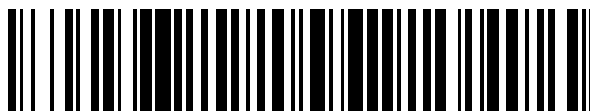


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 718 848**

51 Int. Cl.:

**A61K 47/36** (2006.01)

**A61K 9/00** (2006.01)

**A61K 8/49** (2006.01)

**A61Q 3/02** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **20.12.2011 PCT/FR2011/053070**

87 Fecha y número de publicación internacional: **27.06.2013 WO13093216**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.12.2011 E 11818946 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.03.2019 EP 2793946**

54 Título: **Composición tópica filmógena y su uso para tratar o prevenir la onicofagia**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**04.07.2019**

73 Titular/es:  
**URGO RECHERCHE INNOVATION ET  
DÉVELOPPEMENT (100.0%)  
42, rue de Longvic  
21300 Chenove, FR**

72 Inventor/es:  
**BOUVIER, CLAIRE**

74 Agente/Representante:  
**VEIGA SERRANO, Mikel**

Observaciones :

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

ES 2 718 848 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 tópica filmógena y su uso para tratar o prevenir la onicofagia

### 5 **Sector de la técnica**

La presente invención tiene como objeto una composición tópica filmógena que comprende al menos benzoato de denatonio y un quitosano, derivado de quitosano, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, así como su uso para tratar o prevenir la onicofagia.

10

### **Estado de la técnica**

Onicofagia es el término médico que designa el hábito que presentan ciertas personas de morderse las uñas. Particularmente frecuente durante la infancia y la adolescencia, se encuentra sin embargo en todos los tramos de edad.

15

Se pueden distinguir dos tipos de onicofagia, ligera o severa, de acuerdo con la intensidad de los desgastes causados a las uñas, a los dedos y a los dientes.

20

La onicofagia ligera consiste en morderse las uñas solamente. Con respecto a la onicofagia severa, ésta se caracteriza por sangrados, heridas, y lesiones que pueden conducir a infecciones repetidas.

La onicofagia es un comportamiento inconsciente que se inicia a menudo en la infancia y tiene tendencia a dejarse de forma espontánea.

25

Los estudios han presentado que los factores de estrés, ansiedad, soledad, o aburrimiento representan causas recurrentes de la onicofagia.

30

Es corriente prevenir la onicofagia mediante la aplicación sobre las uñas de composiciones filmógenas que presentan un sabor particularmente amargo. El benzoato de denatonio es un compuesto bien conocido y normalmente usado por su sabor amargo pronunciado en las composiciones de esmalte de uñas desarrolladas para tratar o prevenir la onicofagia.

35

El benzoato de denatonio presenta el inconveniente de no conferir un buen comportamiento a lo largo del tiempo del amargor. De hecho, a partir de las 12 horas, el sabor amargo se atenúa de forma significativa y la aplicación de la composición para el tratamiento de las uñas, en la mayoría de los casos, se debe renovar regularmente para una buena eficacia.

40

Por lo tanto existe una necesidad de una composición filmógena de tratamiento o prevención de la onicofagia, que presente un amargor duradero, especialmente más de 12 horas, o incluso más de 24 horas.

### **Objeto de la invención**

45

La solicitante ha mostrado, de manera sorprendente, que era posible mejorar el comportamiento a lo largo del tiempo Del amargor concedido por el benzoato de denatonio mediante su formulación en asociación con un quitosano, derivado de quitosano, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

50

Por lo tanto, la invención tiene como objeto, de acuerdo con un primer aspecto, una composición tópica filmógena que comprende, en un medio farmacéuticamente aceptable, al menos benzoato de denatonio y un quitosano, derivado de quitosano, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, de acuerdo con la reivindicación 1.

Por « composición tópica » en el sentido de la presente solicitud, se hace referencia a una forma de administración de una composición sobre una región determinada del cuerpo.

55

De acuerdo con la invención, la composición tópica puede ser una solución, una crema, una pomada, un ungüento, un gel, una loción, una espuma o un esmalte, y de preferencia un esmalte de uñas. La invención también se refiere al uso de una composición de ese tipo para tratar o prevenir la onicofagia.

60

Por supuesto, la composición de acuerdo con la invención no trata, estrictamente hablando, ninguna, una enfermedad cualquiera para el origen de la onicofagia, pero previene la manía desarrollada por ciertos sujetos de morderse las uñas y se interesa únicamente por el tratamiento de este síntoma de la onicofagia. Como resultado el uso de la composición de acuerdo con la invención para tratar o prevenir la onicofagia no es terapéutico.

