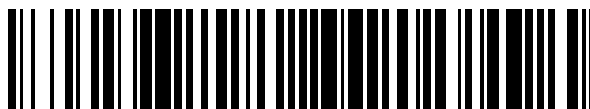


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 732 892**

51 Int. Cl.:

A61K 31/19	(2006.01) A61K 47/18	(2007.01)
A61K 31/194	(2006.01) A61K 47/20	(2006.01)
A61K 45/06	(2006.01) A61K 47/36	(2006.01)
A45D 29/04	(2006.01) A61K 9/00	(2006.01)
A45D 29/18	(2006.01) A61K 9/70	(2006.01)
A45D 34/06	(2006.01)	
A61M 35/00	(2006.01)	
A61P 17/00	(2006.01)	
A61P 31/10	(2006.01)	
A61K 47/10	(2007.01)	

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **25.02.2011** **PCT/GB2011/050379**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **01.09.2011** **WO11104562**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.02.2011** **E 11706319 (8)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.04.2019** **EP 2538938**

54 Título: **Composición de tratamiento de hongos en las uñas**

30 Prioridad:

26.02.2010 GB 201003336

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

26.11.2019

73 Titular/es:

LRC PRODUCTS LIMITED (100.0%)
103-105 Bath Road
Slough, Berkshire SL1 3UH, GB

72 Inventor/es:

JOHNSON, NEIL

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 732 892 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 de tratamiento de hongos en las uñas

La presente invención se refiere en general a afecciones fúngicas y su tratamiento, y en particular a una composición para uso en el tratamiento de tales afecciones, en particular afecciones en uñas de manos y pies.

- 5 Se estima que aproximadamente del 2% al 13% de la población de Europa y América del Norte está afectada de hongos en las uñas (u onicomycosis), y la prevalencia aumenta con la edad. La afección surge debido a la invasión del lecho ungueal por especies de dermatofitos (un grupo de tres tipos de hongos que comúnmente causan enfermedades de la piel en animales y humanos), normalmente el *Trichophyton rubrum* o *Trichophyton mentagrophytes*, y se manifiesta como parches descoloridos amarillos, marrones o blancos en la uña que provienen de la parte inferior de la uña. Dependiendo del sitio de la invasión por dermatofitos, se observan varios patrones diferentes de onicomycosis. El patrón más común surge de la invasión de los márgenes distales o laterales de las uñas (onicomycosis subungueal distolateral). Menos comúnmente, la superficie de la placa ungueal es invadida directamente, dando como resultado islas blancas (onicomycosis superficial blanca). Los síntomas secundarios incluyen engrosamientos y estrías en la placa ungueal. La onicomycosis es una afección degenerativa y, si no se trata, los dermatofitos invasores se propagan de forma proximal a través de la placa y el lecho ungueal, lo que lleva a la ruptura y al eventual desprendimiento de la placa ungueal.

- Mientras que la onicomycosis está clasificada por muchos como una afección médica, la principal preocupación de los pacientes es el impacto cosmético negativo de la dolencia. Muchos pacientes sienten vergüenza por el aspecto visual de sus uñas de manos o pies y desean recuperar el aspecto normal de las uñas. La mayoría de los productos de tratamiento de hongos en las uñas actúan sobre la causa raíz de la afección, es decir, los dermatofitos, en un intento por lograr una cura micológica. Sin embargo, los resultados de estos tratamientos son, de hecho, los beneficios cosméticos de que la placa ungueal vuelva a tener una apariencia normal, a diferencia del tratamiento real permanente, efectivo de la infección.

- Actualmente, hay varias opciones disponibles para pacientes que padecen de hongos en las uñas para ayudar a mejorar la apariencia de sus uñas de pies y de manos. Estas, en términos generales, se pueden clasificar en tres grupos: medicación sistémica oral, medicamentos tópicos y dispositivos médicos. Todas estas opciones tienen desventajas potenciales para el uso. Con respecto a la medicación sistémica oral, los hongos en las uñas se tratan utilizando antifúngicos sistémicos tal como la terbinafina, itraconazol o griseofulvina, que se toman por vía oral y se absorben en el sistema circulatorio, hasta alcanzar el lecho ungueal y la placa ungueal. La ruta del tratamiento puede tener poca eficacia y, por lo tanto, el tratamiento se debe continuar durante un período de tiempo considerable; en algunos casos, también puede conducir a efectos secundarios graves, tal como daño hepático.

- Los medicamentos o fármacos tópicos se venden sin receta y, normalmente, se proporcionan en un barniz o laca de uñas que forma una película impermeable sobre la placa ungueal. Con el tiempo, el fármaco se difunde desde el barniz o laca, hacia la placa ungueal y luego hacia el lecho ungueal, donde mata a los dermatofitos por acción farmacológica directa sobre ellos. Por ejemplo, el documento WO 2007/147052 y el documento de EE.UU. 2005/181999 describen composiciones tópicas para el tratamiento de la infección por hongos en las uñas, cuyas composiciones comprenden agentes biológicamente activos. Los agentes biológicamente activos pueden ser agentes antifúngicos, agentes antibacterianos, agentes antiinflamatorios o agentes antivirales.

