

(11) *Número de Publicação:* **PT 89986 B**

(51) *Classificação Internacional:* (Ed. 5)

A61K007/04 A

A61K007/48 B

A61K007/50 B

A61K031/71 B

(12) *FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO*

(22) *Data de depósito:* 1989.03.13

(30) *Prioridade:* 1988.03.11 GB 8805814

(43) *Data de publicação do pedido:*
1989.11.10

(45) *Data e BPI da concessão:*
11/93 1993.11.19

(73) *Titular(es):*

SETON PRODUCTS LIMITED
TUBITON HS., MEDLOCK STR. OLDHAM,
LANCASHIRE OL1 3HS GB

(72) *Inventor(es):*

CARINE MCROBERTS GB

(74) *Mandatário(s):*

ANTÓNIO JOÃO COIMBRA DA CUNHA FERREIRA
RUA DAS FLORES 74 4/AND. 1294 LISBOA PT

(54) *Epígrafe:* PROCESSO DE PREPARAÇÃO DE PREPARAÇÕES TÍPICAS æ BASE DE GRISEOFULVINA

(57) *Resumo:*

68 990

BQ/PT/17301C

PATENTE Nº. 89 986

"Processo de preparação de preparações
tópicas à base de griseofulvina"

para que

SETON PRODUCTS LIMITED, pretende obter
privilégio de invenção em Portugal.

R E S U M O

O presente invento refere-se ao processo de preparação de uma preparação tópica para o tratamento de doenças fúngicas, particularmente da pele e unhas humanas, o qual compreende a associação de um agente fungicida activo compreendendo griseofulvina com resorcinol e fenol.

MEMÓRIA DESCRITIVA

Campo Técnico

Este invento refere-se a uma preparação tópica para ser usada no tratamento de condições fúngicas, particularmente, mas não exclusivamente, na pele e unhas humanas.

Arte Anterior

A griseofulvina, uma substância de fórmula geral $C_{17}H_{17}ClO_6$ (7-cloro-4,6-dimetoxicumaran-3-ona-2-espiro-1'-(2'-metoxi-6'-metilciclo-hex-2'-an-4'-ona), que é produzida por fungos do género Penicillium, é conhecida como sendo um agente fungicida eficaz.

Convencionalmente, as condições fúngicas da pele e unhas são tratadas por administração oral de griseofulvina.

A administração oral para o tratamento da pele e unhas humanas não é a preferida. Contudo, tem sido difícil formular preparações tópicas, contendo griseofulvina, satisfatórias que sejam seguras e eficazes. A griseofulvina é normalmente obtida como um pó fino que é essencialmente insolúvel em água. A substância é solúvel em diversos líquidos orgânicos tais como álcoois, mas a griseofulvina dissolvida não é facilmente retida dentro das células fúngicas das unhas e pele dos pacientes. Neste aspecto, se não se conseguir uma penetração adequada e mantida do agente fungicida nas células fúngicas, pode ser necessário um tratamento prolongado, estendendo-se talvez por um período de vários meses, para erradicar uma infecção fúngica. Pensa-se que uma razão para o problema que há com a griseofulvina possa ser a de que a substância em solução tende a migrar prontamente para dentro e para fora das células a serem tratadas pelo que é difícil conseguir um tempo de permanência adequado para um tratamento eficaz.

Têm sido feitas propostas para incorporar, em preparações tópicas contendo griseofulvina, substâncias destinadas a facilitar a retenção na pele. A este respeito a GB 1 525 120, a GB 1 538 903 e a U.S. 3 932 653 descrevem preparações tópicas contendo griseofulvina incorporando 2-pirrolidona e N-alquil-2-pirrolidona. Contudo, para um tratamento eficaz, é importante que a preparação te

nha boa migração para as células fúngicas bem como para as células da pele e boa retenção dentro das mesmas. É também importante que todas as substâncias usadas na preparação tenham boa compatibilidade com a pele visto que há pouca ou nenhuma tendência para que ocorram reacções adversas na pele.

Um objectivo do presente invento consiste em proporcionar uma preparação tópica compatível com a pele, melhorada, contendo griseofulvina, com a qual possam ser tratadas infecções fúngicas de uma forma particularmente eficaz e expedita.

Descrição do Invento

De acordo com o invento proporciona-se portanto uma preparação tópica, para uso no tratamento de condições fúngicas, contendo um agente fungicida activo compreendendo griseofulvina, caracterizado por a preparação incorporar também resorcinol e fenol.