65

### **Descripción detallada de la invención**

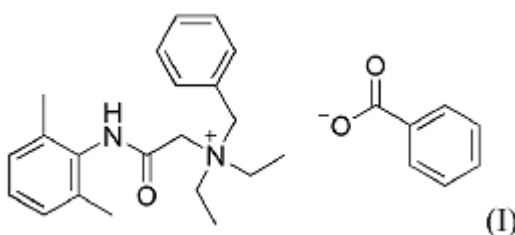
#### **Benzoato de denatonio**

La composición filmógena de acuerdo con la invención comprende al menos benzoato de denatonio.

5 El benzoato de denatonio es una sal benzoica de denatonio con un sabor muy amargo. Comúnmente se usa como agente desnaturalizante, agente repulsivo, agente de aversión o para dar amargor.

10 A partir de 1960, el benzoato de denatonio, con la marca Bitrex®, se autoriza en Estados Unidos y en el Reino Unido en los perfumes, la perfumería, los cosméticos y otros usos industriales. Después, se reconoce como un agente desnaturalizante y agente de aversión en más de 40 países. En 1993, se autoriza en Europa como agente desnaturalizante del alcohol para evitar el consumo de alcoholes tóxicos tales como metanol dietilenglicol.

El benzoato de denatonio es una sala artificial que comprende un anión (el benzoato) asociado a un catión (un amonio cuaternario) y presenta la siguiente fórmula (I):



15 El denatonio se puede asociar con otros aniones distintos al benzoato en forma de sal tales como el ion sacarinato para formar el sacarinato de denatonio o el ion cloruro para formar el cloruro de denatonio, pero su forma farmacéuticamente aceptable más amarga sigue siendo la sal benzoica.

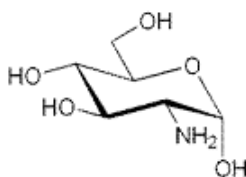
20 En el contexto de la presente invención, el benzoato de denatonio usado puede ser por ejemplo el producto Bitrex®, comercializado por la compañía Macfarlan Smith.

25 El benzoato de denatonio está presente en la composición filmógena en un contenido suficiente como para proporcionar un sabor amargo a la composición, en un contenido que varía de un 0,001 a un 15 % en peso, con respecto al peso total de la composición, de preferencia de un 0,05 a un 10 % en peso, y más preferentemente de un 0,5 a un 6 % en peso.

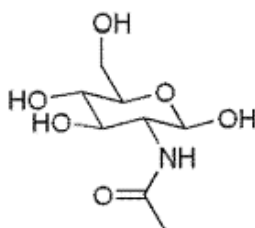
### 30 Quitosano o derivado de quitosano

La composición filmógena de acuerdo con la invención comprende, además, al menos un quitosano, derivado de quitosano, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

35 El quitosano es un polisacárido compuesto por la distribución aleatoria de D-glucosamina unida en  $\beta$ -(1-4) (unidad desacetilada):



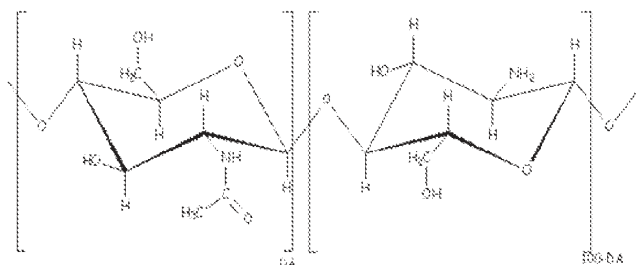
40 y de N-acetil-D-glucosamina (unidad acetilada):



45 Se produce por desacetilación química (en medio alcalino) o enzimático de la quitina, componente del exoesqueleto de los artrópodos (crustáceos) o del endoesqueleto de los cefalópodos (calamares...) o incluso de la pared de los hongos.

Esta materia prima se desmineraliza mediante tratamiento con ácido clorhídrico, a continuación se retira proteína en presencia de sosa o de potasa y por último se decolora gracias a un agente oxidante.

5 El quitosano presenta por lo tanto la siguiente estructura:



10 El grado de acetilación (DA) es el porcentaje de unidades acetiladas con respecto al número de unidades totales, se puede determinar mediante espectrometría de infrarrojos con transformada de Fourier (IR-TF) o mediante una titulación con una base fuerte.