- El documento WO 2004/010952 describe métodos y composiciones para el tratamiento de afecciones patológicas de la dermis y estructuras dérmicas de animales y humanos. En particular, el documento WO 2004/010952 describe el uso de vehículos de administración tópica, incluidos los hidrogeles, que incorporan agentes activos tal como los ácidos orgánicos, para el tratamiento de afecciones dérmicas.

- El tiempo de tratamiento es normalmente de seis meses para las uñas de las manos y de nueve a doce meses para las uñas de los pies, pero esta forma de tratamiento tiene tasas de curación bajas, siendo las tasas reportadas, por ejemplo, aproximadamente el 8,5% para un tratamiento que contiene ciclopirox y aproximadamente el 46% para un tratamiento que contiene amorolfina. Algunos de los tratamientos requieren la eliminación completa de la uña antes de la aplicación del barniz o laca.

- El documento de EE.UU. 2004/096410 describe una composición tópica alternativa para el tratamiento de la infección por hongos en las uñas, cuya composición comprende un material de matriz que incorpora uno o más agentes activos con humedad y uno o más humectantes. El material de la matriz se aplica a una uña durante el tratamiento cortando la matriz al tamaño aproximado de la uña, colocando la matriz en la uña y asegurándola a la uña.

- Un número de los tratamientos requieren que el lecho ungueal sea desbridado antes de la aplicación del barniz o laca. Por ejemplo, el tratamiento ClearZal® BAC, que contiene el 0,1% p/p de cloruro de benzalconio proporciona una lima de uñas para desbridar la uña antes de la aplicación del líquido. Mientras que este desbridamiento puede aumentar la eficacia, la reutilización de la lima favorecerá la propagación de la infección a otras uñas (u otras personas) a través de la transferencia o esporas de la uña infectada a una uña no infectada o recientemente curada.

Los desarrollos más recientes se han centrado en lo que se denomina "dispositivos médicos", es decir, dispositivos que, cuando se aplican al cuerpo humano, tienen un efecto físico o mecánico en lugar de un efecto bioquímico o farmacéutico. Se reivindica que los dispositivos médicos funcionan a través de la formación de una película sobre la superficie de la uña y la penetración de un entorno inhóspito hasta la fuente de la infección debajo de la uña.

5 Hay poca evidencia clínica de que alguno de estos dispositivos funcione, y dado que la mayoría de los dispositivos médicos para uñas fungicidas disponibles no tienen medios para desbridar la capa más alta de la placa ungueal (capa dorsal), la penetración del entorno inhóspito y, por consiguiente, un tratamiento efectivo, será extremadamente limitado. Si bien, los medios de desbridamiento (limas de uñas) pueden estar disponibles por separado, no hay incentivos para evitar o minimizar el uso cruzado de las limas de uñas para evitar la contaminación cruzada.

10 Hemos apreciado que existe una necesidad de un tratamiento de hongos en las uñas que incorpore un medio para: proteger la uña de una exposición adicional a los dermatofitos; proporcionar un entorno inhóspito para los dermatofitos, potenciar la penetración del entorno inhóspito hasta donde se requiera; y a través del cual los medios reducen o eliminan el riesgo de propagación de la infección a otras uñas.

Habiendo apreciado lo anterior, ahora hemos ideado una manera de satisfacer las necesidades anteriores.

15 Según un aspecto de la invención, se proporciona una composición de tratamiento de hongos, especialmente una composición de tratamiento de hongos en las uñas como se define en las reivindicaciones, que comprende una fuente de protones. Preferiblemente la composición es un líquido. Se entenderá que el término "composición de tratamiento de hongos en las uñas" implica que, además de una fuente de protones, la composición incluye otros componentes adecuados donde sea necesario para el correcto funcionamiento de la composición.

20 La composición de la presente invención consiste esencialmente en una fuente de protones, un humectante, un agente formador de película, un agente potenciador de la penetración, al menos un disolvente y, opcionalmente, al menos un componente adicional seleccionado del grupo que consiste en uno o más acondicionadores de uñas, conservantes, inhibidores de UV, pigmentos, colorantes y perfumes, como se define en las reivindicaciones.

25 Según otro aspecto de la invención, se proporciona un procedimiento para la preparación de una composición de tratamiento de hongos en las uñas según la invención, procedimiento que comprende proporcionar una fuente de protones y mezclarla con los otros componentes adecuados para formar una composición de tratamiento de hongos en las uñas.

30 Los componentes adecuados incluyen un humectante, un agente formador de película, un agente potenciador de la penetración, al menos un disolvente y componentes adicionales opcionales seleccionados del grupo que consiste en uno o más acondicionadores de uñas, conservantes, inhibidores de UV, pigmentos, colorantes y perfumes.

35 Una composición según la presente invención es preferiblemente una composición tópica. Según otro aspecto más de la invención, se proporciona un procedimiento para la preparación de una composición de tratamiento de hongos en las uñas según la invención, procedimiento que comprende mezclar una fuente de protones, un humectante, un agente formador de película, un agente potenciador de la penetración y un disolvente para formar la composición de tratamiento de hongos en las uñas.

Según otro aspecto más de la invención, se proporciona una composición como se define en las reivindicaciones, para uso en el tratamiento de la infección fúngica, en particular la uña fúngica.

Según otro aspecto más de la invención, se proporciona una composición de tratamiento de la invención junto con un dispositivo de tratamiento de hongos en las uñas.