Com esta preparação, quando aplicada topicamente à pele de uma pessoa, pensa-se que a combinação resorcinol/fenol actua de modo a enfraquecer as ligações S-H na epiderme e a facilitar assim a absorção do agente fungicida activo da preparação. Além disso, pensa-se que a combinação resorcinol/fenol ajuda na destruição de B, 1-4 glucosamina das paredes das células fúngicas de forma a facilitar a entrada do agente fungicida para dentro das células. O efeito é dramático e verificou-se que é possível um tratamento inesperadamente rápido e eficaz das condições fúngicas. Além disso, a combinação resorcinol/fenol é especialmente compatível com a pele, pelo que há pouca ou nenhuma tendência para que inflamação ou outras reacções adversas da pele sejam causadas pela presença destas substâncias.

A griseofulvina é um agente fungicida extremamente activo em relação a uma gama de infecções fúngicas. Para promover um espectro ainda mais largo de actividade fungicida, é preferível incorporar também um outro agente fungicida, particularmente undecenoato de zinco (i.e. di(undeceno-10-ato) de zinco).

A este respeito, deve entender-se que pode aparecer uma condição fúngica devido à presença de uma gama de espécies diferentes, pelo que para um tratamento eficaz é necessário utilizar

-4-

agentes fungicidas com um espectro de actividade largo e adequado. O undecenoato de zinco é um agente fungicida bem conhecido para uso tópico. Contudo, quando usado com griseofulvina no contexto do presente invento verifica-se que a combinação resultante é, inesperadamente, excepcionalmente eficaz. Isto é, a griseofulvina e o undecenoato de zinco proporcionam um espectro de actividade excepcionalmente largo, complementando cada substância a outra, de forma a assegurar que a preparação seja extremamente eficaz contra a maior parte das espécies fúngicas encontradas na prática. Além disso, consegue-se também uma compatibilidade excepcional visto que a penetração e retenção desejadas nas células da pele e fúngicas, e a fuga desejada às reacções adversas da pele, como acima discutido, não são afectadas pela presença do sal de zinco.

Particularmente com a combinação acima mencionada de undecenoato de zinco e griseofulvina, a preparação tem actividade antibacteriana bem como fungicida eficaz e ajuda assim a eliminar infecções secundárias da pele de origem bacteriana ou fúngica.

Os ingredientes acima descritos da preparação do invento, nomeadamente a griseofulvina, resorcinol, fenol e qualquer undecenoato de zinco, podem ser misturados com qualquer base, meio ou solvente adequado como desejado e como apropriado para a forma física pretendida para a preparação.

Assim, no caso em que se pretende que a preparação seja formulada como um unguento, será incorporada uma base emoliente apropriada.

Adequadamente, a base emoliente deve ser uma composição compatível com a pele com a qual a preparação penetre prontamente na epiderme e facilite assim a absorção dos ingredientes activos da preparação. Uma base particularmente adequada compreende uma mistura de parafina mole amarela e gordura de lã hidratada, de preferência em partes iguais (ou aproximadamente em partes iguais) em peso, sendo tal mistura especialmente compatível com a pele. A gordura de lã é semelhante às secreções subcutâneas da pele humana. Por si só ela não é prontamente absorvida nos tecidos mas quando misturada com parafina mole amarela dá um creme emoliente

que penetra prontamente na epiderme.

Embora se prefira gordura de lã hidratada/parafina mole amarela, pode-se usar qualquer base de unguento adequada e o unguento pode ser do tipo óleo-em-água ou água-em-óleo. Assim, com binações de parafinas, óleos, gorduras e ceras podem ser seleccio nadas de forma convencional como desejado. A base de unguento po de conter óleos vegetais, ésteres sintéticos de ácidos gordos ou gordura animal tal como banha ou gordura de lã ou álcoois de lã ou macrogois, juntamente com bases inertes tal como parafina mole. Agentes emulsionantes de óleo em água tal como cera emulsio- nante, cera emulsionável com cetrimida ou cera emulsionável com cetomacrogol, podem ser incorporados em bases anidras no caso de se adicionar água.

A preparação do invento pode ser formulada como um creme, isto é uma emulsão semi-sólida do tipo óleo-em-água ou água-em- -óleo. Agentes emulsionantes para cremes aquosos incluem ceras emulsionantes e sabões de sódio, potássio, amónio e trietanolami- na. Os cremes oleosos podem ser preparados com agentes emulsio- nantes tal como gordura de lã, álcoois de lã, cera de abelhas, sa bões de cálcio, ésteres de sorbitano.

A preparação do invento pode ser formulada como uma tinta ou verniz, i.e. uma preparação essencialmente líquida que adira à pele. Substâncias resinosas tais como benzofina, estoraque prepa- rado ou bálsamo de tolú, em soluções etéreas, são usualmente usa- das como bases de vernizes. São outros exemplos colódio e aceta- to de amilo.

A preparação do invento pode ser formulada como uma pasta i.e. uma preparação semi-sólida. As pastas consistem usualmente numa elevada proporção de matéria sólida em pó fino misturada com parafina mole ou líquida ou com uma base não gordurosa feita com glicerina, mucilagem ou sabão.

