el tejido y la piel circundante. Particularmente preferido es un colorante con un color discreto, o un color, que desaparece de las verrugas después de la aplicación. Esto puede mejorar la adherencia del paciente.
- 35 Según una realización, una composición para su uso según la invención puede estar en forma de una emulsión, crema, pasta, pomada, loción, suspensión, gel, rociador, y/o junto con vehículos tópicos adecuados para el tratamiento.
- 40 Según una realización, una composición para su uso según la invención puede ser para uso humano o para uso veterinario.
- Según una realización de la invención, la composición puede comprender ácido fórmico y al menos un éster alquílico C1-C4 de ácido láctico, ácido málico, ácido tartárico, ácido cítrico o una mezcla de cualquiera de estos, preferiblemente lactato de etilo; preferiblemente para el tratamiento de verrugas.
- 45 Según una realización, la invención se refiere al uso de ácido fórmico y al menos un éster alquílico C1-C4 de ácido láctico, para la fabricación de una composición para el tratamiento tópico de verrugas, en donde la cantidad total (p/p) de dicho éster en la composición es de 10 a 70 %.
- Todas la proporciones y porcentajes están en peso/peso a menos que se mencione lo contrario.
- 50 Todas las referencias citadas están incorporadas como referencia.
- Los ejemplos acompañantes se proporcionan para explicar más que limitar la presente invención. Para el experto en la técnica estará claro que los aspectos, las realizaciones y las reivindicaciones de la presente invención se pueden

combinar.

Ejemplos

Ejemplo I

Se compararon tres composiciones diferentes mediante la aplicación tópica sobre verrugas en sujetos humanos.

5 Se preparó una primera composición (A) mezclando ácido fórmico al 30 % con lactato de etilo al 70 % (p/p).

Se preparó una segunda composición (B) mezclando ácido fórmico al 85 % con lactato de etilo al 15 % (p/p).

La tercera composición (C) era GSK Duofilm, indicada por comprender ácido salicílico al 16,7 % y ácido láctico al 16,7 %. Se dividieron 90 pacientes con verrugas en tres grupos de 30 pacientes. Los grupos recibieron tratamiento como sigue:

10 Grupo I: Composición (A). La composición se aplicó una vez al día durante un máximo de 12 semanas o hasta que se eliminaron las verrugas.

Grupo II: Composición (B). La composición se aplicó una vez a la semana durante un máximo de 12 semanas o hasta que se eliminaron las verrugas.

15 Grupo III: Composición (C). La composición se aplicó una vez al día durante un máximo de 12 semanas o hasta que se eliminaron las verrugas.

| | | | |
|--|---------|----------|-----------|
| Número de pacientes | Grupo I | Grupo II | Grupo III |
| Retirados | 6 | 7 | 8 |
| Reducidas | 3 | 1 | 2 |
| Fracasos | 3 | 2 | 5 |
| Resueltas | 18 | 20 | 15 |
| Total | 30 | 30 | 30 |
| Pacientes | Grupo I | Grupo II | Grupo III |
| Retirados | 20 % | 23 % | 27 % |
| Entre los pacientes no retirados | Grupo I | Grupo II | Grupo III |
| Reducidas | 13 % | 4 % | 9 % |
| Entre los pacientes no retirados | Grupo I | Grupo II | Grupo III |
| Fracasos | 13 % | 9 % | 23 % |
| Resueltos | 75 % | 87 % | 68 % |
| Número de verrugas | Grupo I | Grupo II | Grupo III |
| Resolución | 50 % | 90 % | 45 % |
| "Retirados" se refiere a los pacientes que no completaron el estudio, es decir, dejaron de aparecer hasta la finalización del estudio. | | | |

20 En general, mayor concentración de ácido fórmico conducía a mayor eficacia. Sin embargo, las quejas también estaban creciendo debido al dolor tras la aplicación de las composiciones con mayor contenido de ácido fórmico. Se encontró que la composición (A) era especialmente adecuada para tratar verrugas en otros sitios distintos de los pies y las manos, tales como otros sitios distintos de la palma de la mano y la planta del pie, mientras que la composición (B) era especialmente adecuada para tratar verrugas en los pies y las manos, particularmente en la palma de la mano y la planta del pie. De las tres composiciones ensayadas, la composición (C) conducía a la mayor tasa de abandonos, la mayor tasa de fracasos entre los pacientes, y al menor porcentaje de verrugas resueltas.

Ejemplo de comparación I

Se aplicó una mezcla que comprendía ácido fórmico al 85 % y agua al 15 % sobre las verrugas, usando una técnica de pinchazo.

- 5 Los resultados al usar esta técnica de pinchazo eran comparables al efecto obtenido usando la segunda mezcla (B) según la invención. Sin embargo, el uso de la segunda mezcla (B) no necesitaba el uso de una técnica de pinchazo, ya que la segunda composición (B) se aplicaba directamente sobre las verrugas.