15 La diferencia entre quitosano y quitina corresponde a un grado de acetilación de un 50 %: por debajo, el compuesto se denomina quitosano, por arriba, quitina.

El grado de acetilación (DA) se distingue del grado de desacetilación (DD), uno siendo el inverso del otro. Por lo tanto, un quitosano que tiene un grado de desacetilación de un 85 %, tiene un 15 % de grupos acetilo y un 85 % de grupos amino en sus cadenas.

20 Los derivados de quitosano se eligen en particular entre los hidroxialquilquitosanos y los carboxialquilquitosanos, de preferencia solubles en agua, y que presentan en particular un peso molecular superior a 5 000 g/mol, y de preferencia comprendido entre 10 000 y 50 000 g/mol. De acuerdo con un modo particularmente preferente de realización, el derivado de quitosano es el hidroxipropilquitosano.

25 En efecto, la solicitante ha observado que el contenido a lo largo del tiempo del amargor proporcionado por el benzoato de denatonio se mejorará de forma particular cuando éste se asocia con el hidroxipropilquitosano.

30 En particular, el derivado de quitosano, y de preferencia el hidroxipropilquitosano, está presente en la composición filmógena en un contenido que varía de un 0,01 a un 10 % en peso, con respecto al peso total de la composición, de preferencia de un 0,1 a un 3 % en peso, y más preferentemente de un 0,5 a un 1 % en peso.

35 De acuerdo con un modo de realización particular de la invención, el benzoato de denatonio y el derivado de quitosano, de preferencia el hidroxipropilquitosano, están presentes en la composición filmógena de acuerdo con la invención en una proporción ponderal de benzoato de denatonio:hidroxipropilquitosano que varía de 1:10000 a 1500:1, de preferencia de 12:1 a 2:1.

**Medio farmacéuticamente aceptable**

40 La composición de acuerdo con la invención comprende un medio farmacéuticamente aceptable que comprende al menos agua y/o un disolvente orgánico.

Por medio farmacéuticamente aceptable, se hace referencia, en el sentido de la presente solicitud, a un medio compatible con los materiales queratínicos, en particular la piel y las faneras.

45 El agua puede estar presente, por ejemplo, en la composición de acuerdo con la invención en un contenido que varía de un 0,1 a un 30 % en peso, con respecto al peso total de la composición, de preferencia de un 5 a un 20 % en peso.

50 El disolvente orgánico se puede elegir en particular entre:

- cetonas líquidas a temperatura ambiente, tales como metiletilcetona, metilisobutilcetona, diisobutilcetona, isoforona, ciclohexanona, acetona;

- 55 - alcoholes, diferentes a los dioles vecinales que se han descrito anteriormente, líquidos a temperatura ambiente, tales como etanol, isopropanol, alcohol diacetona, 2-butoxietanol, ciclohexanol;