40 Según otro aspecto de la invención, se proporciona un kit, en particular un kit para el tratamiento de hongos en las uñas, que comprende un dispositivo de tratamiento de hongos en las uñas y una composición de tratamiento de hongos en las uñas de la invención.

45 La presente invención proporciona numerosas ventajas sobre los métodos y composiciones de la técnica anterior para tratar la infección por hongos en las uñas. La composición de la presente invención proporciona una composición tópica de tratamiento de hongos que no tiene los efectos secundarios o problemas conocidos en la técnica asociados con las composiciones de tratamiento fúngico sistémico. La invención también es una mejora en cuanto a las composiciones tópicas de la técnica anterior utilizadas en el tratamiento de hongos en las uñas. Se puede mostrar que la composición de la presente invención tiene un efecto farmacológico mejorado sobre otras composiciones tópicas de tratamiento de hongos en las uñas, tal como Loceryl®. La fuente de protones, que sirve como un ingrediente activo en la composición de la invención, proporciona una mejora sobre los agentes activos antifúngicos tópicos típicos conocidos de la técnica anterior, los cuales normalmente son compuestos orgánicos más complejos. Se sabe que los compuestos orgánicos complejos antifúngicos utilizados en la técnica anterior tienen ciertos efectos secundarios negativos. El uso de la composición de la invención proporciona la evitación de estos efectos secundarios. Además, la composición de la presente invención es más fácil de utilizar que la composición del documento de EE.UU. 55 2004/096410 ya que no incluye un material de matriz que necesita estar fijado a la uña.

La fuente de protones en la composición de tratamiento de hongos en las uñas de la presente invención es ácido cítrico. La fuente de protones proporciona adecuadamente que el pH de la composición de tratamiento de uñas esté en el intervalo desde 0 a 7, preferiblemente desde 2 a 6, más preferiblemente desde 3 a 5, y lo más preferiblemente desde 2 a 4. La fuente de protones está presente en la composición de tratamiento de hongos en las uñas en una cantidad desde 5 a 15% en peso de la composición del fluido de tratamiento.

En realizaciones preferidas de la presente invención, la composición de tratamiento de uñas comprende glicerina como humectante en forma de material higroscópico. El humectante está presente en una cantidad desde 15 a 40% en peso de la composición del fluido de tratamiento de hongos en las uñas. Se cree que el humectante higroscópico absorbe agua de la atmósfera e hidrata la placa ungueal para crear un gradiente de difusión de humedad entre la placa ungueal y el lecho ungueal, para facilitar la difusión de los componentes solubles en agua de la composición de tratamiento al lecho ungueal. También se cree que el humectante potencia el efecto de un agente queratolítico si está presente en la composición a medida que se descompone y ablanda la placa ungueal. Se piensa que los protones de la fuente de protones se difunden libremente a través de la placa ungueal a medida que se hidrata y se suaviza, viajan a lo largo del gradiente de difusión de humedad creado por el agua y la glicerina, de manera que los protones se acumulan en el lecho ungueal donde se localiza principalmente la infección.

La composición del fluido de tratamiento de hongos en las uñas comprende un agente formador de película que es la goma xantana. El agente formador de película está presente en una cantidad desde 0,1 a 1% en peso de la composición del fluido de tratamiento de hongos en las uñas.

La composición de tratamiento de hongos en las uñas comprende un agente potenciador de la penetración que es la urea. El agente potenciador de la penetración es un agente que ayuda a suavizar el entorno inhóspito que es la uña y ayuda a otros componentes de la composición de tratamiento de hongos en las uñas a penetrar a través del entorno inhóspito hacia el lecho ungueal. También se describen el ácido tioglicólico, el tioglicolato de sodio o el tioglicolato de potasio.

El potenciador de la penetración está presente en una cantidad desde 1 a 5% en peso de la composición del fluido de tratamiento de hongos en las uñas.

La composición de tratamiento de hongos en las uñas comprende un disolvente que es agua (p. ej., agua desionizada).

En diversas realizaciones de la presente invención, las composiciones de tratamiento de hongos en las uñas pueden comprender otros componentes adecuados, tales como los conocidos en la técnica de las composiciones de tratamiento de hongos en las uñas. Por ejemplo, en diversas realizaciones, la composición de tratamiento de hongos en las uñas puede comprender uno o más conservantes, inhibidores de UV, pigmentos, colorantes y perfumes.

Los conservantes adicionales preferidos pueden comprender benzoato de sodio, sorbato de sodio, ácido sórbico o ácido benzoico. Si está presente un conservante en la composición de tratamiento de hongos en las uñas, está presente en una cantidad desde 0,1 a 0,5% en peso de la composición de tratamiento de hongos en las uñas.

La composición del fluido de tratamiento de hongos en las uñas comprende un acondicionador de uñas que es pantenol y que está presente en una cantidad desde 0,1 a 1% en peso de la composición del fluido de tratamiento. Si un inhibidor de UV está presente en la composición de tratamiento de hongos en las uñas, está presente en una cantidad de 0,01 a 0,1% en peso de la composición del fluido de tratamiento de hongos.

Se pueden utilizar pigmentos, colorantes y perfumes en la composición de tratamiento de hongos en las uñas de la presente composición para mejorar el color y el aroma de la composición.

