



República Federativa do Brasil
Ministério do Desenvolvimento, Indústria
e do Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial.

(21) **PI 1001754-2 A2**

(22) Data de Depósito: 05/05/2010
(43) Data da Publicação: 27/12/2011
(RPI 2138)



(51) Int.Cl.:

A61K 33/22
A61K 33/02
A61P 17/00
A01N 59/14
A01P 3/00

(54) Título: FORMULAÇÃO, MÉTODO DE PREPARO E DE TRATAMENTO CONTRA UNHEIRO (ONICOMICOSE)

(73) Titular(es): Marilena Meira

(72) Inventor(es): Antônio Simplício Gomes, Marilena Meira

(57) Resumo: FORMULAÇÃO, MÉTODO DE PREPARO E DE TRATAMENTO CONTRA UNHEIRO (ONICOMICOSE) A presente invenção diz respeito a uma formulação para combater onicomicoses popularmente conhecida como unheiro. Mais particularmente a invenção se refere tanto a um método de preparo da dita formulação como um método de tratamento tópico para onicomicoses. Mais especificamente a invenção consiste na mistura de um hidróxido inorgânico fraco preferivelmente o hidróxido de amônia e um agente antimicótico, preferivelmente o tetraborato de sódio em meio aquoso podendo ainda receber adição de substâncias adicionais. A formulação é um medicamento simples de fácil aplicação e de grande eficácia que possui a capacidade de combater os fungos e regenerar os tecidos da unha em poucos dias de aplicação com praticamente inexistência de efeitos colaterais. A formulação possui como grande vantagem seu baixo custo o que faz com que possa ser vendida em larga escala.

FORMULAÇÃO, MÉTODO DE PREPARO E DE TRATAMENTO CONTRA UNHEIRO (ONICOMICOSE)

Campo da Invenção

5 A presente invenção trata de uma formulação destinada a combater onicomicoses popularmente conhecidas como unheiro. Mais particularmente a invenção se refere tanto a um método de preparo da dita formulação como um método de tratamento tópico para onicomicoses. Mais especificamente a invenção consiste na mistura de um hidróxido inorgânico fraco preferivelmente o hidróxido de amônia e um
10 agente antimicótico, preferivelmente o tetraborato de sódio em meio aquoso podendo ainda receber adição de substâncias adicionais. A formulação possui a capacidade de eliminar os fungos regenerando os tecidos da unha em poucas semanas, com praticamente inexistência de efeitos colaterais.

Entre as várias funções das unhas estão a de segurar, manejar objetos e proteger
15 o tecido da ponta dos dedos. Através das alterações das unhas é possível perceber doenças e condições graves cutâneas ou mesmo internas. As unhas são formadas por queratina, uma proteína também encontrada na pele e nos cabelos. Esta proteína pode ser colonizada por vários tipos de germes, incluindo fungos. Onicomicoses são infecções fúngicas das unhas por leveduras, dermatófitos e fungos filamentosos não
20 dermatófitos. Estas infecções são consideradas relevantes devido à alta frequência e interferência na qualidade de vida dos indivíduos afetados, podendo reduzir a auto-estima e a capacidade funcional de maneira a interferir nas atividades rotineiras. A prevalência de onicomicoses está relacionada às condições de pobreza, baixa higiene ou ao tipo de ocupação. O contato freqüente com água predispõe a prevalência destas

micoses em cozinheiras, lavadeiras, jardineiros, copeiros, manipuladores de frutas e operários de curtume. A transmissão pode ser de forma direta, isto é, através do contato de pessoa para pessoa, ou indiretamente, por calçados, roupas de cama, vestuários e utensílios contaminados. As onicomicoses podem ser classificadas em onicomicose subungueal distal e lateral, onicomicose subungueal proximal, onicomicose superficial branca e onicodistrofia total ou parcial (LIMA, K. M.; RÊGO, R. S. M.; MONTENEGRO, F.; Diagnósticos Clínicos e Laboratoriais das Onicomicoses, NewsLab, ed. 83, 2007).