- éteres de propilenglicol líquidos a temperatura ambiente, tales como monometiléter de propilenglicol, acetato de monometil éter de propilenglicol, mono n-butil éter de dipropilenglicol;
- 5 - éteres cíclicos tales como  $\gamma$ -butirolactona;
- ésteres de cadena corta (que tienen de 3 a 8 átomos de carbono en total) tales como acetato de etilo, acetato de butilo, acetato de metilo, acetato de propilo, acetato de isopropilo, acetato de isopentilo, acetato de metoxipropilo, lactato de butilo;
- 10 - éteres tales como dietiléter, dimetiléter o diclorodietiléter;
- alcanos líquidos a temperatura ambiente, tales como decano, heptano, dodecano, ciclohexano;
- 15 - alquil sulfóxidos tales como dimetilsulfóxido;
- aldehídos líquidos a temperatura ambiente, tales como benzaldehído, acetaldehído;
- 3-etoxipropionato de etilo;
- 20 - carbonatos tales como carbonato de propileno, carbonato de dimetilo,
- acetales tales como metilal;
- y sus mezclas.
- 25 De acuerdo con un modo de realización preferente, el disolvente orgánico se elige entre:
- alcoholes, diferentes a los dioles vecinales que se han descrito anteriormente, líquidos a temperatura ambiente, tales como etanol, isopropanol, alcohol diacetona, 2-butoxietanol, ciclohexanol, y de preferencia etanol,
- 30 - ésteres de cadena corta (que tienen de 3 a 8 átomos de carbono en total) tales como acetato de etilo, acetato de butilo, acetato de metilo, acetato de propilo, acetato de isopropilo, acetato de isopentilo, acetato de metoxipropilo, lactato de butilo, y de preferencia acetato de etilo,
- 35 y sus mezclas.
- De acuerdo con un modo más preferente de realización, el disolvente orgánico usado en las composiciones de acuerdo con la invención está constituido por una mezcla de etanol y de acetato de etilo.
- 40 El disolvente orgánico puede representar de un 40 a un 98 % en peso, de preferencia de un 60 a un 95 % en peso, y más preferentemente de un 70 a un 90 % en peso, con respecto al peso total de la composición.
- De acuerdo con un modo particularmente preferente de realización, el medio farmacéuticamente aceptable usado en las composiciones de acuerdo con la invención está constituido por una mezcla de agua, etanol y acetato de etilo.
- 45 **Polímero filmógeno**
- La composición comprende, de forma ventajosa, al menos un polímero filmógeno distinto al quitosano o derivado de quitosano que se ha descrito anteriormente.
- 50 De acuerdo con la presente invención, por "polímero filmógeno", se hace referencia a un polímero adecuado para formar por sí solo o en presencia de un agente auxiliar de formación de película, una película continua y adherentes sobre un soporte, en particular sobre la piel o las faneras.
- 55 Entre los polímeros filmógenos que se pueden usar en la composición de la presente invención, se pueden citar los polímeros sintéticos, de tipo radicalario o de tipo policondensado, los polímeros de origen natural y sus mezclas.
- El polímero filmógeno se puede elegir en particular entre los polímeros celulósicos tales como nitrocelulosa, acetato de celulosa, acetobutirato de celulosa, acetopropionato de celulosa, etilcelulosa, o también incluso poliuretanos, polímeros acrílicos, polímeros vinílicos, polivinilbutirales, resinas alquídicas, resinas obtenidas a partir de los productos de condensación de aldehído tales como las resinas de arilsulfonamidas formaldehído tales como la resina de tolueno sulfonamida formaldehído, las resinas de aril-sulfonamida epoxi o incluso las resinas de etil tosilamida, el copolímero de PoliVinilMetil éter y de Anhídrido Maleico (PVM/MA).
- 60 Como polímero filmógeno, en particular se puede usar la nitrocelulosa RS 1/8 sec; RS [1/4] sec.; [1/2] sec.; RS 5 sec.; RS 15 sec.; RS 35 sec.; RS 75 sec.; RS 150 sec.; AS [1/4] sec.; AS [1/2] sec.; SS [1/4] sec.; SS [1/2] sec.; SS 5

sec., en particular comercializaba por la compañía HERCULES, o la nitrocelulosa DHL 120/170 IPA comercializaba por la compañía NOBEL; las resinas de tolueno sulfonamida formaldehído "Ketjentflex MS80" de la compañía AKZO o "Santolite MHP", "Santolite MS 80" de la compañía FACONNIER o "RESIMPOL 80" de la compañía PAN AMERICANA, la resina alquídica "BECKOSOL ODE 230-70-E" de la compañía DAINIPPON, la resina acrílica "ACRYLOID B66" de la compañía ROHM & HAAS, la resina de poliuretano "TRIXENE PR 4127" de la compañía BAXENDEN.

De acuerdo con un modo de realización preferente de la presente solicitud, el polímero filmógeno usado en la composición es la etilcelulosa, en particular la comercializada por la compañía Herculès con la denominación comercial EC-N100 Pharm.

El polímero filmógeno puede estar presente en la composición de acuerdo con la invención en un contenido de materias secas que varía de un 0,1 % a un 15 % en peso, de preferencia que varía de un 1 % a un 10 % en peso, con respecto al peso total de la composición.

#### **Agente auxiliar de formación de película**

Para mejorar las propiedades filmógenas de la composición, de forma ventajosa se puede añadir un agente auxiliar de formación de película.

El agente auxiliar de formación de película es, bien evidentemente, diferente al disolvente orgánico presente en el medio farmacéuticamente aceptable.

Un agente auxiliar de formación de película de ese tipo se puede elegir entre todos los compuestos conocidos por el experto en la materia, como siendo susceptibles de completar la función buscada, y en particular se elige entre los agentes plastificantes y los agentes de coalescencia del o de los polímero(s) filmógeno(s).