El tratamiento de hongos en las uñas de la presente invención comprende al menos un disolvente adicional seleccionado de alcohol isopropílico, etanol o acetona. El disolvente adicional está presente en una cantidad de 15 a 40%.

La composición de tratamiento de hongos en las uñas de la presente invención comprende ácido cítrico, agua, goma xantana, urea y glicerina.

En una realización preferida de la presente invención, las cantidades de los diferentes componentes están de acuerdo con la Tabla 1 a continuación.

Tabla 1

Función	% p/p
Potenciador de la penetración	1-5
Humectante	15-40

Función	% p/p
Agente formador de película	0,1-1,0
Ajustador de pH/fuente de protones	5-15
Conservante	0,01-0,5
Acondicionador de uñas	0,1-1
Inhibidor de UV	0,01-0,1
Disolvente	a 100

Una composición particularmente preferida se da en la Tabla 2 a continuación.

Tabla 2

Componente	Función	% p/p
Urea	Potenciador de la penetración	4,50
Glicerina	Humectante	20,00
Alcohol isopropílico	Disolvente	20,00
Goma xantana	Agente formador de película	0,3
Ácido cítrico	Ajustador de pH/fuente de protones	12,00
Benzonato de sodio	Conservante	0,2
Pantenol	Acondicionador de uñas	1,00
Tinogard HS *	Inhibidor de UV	0,05
Agua	Disolvente	41,95
* Tinogard® HS es benzotriazolil butilfenol sulfonato de sodio disponible de BASF, Alemania.		

- 5 Sin estar limitado por la teoría, cuando un agente formador de película está presente en las composiciones de la presente invención, se cree que el agente formador de película forma una película protectora sobre toda la superficie de la uña infectada. El agente formador de película también actúa como un depósito para los otros ingredientes de la composición. Cuando un agente potenciador de la penetración está presente en las composiciones de la presente invención, se cree que el agente potenciador de la penetración sirve para descomponer y desnaturalizar las moléculas de queratina que forman parte de la uña. De esta manera, descompone y suaviza el entorno inhóspito que es la uña y ayuda a otros componentes de la composición a penetrar en el entorno inhóspito. Cuando un humectante está presente en las composiciones de la presente invención, se cree que el humectante higroscópico absorbe agua de la atmósfera e hidrata la placa ungueal para crear un gradiente de difusión de humedad entre la placa ungueal y el lecho ungueal, para facilitar la difusión de los componentes solubles en agua de la composición de tratamiento al lecho ungueal. También se cree que el humectante potencia el efecto de un agente queratolítico si está presente en la composición a medida que se descompone y ablanda la placa ungueal. Se piensa que los protones de la fuente de protones se difunden libremente a través de la placa ungueal a medida que se hidrata y se suaviza, viajan a lo largo del gradiente de difusión de humedad creado por el agua y la glicerina, de manera que los protones se acumulan en el lecho ungueal donde se localiza principalmente la infección. Esto crea un entorno ligeramente ácido que los dermatofitos encuentran inhóspito. Se cree que en este entorno ligeramente ácido, los dermatofitos no pueden generar

componentes clave de la estructura celular que son esenciales para su supervivencia. Por consiguiente, se extinguen y la decoloración de la uña deja de crecer, es decir, la nueva uña que crece del lecho ungueal estará libre de infección fúngica, si estuviera presente.

5 El método de la presente invención comprende mezclar la fuente de protones con los otros componentes de la composición de tratamiento de hongos en las uñas como se describe en los párrafos precedentes, y en cualquiera de las cantidades que se describen en los párrafos precedentes. Los componentes se pueden mezclar, por ejemplo, utilizando métodos convencionales en la técnica. Los componentes se pueden mezclar en cualquier orden para formar la composición de tratamiento de uñas para fúngicas.

10 Preferiblemente, el método de la presente invención comprende mezclar la fuente de protones con un humectante y cualquiera de los componentes descritos en los párrafos precedentes para formar una composición de tratamiento de hongos en las uñas. Más preferiblemente, el método de la presente invención comprende mezclar una fuente de protones con un humectante, un agente potenciador de la penetración, un agente formador de película y un disolvente para formar la composición de tratamiento de hongos en las uñas de la presente invención.

15 Una composición para uso en el tratamiento de la infección fúngica es preferiblemente una composición según la invención.

20 Preferiblemente, la composición es una composición de tratamiento de hongos en las uñas, preferiblemente para uso tópico. La composición de tratamiento de hongos en las uñas se puede aplicar a cualquier parte de la uña de la mano o pie, dependiendo del sitio de la infección fúngica. Preferiblemente, la composición de tratamiento de hongos en las uñas se aplica a la capa superior de la placa ungueal. La composición de tratamiento de hongos en las uñas se puede utilizar para tratar cualquier forma de infección fúngica. Preferiblemente, la infección fúngica para tratamiento es una infección de la uña de la mano o pie, y más preferiblemente del lecho ungueal de la uña de la mano o pie. La infección fúngica puede ser una infección por cualquier tipo de hongo. Preferiblemente, la infección fúngica es una infección por dermatofitos, y lo más preferiblemente la infección es una infección por un hongo de la especie *Trichophyton rubrum* o *Trichophyton mentagrophytes*.