Ejemplo de comparación II

Se aplicó una mezcla que comprendía ácido fórmico al 85 % y agua al 15 % sobre la piel de un macho humano. La mezcla era de olor desagradable y dolorosa tras la aplicación.

- 10 Composiciones contempladas de la invención

Se han producido o se contemplan las composiciones de la Tabla I. Las composiciones se pueden fabricar mezclando los ingredientes a temperatura ambiente.

Las composiciones se pueden aplicar sobre una verruga como una gota, con un bastoncillo de algodón o con un lápiz que comprende la composición.

15

Tabla I

| N.º de Composición | Acido fórmico | Lactato de etilo | Acido láctico | Acete de lavanda | Acete de <i>Callitris intratropica</i> | Acete de <i>Melaleuca alternifolia</i> | Agua | Glicerol | Total |
|--------------------|---------------|------------------|---------------|------------------|--|--|------|----------|-------|
| 1 | 85 % | 15 % | | | | | | | 100 % |
| 2 | 33 % | 56 % | 10 % | 1 % | | | | | 100 % |
| 3 | 3 % | 87 % | 10 % | | | | | | 100 % |
| 4 | 10 % | 80 % | 10 % | | | | | | 100 % |
| 5 | 50 % | 30 % | 20 % | | | | | | 100 % |
| 6 | 50 % | 15 % | 30 % | 1 % | 1 % | 1 % | 1 % | 1 % | 100 % |
| 7 | 20 % | 70 % | 10 % | | | | | | 100 % |
| 8 | 40 % | 35 % | 20 % | 4 % | | | | 1 % | 100 % |
| 9 | 35 % | 40 % | 5 % | 10 % | 1 % | 4 % | | 5 % | 100 % |
| 10 | 60 % | 20 % | 5 % | | | | 10 % | 5 % | 100 % |
| 11 | 20 % | 30 % | 10 % | 15 % | | | 10 % | 15 % | 100 % |
| 12 | 80 % | 15 % | | 3 % | | | | 2 % | 100 % |
| 13 | 75 % | 5 % | 15 % | | 5 % | | | | 100 % |
| 14 | 70 % | 25 % | | 2 % | | 2 % | | 1 % | 100 % |
| 15 | 30 % | 25 % | 40 % | | | | | 5 % | 100 % |
| 16 | 45 % | 15 % | 40 % | | | | | | 100 % |
| 17 | 10 % | 90 % | | | | | | | 100 % |
| 18 | 15 % | 80 % | 5 % | | | | | | 100 % |
| 19 | 35 % | 50 % | 10 % | | | | 5 % | | 100 % |
| 20 | 30 % | 15 % | 50 % | 1 % | 1 % | 1 % | 1 % | 1 % | 100 % |
| 21 | 40 % | 50 % | 10 % | | | | | | 100 % |

Tabla I (continuación)

| N.º de Composición | Ácido fórmico | Lactato de etilo | Ácido láctico | Aceite de lavanda | Aceite de <i>Callitris intratropica</i> | Aceite de <i>Melaleuca alternifolia</i> | Agua | Glicerol | Total |
|--------------------|---------------|------------------|---------------|-------------------|---|---|------|----------|-------|
| 22 | 25 % | 50 % | 25 % | | | | | | 100 % |
| 23 | 14 % | 70 % | 10 % | 1 % | | | | 5 % | 100 % |
| 24 | 35 % | 65 % | | | | | | | 100 % |
| 25 | 30 % | 70 % | | | | | | | 100 % |

Medida del ángulo de contacto

Las medidas del ángulo de contacto de las mezclas de a) ácido fórmico y agua; y b) ácido fórmico y lactato de etilo se llevaron a cabo según el siguiente protocolo:

- 1) Un cubreobjetos limpiado con metanol se lavó con H₂O y se secó con N₂.
- 5 2) Las mezclas líquidas se mezclaron sobre una tabla de rotación durante 10 min.
- 3) Usando 2 cubreobjetos para cada comparación, se añadieron tres gotas de cada una de las muestras sobre cada uno de los dos cubreobjetos.

10 Cada solución (mezcla) se midió sobre dos superficies distintas (3 gotas sobre cada superficie). A partir de los estudios del ángulo de contacto se observó una diferencia significativa entre las muestras. Los resultados se proporcionan en la Tabla II de a continuación.