Por lo tanto, la composición puede comprender, además, al menos un agente plastificante y/o un agente de coalescencia. En particular, se pueden mencionar, solos o en mezcla, los agentes plastificantes y los agentes de coalescencia habituales, tales como:

- alcoholes grasos tales como octildodecanol, 2-butiloctanol, 2-hexil decanol, 2-undecilpentadecanol, alcohol oleico;
- glicoles y sus derivados, tales como glicerina, dietilenglicol etiléter, dietilenglicol metiléter, dietilenglicol butiléter o incluso dietilenglicol hexiléter, etilenglicol etiléter, etilenglicol butiléter, etilenglicol hexiléter;
- ácidos grasos tales como ácido oleico, ácido linoleico, ácido linolénico;
- ésteres de glicol tales como triacetina (o triacetato de glicerilo);
- derivados de propilenglicol y en particular propilenglicol feniléter, diacetato de propilenglicol, dipropilenglicol etiléter, tripropilenglicol metiléter, propilenglicol butiléter;
- ésteres de ácidos, en particular carboxílicos, tales como citratos, ftalatos, adipatos, carbonatos, tartratos, fosfatos, sebacatos y en particular ésteres de ácido monocarboxílico tales como isononanoato de isononilo, erucato de oleílo o neopentanoato de octil-2-docecilo;
- derivados oxietilenados, tales como los aceites oxietilenados, en particular los aceites vegetales, tales como aceite de sésamo aceite de ricino, aceite de almendra, aceite de canola, aceite de avellana, aceite de pistacho, aceite de linaza, aceite de borraja, aceite de cáñamo, aceite de yoyoba, aceite de girasol, aceite de germen de trigo, aceite de maíz y/o de germen de maíz, aceite de cacahuete, aceite de aguacate, aceite de cártamo, aceite de colza, aceite de oliva, aceite de argán, aceite de girasol, aceite de pepita de uva, aceite de soja, aceite de nuez, aceite de semilla de calabaza, aceite de palma, aceite de coco, aceite de copra, y sus mezclas. El aceite también puede ser un derivado de uno de los aceites vegetales que se han mencionado anteriormente. Se puede tratar de aceite hidrogenado o no, peroxidado o no.

y sus mezclas.

De acuerdo con un modo de realización preferente, el agente auxiliar de formación de película se elige entre los derivados oxietilenados, tales como los aceites oxietilenados, en particular los aceites vegetales, tales como el aceite de ricino.

De acuerdo con un modo de realización más preferente, el agente auxiliar de formación de película es el aceite de ricino.

Por ejemplo con el contenido de agente auxiliar de formación de película puede variar de un 0,01 % a un 10 % en peso, y en particular de un 0,5 % a un 5 % en peso, con respecto al peso total de la composición.

### Aditivos

5 La composición de acuerdo con la invención puede comprender uno o varios aditivos farmacéuticamente aceptables, tales como por ejemplo perfumes con aromas, colorantes, pigmentos, agentes matificantes, agentes reológicos, conservantes, vitaminas, aceites esenciales y agentes activos, en particular elegidos entre agentes antibacterianos, antisépticos, antivirales, agentes antifúngicos, analgésicos, antiinflamatorios, agentes que favorecen la cicatrización, agentes hidratantes, agentes despigmentantes, agentes queratolíticos, agentes activos reestructurantes, anestésicos y filtros solares.

En particular, los agentes activos que se pueden introducir en la composición de acuerdo con la invención se pueden elegir entre:

- 15
- agentes antibacterianos tales como Polimixina B, penicilinas (Amoxicilina), ácido clavulánico, tetraciclinas, Minociclina, clorotetraciclina, aminoglucósidos, Amikacina, Gentamicina, Neomicina, plata y sus sales (Sulfadiazina de plata), probióticos;
- 20
- antisépticos tales como mercurioliolato de sodio, eosina, clorhexidina, borato de fenilmercurio, agua oxigenada, licor de Dakin, triclosán, biguanida, hexamidina, timol, Lugol, Povidona yodada, Merbromina, Cloruro de Benzalconio y de Bencetonio, etanol, isopropanol;
- 25
- antivirales tales como Aciclovir, Famciclovir, Ritonavir;
- 30
- antifúngicos tales como polienos, Nistatina, Anfotericina B, Natamicina, imidazoles (Miconazol, Ketoconazol, Clotrimazol, Econazol, Bifonazol, Butoconazol, Fenticonazol, Isoconazol, Oxiconazol, Sertaconazol, Sulconazol, Tiabendazol, Tioconazol), triazoles (Fluconazol, Itraconazol, Ravuconazol, Posaconazol, Voriconazol), alilaminas, Terbinafina, Amorolfina, Naftifina, Butenafina;
- 35
- Flucitosina (antimetabolito), Griseofulvina, Caspofungina, Micafungina;
  - analgésicos tales como Paracetamol, Codeína, Dextropropoxifeno, Tramadol, Morfina y sus derivados, Corticoides y derivados;
- 40
- antiinflamatorios tales como Glucocorticoides, antiinflamatorios no esteroideos, Aspirinas, Ibuprofeno, Ketoprofeno, Flurbiprofeno, Diclofenaco, Aceclofenaco, Ketorolac, Meloxicam, Piroxicam, Tenoxicam, Naproxeno, Indometacina, Naproxinod, Nimesulida, Celecoxib, Etoricoxib, Parecoxib, Rofecoxib, Valdecoxib, Fenilbutazona, ácido niflúmico, ácido mefenámico;
- 45
- agentes activos que favorecen de la curación tales como Retinol, Vitamina A, Vitamina E, N-acetilhidroxiprolina, extractos de *Centella Asiatica*, papaína, siliconas, aceites esenciales de tomillo, niaouli, romero y de salvia, ácido hialurónico, oligosacáridos polisulfatados sintéticos que tienen de 1 a 4 unidades de osas, tales como sal de potasio de la sacarosa octasulfatada, sal de plata de la sacarosa octasulfatada o el sucralfato, la Alantoína;
- 50
- agentes hidratantes tales como ácido hialurónico, urea, glicerol, ácidos grasos, moduladores de acuaporinas, aceites vegetales, ciertos azúcares, incluyendo sorbitol, mantequillas y ceras;
- 55
- agentes despigmentantes tales el ácido kójico (Ácido Kójico SL® - Quimasso (Sino Lion)), Arbutina (Olevatin® - Quimasso (Sino Lion)), la mezcla de palmitoilpropil de sodio y extracto de nenúfar blanco (Sepicalm® - Seppic), undecilenoil fenilalanina (Sepiwhite® - Seppic), extracto de regaliz obtenido por fermentación de *Aspergillus* y etoxidiglicol (Gatuline Whitening® - Gattefossé), ácido octadecenodioico (ODA White® - Sederma), alfa-arbutina (Alpha-arbutin®, SACI-CFPA (Pentapharm)), extracto acuoso de hojas de *Arctophylos Uva Ursi* (Melfade-J® - SACI-CFPA (Pentapharm)), la mezcla de plantas compleja Gigawhite® (SACI-CFPA (Alpaflo)), diacetil boldina (Lumiskin® - Sederma), extracto de mandarina de Japón (Melaslow® - Sederma), la mezcla de extracto de limón enriquecida con ácido cítrico y extracto de pepino (Uninontan®U-34 - Unipex), la mezcla de extracto de *Rumex occidentalis* y de vitamina C (Tyrostat® 11 - Unipex), oligopéptidos (Mélanostatine 5® - Unipex), dipalmitato kójico (KAD-15® - Quimasso (Sino Lion)), el complejo de origen natural Vegewhite® de LCW, extractos de germen de trigo (Clariskin® II - Silab), triacetato de etildiamina (EDTA);
- 60
- agentes queratolíticos tales como ácido salicílico, salicilato de cinc, ácido ascórbico, ácidos alfa hidroxilados (ácido glicólico, láctico, málico, cítrico, tartárico), los extractos de Arce plateado, de Guindo, de Tamarindo, urea, el retinoide tópico Kératoline® (Sederma), proteasas obtenidas por fermentación de *Bacillus Subtilis*, el producto Linked-Papain® (SACI-CFPA), papaína (enzima proteolítica del fruto de la papaya);
- 65
- agentes activos reestructurantes (por ejemplo reestructurantes de las faneras) tales como derivados de sílice,

vitamina E, camomila, calcio, extracto de cola de caballo Lipester de seda;

- anestésicos tales como benzocaína, lidocaína, dibucaína, clorhidrato de pramoxina, bupivacaína, mepivacaína, prilocaína, etidocaína;

- filtros solares, tales como filtros químicos (Oxibenzona, Sulisobenzona, Dioxibenzona, Tinosorb S®, Avobenzona, p-metoxicinamato de 2-etoxietilo, Uvinul® A+, Mexoril® XL, Metoxicinamato u octinoxato de octilo, Salicilato u octisalato de octilo, octil triazona o Uvinul® T 150, salicilato de metilo, meradimato, enzacameno, MBBT o Tinosorb® M, cianofenilcinamato de octilo o Parsol® 340, Ácido para-aminobenzoico, Ensulizol, Parsol® SLX o Polisiloxano-15 o Benciliden malonato polisiloxano, salicilato de trietanolamina o salicilato de trolamina, Mexoryl® SX o ácido tereftaliliden dicanfosulfónico) y los filtros minerales (óxidos de Cinc, dióxido de titanio, caolín, Ichtyol)

y sus mezclas.