25 La composición de tratamiento de hongos en las uñas se puede aplicar a la uña de la mano o pie de cualquier manera. Preferiblemente, antes de aplicar la composición de tratamiento de hongos en las uñas a la uña de la mano o pie, se retira por desbridamiento la capa superior de la placa ungueal, después se aplica la composición de tratamiento de hongos en las uñas a la nueva capa superior de la placa ungueal. Sin estar limitado por la teoría, el procedimiento de desbridamiento está diseñado para reducir la anchura del entorno inhóspito. Esto está diseñado para potenciar la penetración de los componentes de la composición de tratamiento de hongos en las uñas a través del entorno inhóspito para que entren en contacto más fácilmente con el sitio de la infección en la placa ungueal.

30 Si se lleva a cabo, el desbridamiento se puede llevar a cabo por cualquier dispositivo adecuado. Preferiblemente, el desbridamiento se lleva a cabo mediante un dispositivo de tratamiento de hongos en las uñas. El dispositivo de tratamiento de hongos en las uñas para uso con la composición de tratamiento de hongos en las uñas puede ser cualquier dispositivo de tratamiento de hongos en las uñas conocido en la técnica, aunque preferiblemente el dispositivo es como se describe en nuestra solicitud de patente de Reino Unido en tramitación con la presente (nº 1003340.5).

35 Ya se lleve a cabo el desbridamiento de la uña de la mano/pie o no durante el tratamiento, se necesita aplicar la composición de tratamiento de hongos en las uñas a la uña de la mano/pie. La composición de tratamiento de hongos en las uñas para uso se puede aplicar por cualquier medio conocido en la técnica. Preferiblemente, la composición de tratamiento de hongos en las uñas se aplica utilizando un aplicador de fluido para el tratamiento de hongos en las uñas. Este puede ser cualquier aplicador adecuado o apropiado, pero es preferiblemente un pincel. Preferiblemente, la composición se aplica para formar una película continua sobre la uña.

40 La composición de tratamiento de hongos en las uñas de la presente invención se puede formular para tener un modo de acción diseñado para matar hongos de las uñas en un período de 1 semana a tres meses, más preferiblemente de 1 semana a 2 meses, incluso más preferiblemente de 2 semanas a 6 semanas y lo más preferiblemente en aproximadamente 28 días. La composición de tratamiento de hongos en las uñas se puede formular para llevar a cabo los efectos mencionados anteriormente mediante la preparación de cualquiera de las composiciones descritas en párrafos anteriores, mediante cualquiera de los métodos descritos en párrafos anteriores. En general, la formulación de la composición no difiere significativamente ya esté diseñada la composición para matar los hongos de las uñas en 1 semana o en 3 meses. El régimen de dosificación es el que difiere dependiendo del periodo de tiempo destinado para tratar la infección por hongos en las uñas. Con las composiciones de la presente invención se puede utilizar cualquier régimen de dosificación efectivo para deshacerse de la infección por hongos en las uñas. Preferiblemente, un tratamiento de uñas (siendo el tratamiento un desbridamiento de la capa superior de la placa ungueal, seguido de la aplicación de la composición) se lleva a cabo de tres veces al día a una vez cada dos semanas, más preferiblemente de dos veces al día a una vez a la semana y lo más preferiblemente una vez al día. Cuando se aplica a diario un tratamiento de uñas con la composición de la invención, la tasa de muerte de los hongos es en general de aproximadamente el 99% durante un periodo de tres semanas, con la eliminación completa de la infección fúngica que se produce en un período de 28 días. Cuando se aplica un tratamiento semanal, la tasa de muerte de los hongos

de las uñas durante un período de tres semanas es de aproximadamente 75 a 80%, con la eliminación completa de la infección fúngica que ocurre poco tiempo después.

- 5 Se cree que el tratamiento de hongos en las uñas detiene el metabolismo dermatofítico del tejido de la uña y puede prevenir la acumulación adicional de material descolorido de la uña con el tiempo. La composición de tratamiento de hongos en las uñas también puede proteger la uña de una nueva infección. El uso continuado de la composición de tratamiento de hongos en las uñas durante el tiempo de tratamiento puede permitir que la uña crezca y vuelva a tener una apariencia saludable, y la eliminación de los dermatofitos del sitio de la infección (desaparición de la infección).

Los siguientes ejemplos son ensayos llevados a cabo para demostrar los efectos farmacológicos de ciertas composiciones del fluido de tratamiento de hongos en las uñas según la invención.

- 10 Se ensayó la eficacia de cada composición de tratamiento de hongos en las uñas utilizando el modelo de prueba in vitro patentado de MedPharm Limited (Guildford, Reino Unido), que utiliza uñas humanas infectadas con *Trichophyton rubrum*. Se muestra una representación esquemática de las celdas de ensayo utilizadas en la Figura 1 y el esquema del ensayo es:
- 15 1. Se lavaron y se secaron recortes de uñas de grosor total, de aproximadamente 3mm×3mm de tamaño, y luego se montaron en la celda de ensayo.
2. Luego se infectaron en un lado utilizando *Trichophyton rubrum* y se incubaron durante 14 días.
3. Luego se añadieron los líquidos de ensayo [véase Tabla 3 para las formulaciones] a los recortes de uñas infectados en el lado opuesto al inoculado con *Trichophyton rubrum*.
4. El régimen de dosificación se muestra en la tabla a continuación, en la Tabla 4.
- 20 5. Al final del estudio, se dismantelaron las celdas y se analizaron los recortes de uñas para determinar la presencia de ATP (adenosina-5'-trifosfato).