- 10 a) *Onicomicose Subungueal Distal e Lateral (OSDL)*. Neste caso a infecção é iniciada no bordo livre da unha. O fungo invade a porção inferior da placa ungueal, na camada córnea do hiponíquio e no leito ungueal, ocorrendo formação de material amarelado e friável, pode ocorrer o comprometimento do leito ungueal e descolamento parcial ou queda da unha.
- 15 b) *Onicomicose Subungueal Proximal (OSP)*. A infecção é iniciada abaixo da borda ungueal proximal, penetrando na camada ventral da parte proximal da placa ungueal. Há formação de manchas brancas que emergem da porção interna da borda ungueal. Pode ocorrer deslocamento da unha na proximidade da cutícula, tornando-se turva e espessa.
- 20 c) *Onicomicose Superficial Branca (OSB)*. Esta infecção é conhecida também por leuconíquia, e é reconhecida pelo aparecimento de manchas de coloração branca em um ponto qualquer da superfície da unha, que pode tomar toda a superfície da unha. As manchas brancas podem se tornar de coloração amarelada com a evolução da doença.

- d) *Onicodistrofia Total ou Parcial*. Esta infecção é caracterizada pela placa ungueal se tornar frágil e quebradiça. Pode resultar de qualquer uma das formas de infecção anteriormente mencionadas. Na forma clínica denominada de paroníquia ocorre comprometimento do tecido periungueal decorrente da reação inflamatória das dobras da pele em torno da unha, podendo atingir as partes das dobras laterais ocorrendo dor, edema e eritema.

As onicomicoses são consideradas as micoses superficiais mais resistentes a tratamentos. De acordo com as recomendações da "Internacional Sociedade de Micologia Humana e Animal", o termo onicomicose deve ser substituído por *tinea unguium* quando o agente causador da lesão for dermatófito; oníquia quando o agente for levedura; candidose ungueal quando as leveduras do gênero *Candida* forem os agentes; micoses ungueais quando o agente causal for fungo filamentoso oportunista ou não-dermatófito. (ARAÚJO, A. J. G.; BASTOS, O. M. P.; SOUZA, M. A. J.; OLIVEIRA, J. C. Onicomicoses por fungos emergentes: análise clínica, diagnóstico laboratorial e revisão, *An. Bras. Dermatol.*, v. 78 n. 4, 2003).

Estima-se que as onicomicoses afetem aproximadamente uma em cada cinco pessoas entre 40 a 60 anos de idade. Recente pesquisa mostrou que a prevalência de onicomicoses estimada na cidade do Rio de Janeiro é 19,34%. Os homens foram responsáveis por 34,16% das onicomicoses, e as mulheres por 65,84%. Estas infecções fúngicas podem causar o agravamento de outras doenças especialmente no indivíduo idoso, causando, por exemplo, amputações de membros inferiores nos indivíduos portadores de *diabetes mellitus*. Alguns fatores são predisponentes para o surgimento das onicomicoses, tais como, idade avançada, diabetes *mellitus*, AIDS, uso de corticosteróides, imunossuppressores e antibióticos (ARAÚJO, A. J. G.; BASTOS, O. M.

P.; SOUZA, M. A. J.; OLIVEIRA, J. C. Ocorrência de onicomicose em pacientes atendidos em consultórios dermatológicos da cidade do Rio de Janeiro, Brasil, *J. C. An. Bras. Dermatol.*; v.78, n. 3, 2003).

5 Fundamentos da Invenção

A formulação consiste na mistura de um hidróxido inorgânico fraco, preferivelmente o hidróxido de amônia, e um agente antimicótico, preferivelmente o tetraborato de sódio em meio aquoso. A formulação pode receber a adição de substâncias adicionais, como outros agentes antimicóticos, antibióticos, 10 antiinflamatórios, emolientes, hidratantes e corantes que são exemplos demonstrativos, mas, não restritivos

Estado da Técnica

Atualmente o tratamento das onicomicoses é feito associando-se um 15 antimicótico de uso tópico com outro de uso oral. Geralmente são medicamentos caros, com prescrição para usar por vários meses seguidos, provocando entre outros efeitos colaterais danos aos rins e fígados dos indivíduos em tratamento (patente 2006/0073219A1).