De acuerdo con un modo de realización preferente, la composición de acuerdo con la invención comprende al menos un agente activo reestructurante y en particular vitamina E (tocoferol) o acetato de vitamina E (acetato de tocoferol).

## 20 **Uso de la composición**

De acuerdo con un modo de realización particular, la invención tiene como objeto el uso no terapéutico de la composición tal como se ha definido anteriormente para tratar o prevenir la onicofagia.

- 25 La composición de acuerdo con la invención presenta una tolerancia funcional excelente cuando se aplica a sujetos durante un periodo de tiempo prolongado, y permite mejorar el aspecto general de las uñas y reforzarlas. Las uñas de ese modo son menos quebradizas y menos estriadas.

- 30 La invención también tiene como objeto, de acuerdo con otro aspecto, el uso de quitosano, derivado de quitosano, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, y de preferencia el uso de hidroxipropilquitosano para mejorar la presencia a lo largo del tiempo del amargor proporcionado por una composición filmógena que comprende benzoato de denatonio.

- 35 La composición de acuerdo con la invención por lo tanto presenta un sabor amargo durante al menos 12 h, y de preferencia al menos 24 h después de su aplicación.

La presente invención se ilustra con más detalles en los ejemplos no limitantes que se describen a continuación.

## 40 **Ejemplo**

Se preparó una composición filmógena de esmalte de uñas de acuerdo con la invención (Composición 1) que comprende los siguientes componentes:

Composición 1	% en peso
Etilcelulosa	3,0
Acetato de etilo	10,0
Etanol absoluto	63,5
Bitrex (benzoato de denatonio)	4,0
mayo su inicial aceite de ricino	1,0
Acetato de tocoferol	0,5
Hidroxipropilquitosano	0,8
Agua destilada	17,2

- 45 La composición se preparó mezclando etanol, agua destilada es hidroxipropilquitosano.

Después de 5 minutos, el acetato de etilo y el Bitrex® se incorporaron en la mezcla.



Una vez que el conjunto de los componentes se solubiliza, se añaden el aceite de ricino y el acetato de tocoferol, y a continuación la etilcelulosa.

5 El conjunto de estas etapas se desarrollan con agitador de hélice hasta una disolución completa de los componentes.

Se preparó una composición filmógena comparativa (Composición comparativa 2) análoga a la composición 1 sin hidroxipropil quitosano (balance realizado con respecto a etanol).

10 A partir de las 12 h después de la aplicación sobre las uñas, se observó que el sabor amargo de la composición comparativa 2 se atenuaba ligeramente, mientras que el amargor de la composición 1 de acuerdo con la invención todavía estaba muy presente después de 24 h.

**Consumidores del ensayo:**

15 20 personas que presentan uñas sanas, pero mordidas, se seleccionaron para someter a ensayo la composición de acuerdo con la invención y se inició el protocolo.

20 Una vez al día, cada persona se aplica el esmalte de acuerdo con la invención por la mañana después de la ducha durante 28 días.

La población estudiada estaba compuesta por 4 hombres y 16 mujeres con una edad media de 42 años ( $\pm$  15 años) comprendida entre 18 y 66 años.

25 Tolerancia:

Después de 28 días de uso del producto, el dermatólogo no reveló ningún signo de intolerancia cutánea y la tolerancia funcional fue excelente.

30 Eficacia:

El esmalte fue considerado eficaz por:

- 35 - 95 % de los sujetos para impedir morderse las uñas,
- 90 % con respecto a mejorar el aspecto general de las uñas,
- 80 % con respecto al fortalecimiento de las uñas,
- 40 - 75 % con respecto a las uñas menos frágiles,
- 45 % con respecto a las uñas menos estriadas.

45 Además, un 100 % de los sujetos consideraron que el esmalte presentaba un tiempo de secado rápido (menos de 2 minutos), que tenía un uso fácil y discreto.

Un 95 % de los sujetos consideraron que el olor del esmalte una de secuela neutro.