Tabla 3: Formulaciones líquidas ensayadas para el tratamiento de hongos en las uñas (ejemplo de referencia)

Ingrediente	HAMN 007 % p/p	HAMN 008 % p/p	HAM 011 % p/p	HAMN 015 % p/p
Agua	a 100			
Goma xantana	0,3	0,3	0,3	0,3
Glicerina	20	20	20	20
Alcohol isopropílico	20	20	20	20
Pantenol	1,0	1,0	1,0	1,0
Ácido cítrico monohidratado	12	12	12	12
Benzonato de sodio	0,2	0,2	0,2	0,2
Urea	-	-	-	-
Acido tioglicólico	5,0	1,0	-	-
Tioglicolato de potasio	-	-	-	-
Tinogard HS	0,05	0,05	0,05	0,05

Tabla 4: Régimen de dosificación utilizado con la celda de ensayo de hongos en las uñas (ejemplo de referencia)

Elemento de ensayo	Formulación	Dosificación
1	HAMN 007	
2	HAMN 008	
3	HAMN 011	Dosificación diaria
4	HAMN 015	
5	Loceryl®	
1	HAMN 007	
2	HAMN 008	
3	HAMN 011	
4	HAMN 015	Dosificación semanal
5	Loceryl®	
Controles	Control infectado	
	Control no infectado	Sin dosificación

Los ensayos se llevaron a cabo contra controles infectados y no infectados, y contra un tratamiento comercial Loceryl® (Galderma (Reino Unido) Ltd) que está en forma de una laca no acuosa y contiene 5% p/v de amorolfina (un agente antifúngico) como principal activo.

Para la "dosis diaria", se limó cada recorte de uña utilizando una lima individual una vez a la semana (días 1, 8 y 15) y se aplicó la formulación del ensayo utilizando un pincel inmediatamente después de la limadura, asegurándose de que toda la superficie del recorte de uña estaba cubierta. Solo se aplicó una capa por aplicación. Luego se dejó secar cada recorte de uña durante cinco minutos para permitir que se formara la película y luego se incubó el recorte de uña. La dosificación se repitió una vez al día durante 21 días.

Para la "dosis semanal", se limó cada recorte de uña con una lima individual una vez a la semana (días 1, 8 y 15) y se aplicó la formulación de ensayo utilizando un pincel de uñas inmediatamente después de la limadura, asegurándose de que toda la superficie del recorte de uña estaba cubierta. Solo se aplicó una capa por aplicación. Luego se dejó secar cada recorte de uña durante cinco minutos para permitir que se formara la película y luego se incubó. La dosificación se repitió una vez a la semana durante 21 días (días 1, 8 y 15).

El ATP es un nucleótido producido por organismos vivos que se utiliza en las células como una coenzima y transporta energía química dentro de las células para el metabolismo. Su presencia es, por lo tanto, una indicación de organismos vivos y su nivel se puede utilizar para correlacionar el número de organismos viables presentes en una muestra. Se midió el nivel de ATP utilizando una técnica de luminiscencia sobre la base de que existe una correlación lineal entre el nivel de ATP y la luminiscencia. Con las muestras de ensayo, se comparó la luminiscencia a la del control infectado en términos de % recuperado.

La Figura 2 muestra los resultados del ensayo para las formulaciones de las composiciones de tratamiento de hongos en las uñas del ejemplo de referencia detalladas en la Tabla 3, ensayadas según los regímenes de dosificación detallados en la Tabla 4.

La Figura 2 muestra claramente que los cuatro líquidos de tratamiento de hongos en las uñas de la invención son mucho más efectivos contra los hongos en las uñas que el tratamiento con Loceryl® cuando se utilizan a diario. Cuando se aplican semanalmente, las composiciones de tratamiento de hongos en las uñas de la invención tienen una tasa de muerte de aproximadamente el 80% cuando se aplican semanalmente, y una tasa de muerte de aproximadamente el 99% cuando se aplican diariamente, cuando se aplican durante un período de tres semanas. En comparación, la tasa de muerte para Loceryl aplicada bajo el mismo régimen, varía de aproximadamente 75% a 80%.

Preferiblemente, el fluido de tratamiento de hongos en las uñas de la presente invención se utiliza para tratar la infección fúngica de la uña de la mano/pie junto con un dispositivo de tratamiento de hongos en las uñas.