Terbinafina, fluconazol, itraconazol, Griseofulvina e cetoconazol geralmente são 20 principais antifúngicos recomendados para o tratamento sistêmico e possuem como vantagem serem bem tolerados pelos pacientes. O longo período de tratamento, alto custo com revisões médicas e compra de medicamentos e efeitos colaterais são as principais desvantagens dos tratamentos das onicomicoses por meio destes

antimicóticos de uso sistêmicos. A terbinafina requer geralmente 6 semanas de terapia contínua para as unhas dos dedos das mãos e 3 meses para as unhas dos dedos dos pés e a eficácia do tratamento é observada em cerca de 82%. O fluconazol, geralmente exige tratamento durante um período de 12 a 16 semanas para as unhas dos dedos das mãos e de 18 a 26 semanas para as unhas dos pés. Há relato na literatura de tratamento de paciente com fluconazol durante um período de 5 anos. O tratamento com itraconazol geralmente requer um período de 3 a 5 meses. Griseofulvina geralmente requer um período de 4 a 9 meses de uso contínuo para as unhas dos dedos das mãos e 6 a 12 meses de uso contínuo para as unhas dos dedos dos pés (ARENAS, R.; RUIZ-ESMENJAUD, J.; Onicomiose na infância: uma perspectiva atual com ênfase na revisão do tratamento. *An bras Dermatol*, Rio de Janeiro, v. 79, n. 2, p. 225-232, 2004. O tratamento das onicomioses com cetoconazol geralmente é mantido por 6 a 8 meses podendo chegar a 12 meses (TAVARES, W. Outros quimioterápicos. In: TAVARES, W. Manual de antibióticos e quimioterápicos anti-infecciosos. Rio de Janeiro: ATHENEU, 1996.).

Em geral, alguns antimicóticos de uso tópicos são considerados ineficazes porque não são capazes de penetrar na unha, enquanto outros possuem a capacidade de penetrar, mas, tornam a unha frágil e quebradiça. A patente US 7,198,794 BI propõe uma formulação cuja principal vantagem é ser capaz de penetrar na unha usando uma mistura de hidróxido de sódio e hidróxido de cálcio que leva o antimicótico para eliminar os fungos. No entanto, por usar duas bases fortes esta formulação possui a desvantagem adicional de poder causar irritação nos tecidos vizinhos da unha afetada do indivíduo, além de poder provocar o afinamento demasiado da unha.

Outro modo de administração tópica é associar o antimicótico a uma laca ou verniz. A laca protege a unha tratada com um filme duro, claro e insolúvel em água. As primeiras composições deste tipo não tinham boa eficácia em virtude de pouca biodisponibilidade do agente antimicótico ativo após o verniz ter secado. As
5 composições deste tipo mais atuais possuem a vantagem de superarem este problema. Por exemplo, a patente WO 99/39680 com quantidades adequadas de ciclopirox é adequada para onicomicoses, no entanto possui a desvantagem de ter que usar solvente para remover periodicamente a laca ou verniz o que pode queimar ou irritar a pele próxima à unha afetada. O próprio medicamento quando é aplicado pode irritar a pele
10 próxima à unha especialmente em pessoas de pele sensível.

Sumário da invenção

A requerente descobriu que a presente invenção pode superar as desvantagens de
15 medicações de uso tópico, por meio de uma formulação que é capaz de penetrar a unha afetada sem causar o afinamento demasiado da unha, através do uso de uma base fraca, preferivelmente o hidróxido de amônia que assim leva o antimicótico, preferivelmente o tetraborato de sódio, a eliminar os fungos em poucas semanas de uso contínuo. Além disso, pela simplicidade de sua composição, a formulação pode ser vendida a um custo
20 reduzido permitindo o acesso ao tratamento da população carente e mais afetada por onicomicoses.

Descrição detalhada da invenção

25 Esta formulação é um medicamento simples de fácil aplicação, de baixo custo e

grande eficiência baseada na combinação de duas substâncias inorgânicas um hidróxido inorgânico fraco, preferivelmente o hidróxido de amônia (NH_4OH) na concentração de 0,5% a 50% (m/v) e um agente antifúngico, o tetraborato de sódio ($\text{Na}_2\text{B}_4\text{O}_7 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$) na concentração de 1,0% a 4,7 % (m/v).

5 A formulação em solução é feita, preferivelmente por dissolução do tetraborato de sódio em água, seguida da adição do hidróxido de amônia. Nenhum aquecimento ou resfriamento é necessário para fazer a formulação. A mistura é agitada para formar a formulação da presente invenção que pode ainda receber a adição de substâncias adicionais, sendo exemplos demonstrativos não restritivos antibióticos, antiinflamatórios, emolientes, hidratantes e corantes.