Permanencia del amargor a lo largo del tiempo:

50 Un 95 % de los sujetos consideró que el amargor permanecía durante 12 h y un 85 % durante 24 h.

## REIVINDICACIONES

1. Esmalte de uñas filmógeno que comprende, en un medio farmacéuticamente aceptable, al menos benzoato de denatonio y un quitosano, derivado de quitosano, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos;
- 5 dicho quitosano, derivado de quitosano, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos estando presente en la composición filmógena en un contenido que varía de un 0,01 a un 10 % en peso, con respecto al peso total de la composición de esmalte de uñas, y
- 10 dicho benzoato de denatonio estando presente en la composición filmógena en un contenido que varía de un 0,001 a un 15 % en peso, con respecto al peso total de la composición de esmalte de uñas.
2. Esmalte de uñas de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado por que** el derivado de quitosano se elige entre los hidroxialquilquitosanos y los carboxialquilquitosanos.
3. Esmalte de uñas de acuerdo con una de las reivindicaciones precedentes, **caracterizado por que** el derivado de quitosano es soluble en agua, y presenta un peso molecular superior a 5 000 g/mol, y de preferencia comprendido entre 10 000 y 50 000 g/mol.
4. Esmalte de uñas de acuerdo con una de las reivindicaciones precedentes, **caracterizado por que** el derivado de quitosano es el hidroxipropilquitosano.
- 20 5. Esmalte de uñas de acuerdo con una de las reivindicaciones precedentes, **caracterizado por que** el derivado de quitosano, y en particular el hidroxipropilquitosano, está presente en la composición filmógena en un contenido que varía de un 0,1 a un 3 % en peso, con respecto al peso total de la composición de esmalte de uñas, más preferentemente de un 0,5 a un 1 % en peso.
- 25 6. Esmalte de uñas de acuerdo con una de las reivindicaciones precedentes, **caracterizado por que** el benzoato de denatonio está presente en la composición filmógena en un contenido que varía de un 0,05 a un 10 % en peso, con respecto al peso total de la composición de esmalte de uñas, más preferentemente de un 0,5 a un 6 % en peso.
- 30 7. Esmalte de uñas de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, **caracterizado por que** el benzoato de denatonio y el derivado de quitosano, de preferencia el hidroxipropilquitosano, están presentes en el esmalte de uñas filmógeno de acuerdo con la invención en una proporción ponderal de benzoato de denatonio:hidroxipropilquitosano que varía de 1:10000 a 1500:1, de preferencia de 12:1 a 2:1.
- 35 8. Esmalte de uñas de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, **caracterizado por que** el medio farmacéuticamente aceptable comprende al menos agua y/o un disolvente orgánico elegido entre:
- alcoholes líquidos a temperatura ambiente, tales como etanol, isopropanol, alcohol diacetona, 2-butoxietanol, ciclohexanol, y de preferencia etanol,
  - 40 - ésteres de cadena corta (que tienen de 3 a 8 átomos de carbono en total) tales como acetato de etilo, acetato de butilo, acetato de metilo, acetato de propilo, acetato de isopropilo, acetato de isopentilo, acetato de metoxipropilo, lactato de butilo, y de preferencia acetato de etilo,
- 45 y sus mezclas.
9. Esmalte de uñas de acuerdo con la reivindicación 8, **caracterizado por que** el alcohol se elige entre los monoalcoholes, por ejemplo etanol, glicoles, por ejemplo caprilil glicol, y sus mezclas.
10. Esmalte de uñas de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 8 o 9, **caracterizado por que** el disolvente orgánico está constituido por una mezcla de etanol y de acetato de etilo.
- 50 11. Esmalte de uñas de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, **caracterizado por que** el medio farmacéuticamente aceptable está constituido por una mezcla de agua, etanol y acetato de etilo.
- 55 12. Esmalte de uñas de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, **caracterizado por que** comprende un polímero filmógeno, de preferencia etilcelulosa.
13. Esmalte de uñas de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, **caracterizado por que** comprende un agente auxiliar de formación de película elegido entre derivados oxietilenados, tales como aceites oxietilenados, en particular aceites vegetales, tales como aceite de ricino.
- 60 14. Esmalte de uñas de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, **caracterizado por que** comprende un ingrediente elegido entre agentes antibacterianos, antisépticos, antivirales, agentes antifúngicos, analgésicos, antiinflamatorios, agentes que favorecen la cicatrización, agentes hidratantes, agentes despigmentantes, agentes queratolíticos, agentes reestructurantes, anestésicos, filtros solares y sus mezclas, y de preferencia un agente activo reestructurante, en particular vitamina E (tocoferol) o acetato de vitamina E (acetato de
- 65

tocoferol).

15. Uso no terapéutico de un esmalte de uñas filmógeno de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, para tratar o prevenir la onicofagia.