El dispositivo de tratamiento de hongos en las uñas para uso con la composición de tratamiento de hongos en las uñas puede ser cualquier dispositivo de tratamiento de hongos en las uñas conocido en la técnica. En una realización preferida, el dispositivo de tratamiento de hongos en las uñas comprende limas de uñas desechables junto con la composición del fluido de tratamiento de hongos en las uñas. Si el dispositivo comprende limas de uñas, estas limas se cargan por resorte. Si el dispositivo comprende limas de uñas cargadas por resorte, éstas pueden estar comprendidas de cualquier manera en el dispositivo de tratamiento de hongos en las uñas. Preferiblemente, las limas de uñas cargadas por resorte están alojadas en el dispositivo de tratamiento de hongos en las uñas con un mecanismo dispensador unidireccional. El dispositivo de tratamiento de hongos en las uñas también puede comprender un aplicador. El aplicador se puede alojar en cualquier lugar dentro del dispositivo de tratamiento de hongos en las uñas. Preferiblemente, el aplicador se aloja en el dispositivo de tratamiento de uñas de fúngicas en un recipiente fijado al mecanismo dispensador. El dispositivo de tratamiento de hongos en las uñas comprende preferiblemente un recipiente para la contención de la composición de tratamiento de hongos en las uñas. El contenedor se puede fijar o alojar en el dispositivo de tratamiento de hongos en las uñas de/mediante cualquier manera. Preferiblemente, este recipiente para la contención de la composición de tratamiento de hongos en las uñas está fijado al mecanismo dispensador.

En una realización preferida del dispositivo de tratamiento de hongos en las uñas que comprende la composición de tratamiento de hongos en las uñas, el dispositivo de tratamiento de hongos en las uñas comprende limas de uñas desechables que se proporcionan en un mecanismo dispensador cargado por resorte que es unidireccional, lo que hace imposible para el usuario colocar de nuevo una lima contaminada en el mecanismo dispensador. Esto tiene la ventaja de educar al consumidor para que elimine la lima después del uso y, por lo tanto, no propagar la afección mediante la reutilización posterior de una lima que contiene hifas o esporas de dermatofitos.

Si el dispositivo comprende limas de uñas desechables, el número de limas de uñas desechables en el dispositivo es preferiblemente de 1 a 10, más preferiblemente de 2 a 7 y lo más preferiblemente 5. Las limas de uñas desechables se pueden recubrir con cualquier sustancia adecuada para cubrir las limas de uñas. El recubrimiento puede servir para ayudar a que la lima de uñas realice su función de remover la superficie superior de la placa ungueal. El recubrimiento también puede servir para que sea tóxico para cualquier hongo que viva en la placa ungueal. O el recubrimiento de la lima de uñas puede realizar ambas de esas funciones. En una realización preferible, las limas de uñas desechables están recubiertas con carborundo (carburo de silicio).

La composición de tratamiento de hongos en las uñas que está comprendida dentro del dispositivo de tratamiento de uñas por fúngicas puede comprender cualquiera de los componentes/agrupaciones de componentes descritos en los párrafos precedentes, y los diversos componentes pueden estar presentes en cualquiera de las cantidades descritas en los párrafos precedentes, en la composición del fluido de tratamiento de hongos en las uñas para uso junto con el dispositivo de tratamiento de hongos en las uñas.

La composición de tratamiento de hongos en las uñas para uso en el tratamiento de la infección fúngica junto con el dispositivo de tratamiento de hongos en las uñas puede comprender cualquiera de los componentes descritos en los párrafos precedentes, y los diversos componentes pueden estar presentes en cualquiera de las cantidades descritas en los párrafos precedentes, en la composición del fluido de tratamiento de hongos en las uñas para uso junto con el dispositivo de tratamiento de hongos en las uñas.

El dispositivo de tratamiento de hongos en las uñas para uso con la composición de tratamiento de hongos para uso en los métodos de la presente invención puede ser cualquier dispositivo de tratamiento de hongos en las uñas conocido en la técnica. Cualquiera de los dispositivos de tratamiento de hongos en las uñas descritos en esta solicitud se puede utilizar junto con cualquiera de las composiciones de tratamiento de hongos en las uñas descritas en esta solicitud en los métodos de la presente invención.

Preferiblemente, la aplicación tópica de la composición de tratamiento es la aplicación a la parte superior de la placa ungueal para formar una película. En una realización preferible de uso, la capa superior de la placa ungueal se desbrida antes de la aplicación de la composición del fluido de tratamiento de hongos en las uñas. El desbridamiento se lleva a cabo preferiblemente por la acción abrasiva de una lima de uñas desechable. Sin estar limitado por la teoría, la eliminación de la capa superior de la placa ungueal tiene una serie de beneficios que incluyen una mejora visual en la apariencia de la uña, la eliminación de algunos de los dermatofitos presentes en la placa ungueal y una reducción en la distancia que el líquido de tratamiento de hongos en las uñas necesita recorrer o difundir hasta alcanzar la fuente de la infección y crear un entorno inhóspito en su contra.

En una realización preferida, una vez que se ha producido el desbridamiento, el líquido de tratamiento de hongos en las uñas se aplica utilizando un aplicador, que puede ser un pincel o cualquier aplicador adecuado. La composición del fluido de tratamiento de hongos en las uñas se aplica a la superficie superior de la uña para formar una película continua sobre ella mientras se seca. Esto ayuda a prevenir la propagación de la infección de la uña infectada, y también ayuda a proteger la uña desbridada de una nueva infección.

La composición de tratamiento de hongos en las uñas puede entonces actuar tópicamente contra los dermatofitos haciendo que la infección remita por cualquier medio. Preferiblemente, esto se logra mediante la composición de tratamiento de hongos en las uñas que penetra a través de la placa ungueal hasta la fuente de la infección, crea un ambiente inhóspito en su contra y deja que mueran los dermatofitos.