10 A formulação da presente invenção pode ser usada para tratar onicomicoses aplicando uma a três vezes ao dia por um período de tempo mínimo de duas semanas ou até a cura completa. A formulação possui as seguintes vantagens em relação aos medicamentos tópicos para onicomicoses: fácil penetração do agente antimicótico na unha, baixo custo, grande eficiência e praticamente inexistência de efeitos colaterais.

Exemplo

20 Uma solução típica preparada com 2% de hidróxido de amônia e 2% de tetraborato de sódio em uso tópico 3 vezes ao dia durante 15-30 dias tem proporcionado a cura completa na maioria dos casos testados.

REIVINDICAÇÕES

1. **FORMULAÇÃO, MÉTODO DE PREPARO E DE TRATAMENTO
CONTRA UNHEIRO (ONICOMICOSE)** caracterizada por compreender
5 mistura de um hidróxido inorgânico em concentração suficiente para fornecer
uma formulação com pH na faixa de 7,5-14, um ou mais agentes antifúngicos
em meio aquoso e substâncias adicionais, tais como, antibióticos,
antiinflamatórios, emolientes, hidratantes e corantes que são exemplos
demonstrativos, mas, não restritivos.
- 10 2. **FORMULAÇÃO, MÉTODO DE PREPARO E DE TRATAMENTO
CONTRA UNHEIRO (ONICOMICOSE)** conforme reivindicação 1,
caracterizada pelo agente antifúngico ser preferencialmente tetraborato de sódio
($\text{Na}_2\text{B}_4\text{O}_7 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$) na concentração de 1,0 % (m/v) até seu coeficiente de
solubilidade.
- 15 3. **FORMULAÇÃO, MÉTODO DE PREPARO E DE TRATAMENTO
CONTRA UNHEIRO (ONICOMICOSE)** conforme reivindicação 1,
caracterizada pelo hidróxido inorgânico ser preferencialmente hidróxido de
amônia (NH_4OH) na concentração de 0,5% a 50% (m/v).
- 20 4. **FORMULAÇÃO, MÉTODO DE PREPARO E DE TRATAMENTO
CONTRA UNHEIRO (ONICOMICOSE)** conforme reivindicação 1,
caracterizada pela formulação conter agentes antifúngicos adicionais.
5. **FORMULAÇÃO, MÉTODO DE PREPARO E DE TRATAMENTO
CONTRA UNHEIRO (ONICOMICOSE)** conforme reivindicação 1,

caracterizada pela formulação ser selecionada do grupo consistindo de uma solução, uma loção, uma pasta, um creme, um gel ou estar impregnada em um emplastro adesivo.

5 6. **FORMULAÇÃO, MÉTODO DE PREPARO E DE TRATAMENTO CONTRA UNHEIRO (ONICOMICOSE)** caracterizada por compreender um método de tratamento de ONICOMICOSEs compreendendo a aplicação tópica da área afetada e tecidos vizinhos.

10 7. **FORMULAÇÃO, MÉTODO DE PREPARO E DE TRATAMENTO CONTRA UNHEIRO (ONICOMICOSE)** caracterizada pela aplicação de 1 a 3 vezes ao dia da unha afetada e tecidos vizinhos por no mínimo 2 semanas.

15 8. **FORMULAÇÃO, MÉTODO DE PREPARO E DE TRATAMENTO CONTRA UNHEIRO (ONICOMICOSE)** caracterizada por sua preparação ser realizada preferencialmente na temperatura ambiente compreendendo a mistura com agitação dos componentes da formulação.

RESUMO

Patente de Invenção: **FORMULAÇÃO, MÉTODO DE PREPARO E DE TRATAMENTO CONTRA UNHEIRO (ONICOMICOSE)**

5 A presente invenção diz respeito a uma formulação para combater onicomicoses popularmente conhecida como unheiro. Mais particularmente a invenção se refere tanto a um método de preparo da dita formulação como um método de tratamento tópico para onicomicoses. Mais especificamente a invenção consiste na mistura de um hidróxido inorgânico fraco preferivelmente o hidróxido de amônia e um agente antimicótico, preferivelmente o tetraborato de sódio em meio aquoso podendo ainda receber adição de
10 substâncias adicionais. A formulação é um medicamento simples de fácil aplicação e de grande eficácia que possui a capacidade de combater os fungos e regenerar os tecidos da unha em poucos dias de aplicação com praticamente inexistência de efeitos colaterais. A formulação possui como grande vantagem seu baixo custo o que faz com que possa ser vendida em larga escala.