Tabla II

| Ángulos de contacto medidos promedio de las mezclas | +agua hasta 100 % (p/p) | +acetato de etilo hasta 100 % (p/p) |
|---|-------------------------|-------------------------------------|
| Ácido fórmico al 35 % | 31 | 16 |
| Ácido fórmico al 85 % | 18 | 10 |

Conclusiones

15 Los experimentos preliminares indican que las composiciones seleccionadas según la invención pueden en casos favorables erradicar completamente una verruga tratada en 2 a 3 días tras la administración tópica diaria. Otros casos pueden requerir mayor tiempo, tal como 1, 2 o 3 semanas. Se ha alcanzado éxito particular con las verrugas falciformes en la cara de un paciente. Por el contrario, la mezcla del Ejemplo de Comparación II requirió varias semanas, y como promedio aproximadamente un mes, antes de que las verrugas se eliminaran de las manos y los pies de los pacientes. Se informó de no éxito con la eliminación de verrugas en la cara de un paciente con la mezcla del Ejemplo de comparación. Además, algunos sujetos se han quejado de dolor tras la aplicación del Ejemplo de Comparación II, por ejemplo, si se aplicaba esta mezcla sobre la piel.

20 Concentraciones menores de ácido fórmico tienden a eliminar el olor y el dolor asociado con la aplicación de una mezcla de verruga que comprende ácido fórmico. Previamente, ha sido de opinión general que el ácido fórmico debería estar presente en una alta concentración, tal como aproximadamente 85 %, para ser eficaz contra las verrugas. La presente invención parece permitir que el tratamiento de verrugas use concentraciones menores de ácido fórmico. Las concentraciones menores permiten aplicación más frecuente, tal como diariamente, de la composición, y por tanto la concentración de los principios activos *in situ* puede mantenerse aproximadamente constante en comparación con la situación en donde una composición se aplica semanalmente. La alta concentración de ácido fórmico está asociada con la desventaja del dolor y la creación de heridas tras la aplicación accidental sobre la piel circundante de una verruga. Por tanto, alta concentración de ácido fórmico normalmente requiere intervalos más largos entre la aplicación, ya que la piel necesita tiempo para reconstituirse entre tratamientos.

25 Además, no parecía necesario pretratamiento con agua caliente o raspado de la piel dura. Además, ya que el olor no era repulsivo al contrario que el Ejemplo de Comparación, una composición de la presente invención se podría aplicar fácilmente a la cara, brazos, piernas y cuerpo del paciente con buena adherencia. Una composición según la invención se podría aplicar a otras partes de la piel, tales como las manos y los pies de los pacientes, con similar buena adherencia.

REIVINDICACIONES

1. Composición que comprende ácido fórmico y al menos un éster alquílico C1-C4 de ácido láctico, para su uso en un método para tratamiento tópico de verrugas en donde la cantidad total (p/p) de dicho éster en la composición es de 10 a 70 %.
- 5 2. Composición para su uso según la reivindicación 1, en donde dicho al menos un éster alquílico C1-C4 es lactato de etilo.
3. Composición para su uso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, para la aplicación directamente sobre las verrugas sin pinchazo de las verrugas o raspado de la piel de las verrugas.
- 10 4. Composición para su uso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde la cantidad total (p/p) de ácido fórmico en la composición es de 1 a 90 %, más preferido 3 a 85 %, preferiblemente 5 a 80 %, más preferido 10 a 70 %, preferiblemente 15 a 65 %, más preferiblemente 20 a 60 %, más preferido 25 a 50 %, preferiblemente 30 a 40 %, más preferido 30 a 35 %.
5. Composición para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde la cantidad total (p/p) del ácido fórmico en la composición es de 60 a 90 %, más preferido 70 a 90 %, preferiblemente 80 a 85 %.
- 15 6. Composición para su uso según la reivindicación 5, en donde dicha composición es para su uso sobre verrugas duras.
7. Composición para su uso según la reivindicación 5 o 6, en donde dicha composición es para su uso sobre la palma de la mano o la planta del pie.
- 20 8. Composición para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde la cantidad total (p/p) de ácido fórmico en la composición es de 10 a 60 %, más preferido 15 a 50 %, preferiblemente 20 a 40 %, más preferido 30 a 35 %.
9. Composición para su uso según la reivindicación 8, para su uso sobre verrugas blandas.
10. Composición para su uso según la reivindicación 8 o 9, para su uso sobre otros sitios distintos de la palma de la mano o la planta del pie.
- 25 11. Composición para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 8 a 10, para su uso sobre la parte de atrás de los pies, el dorso de la mano, la cara, cuello, muñecas, rodillas o genitales.
12. Composición para su uso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que comprende aproximadamente 30 % de ácido fórmico y aproximadamente 70 % de lactato de etilo.
- 30 13. Composición para su uso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que comprende aproximadamente 85 % de ácido fórmico y aproximadamente 15 % de acetato de etilo.
14. Lápiz para la administración tópica, que comprende una composición para su uso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes.
- 35 15. El uso de ácido fórmico y al menos un éster alquílico C1-C4 de ácido láctico para la fabricación de una composición para el tratamiento tópico de verrugas, en donde la cantidad total (p/p) de dicho éster en la composición es de 10 a 70 %.