REIVINDICACIONES

1. Una composición de tratamiento de hongos en las uñas que consiste esencialmente en:

5-15% en peso de ácido cítrico como fuente de protones del agente activo;

15-40% en peso de glicerina como humectante en forma de material higroscópico;

5 0,1-1,0% en peso de goma xantana como agente formador de película;

1-5% en peso de urea como agente potenciador de la penetración;

agua hasta 100% en peso de la composición total y al menos uno de alcohol isopropílico, etanol o acetona como disolventes en una cantidad de 15 a 40% en peso;

0,1-1,0% en peso de pantenol como acondicionador de uñas;

10 y, opcionalmente, 0,01-0,1% en peso de inhibidor de UV y/o 0,1-0,5% en peso de conservante y/o pigmentos y/o colorantes y/o perfumes.

2. Una composición de tratamiento de hongos en las uñas según la reivindicación 1, en donde la composición consiste en:

5-15% en peso de ácido cítrico como fuente de protones del agente activo;

15 15-40% en peso de glicerina como humectante en forma de material higroscópico;

0,1-1,0% en peso de goma xantana como agente formador de película;

1-5% en peso de urea como agente potenciador de la penetración;

agua hasta 100% en peso de la composición total y al menos uno de alcohol isopropílico, etanol o acetona como disolventes en una cantidad de 15 a 40% en peso;

20 0,1-1,0% en peso de pantenol como acondicionador de uñas;

y, opcionalmente, 0,01-0,1% en peso de inhibidor de UV y/o 0,1-0,5% en peso de conservante y/o pigmentos y/o colorantes y/o perfumes.

3. Una composición de tratamiento de hongos en las uñas según la reivindicación 1, en donde la composición consiste esencialmente en:

25 12% en peso de ácido cítrico como fuente de protones del agente activo;

20% en peso de glicerina como humectante en forma de material higroscópico;

0,3% en peso de goma xantana como agente formador de película;

4,5% en peso de urea como agente potenciador de la penetración;

41,95% en peso de agua y 20% en peso de alcohol isopropílico como disolventes;

30 1,0% en peso de pantenol como acondicionador de uñas;

y 0,05% en peso de benzotriazolil butilfenol sulfonato de sodio como inhibidor de UV y 0,2% en peso de benzoato de sodio como conservante.

4. Una composición de tratamiento de hongos en las uñas según la reivindicación 1, en donde la composición consiste en:

35 12% en peso de ácido cítrico como fuente de protones del agente activo;

20% en peso de glicerina como humectante en forma de material higroscópico;

0,3% en peso de goma xantana como agente formador de película;

4,5% en peso de urea como agente potenciador de la penetración;

41,95% en peso de agua y 20% en peso de alcohol isopropílico como disolventes;

40 1,0% en peso de pantenol como acondicionador de uñas;

y 0,05% en peso de benzotriazolil butilfenol sulfonato de sodio como inhibidor de UV y 0,2% en peso de benzoato de sodio como conservante.

5. Un procedimiento para la preparación de la composición de tratamiento de hongos en las uñas según la reivindicación 1, que comprende las etapas de mezclar:

- 5 5-15% en peso de ácido cítrico como fuente de protones del agente activo;
 15-40% en peso de glicerina como humectante en forma de material higroscópico;
 0,1-1,0% en peso de goma xantana como agente formador de película;
 1-5% en peso de urea como agente potenciador de la penetración;
- 10 agua hasta 100% en peso de la composición total y al menos uno de alcohol isopropílico, etanol o acetona como disolventes en una cantidad de 15 a 40% en peso;
 0,1-1,0% en peso de pantenol como acondicionador de uñas;
 y, opcionalmente, 0,01-0,1% en peso de inhibidor de UV y/o 0,1-0,5% en peso de conservante y/o pigmentos y/o colorantes y/o perfumes; para proporcionar dicha composición.

Fig. 1

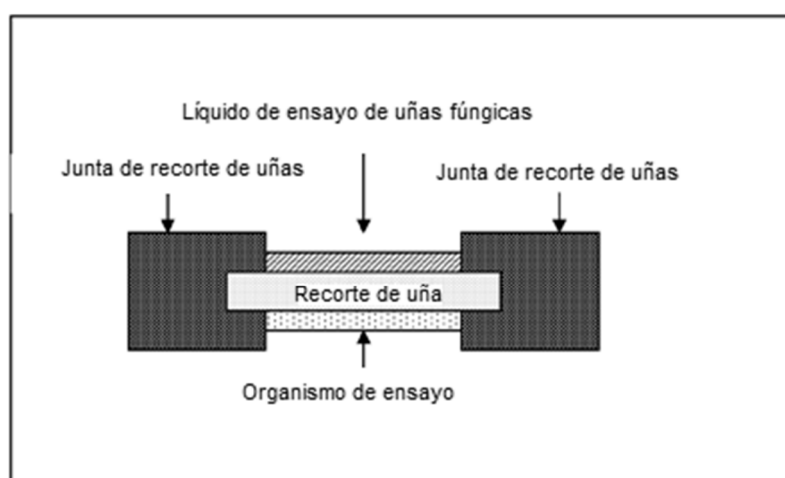


Fig. 2