A preparação do invento pode ser formulada como uma loção, i.e. uma preparação líquida contendo substâncias tais como álcool e/ou glicerina ou outras substâncias solventes e/ou oleosas leves.

São também possíveis outros tipos de preparações. Enten-

der-se-á que é essencialmente a combinação griseofulvina/fenol/re sorcinol, opcionalmente com undecenoato de zinco, que é importante. Qualquer meio ou solvente ou base que é também incorporado, é simplesmente para ajudar na aplicação dos ingredientes principais e consequentemente podem ser de qualquer natureza adequada. Assim, é até possível usar os ingredientes principais sem qualquer base, meio ou solvente ou com quantidades mínimas deles. Por exemplo, a preparação pode ser usada como um vaporizador de aerossol ou pode ser absorvido sobre um substrato inerte tal como uma cobertura de tecido, um toalhete, uma palmilha, etc.. Especialmente no caso de uma palmilha, a preparação do invento pode ser absorvida sobre um material adequado tal como carvão vegetal que pode receber fluidos corporais exsudados, tal como a transpiração que pode auxiliar na libertação dos ingredientes activos da preparação de volta para a superfície da pele a ser tratada.

Além disso, a preparação do invento pode ser incorporada num produto, pelo que o produto define o meio de aplicação para a preparação e não é necessário portanto adicionar uma base. A preparação pode ser incorporada em particular em champô ou espuma de banho ou outro produto de limpeza contendo sabão ou surfactante ou semelhante. Assim, a preparação pode ser incorporada com essência de sabão ou sabão-verde mole ou benzeno-sulfonato de laurilo e sódio, estearato de sódio, lanolina acetilada, álcool cetílico, sulfato de laurilo e sódio ou semelhante.

A preparação pode ser formulada com um solvente para facilitar a mistura homogénea da griseofulvina com os outros ingredientes. Pode-se usar qualquer solvente adequado e este pode formar parte da preparação tópica a aplicar às unhas ou pele dos pacientes, como será o caso se a preparação estiver sob a forma de um unguento ou creme ou loção ou semelhante, ou pode ser removido por evaporação após ter efectuado a sua função de dispersão, como pode ser o caso se a preparação for absorvida sobre um substrato tal como carvão vegetal activado ou se a preparação for usada sob a forma de um vaporizador de aerossol. Numa concretização particularmente preferida, o solvente é um álcool tal como álcool isopropílico, metanol, etanol ou álcoois comerciais, especialmente

-7-

isopropanol, sendo tais álcoois especialmente vantajosos porque dissolvem a griseofulvina e também o undecenoato de zinco e são compatíveis com a pele pelo facto de não terem um efeito irritante ou adstringente indesejável.

A preparação pode conter outros ingredientes como desejado e adequado. De uma maneira geral, tendo em conta a importância de assegurar que os ingredientes activos tenham boa penetração e retenção na pele e nas paredes das células fúngicas e de assegurar que há escassa possibilidade de serem originadas reacções adversas da pele é desejável minimizar a adição de outros ingredientes. Em particular são geralmente indesejáveis materiais sólidos ou do tipo de goma que podem entupir os poros da pele, bem como anti-bacterianos ou anti-fúngicos complementares ou outros aditivos que se sabe provocarem reacções adversas da pele, embora possa haver, evidentemente, circunstâncias nas quais estes aditivos são apropriados.

Quando a preparação é formulada sem teor significativo em material iónico, o pH tenderá geralmente a situar-se dentro de uma gama adequada, como é também o caso de a preparação conter um decenoato de zinco. Isto é, o pH tende a situar-se dentro da gama de, digamos, 5 a 6. Com preparações contendo outros materiais iónicos, por exemplo quando a preparação é incorporada num champô ou semelhante contendo um surfactante iónico, pode ser necessário ou desejável incorporar um tampão para conseguir um pH desejado. De uma maneira geral é desejável um pH na gama de 3 a 9, particularmente de 5 a 6. Pode-se usar qualquer tampão adequado, por exemplo, compreendendo um ácido tal como ácido láctico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido maleico, ácido hidroxí-succínico com um sal de ácido, como qualquer um de fosfato ácido de sódio e potássio, citrato ácido de sódio e potássio, tartarato ácido de sódio e potássio.

Podem ser incorporados outros aditivos não-terapêuticos tal como fragâncias, etc..

Em relação às proporções dos ingredientes deve entender-se que é a razão de resorcinol:fenol:griseofulvina que é impor-

tante. A este respeito verificou-se que a razão óptima era de 0,16:0,9:2,5. Com esta razão há resorcinol e fenol suficientes para se conseguir a penetração e retenção desejadas da griseofulvina. São possíveis proporções significativamente mais elevadas de resorcinol e fenol, mas não aumentam de forma apreciável a penetração/retenção. É possível uma proporção significativamente inferior de resorcinol/fenol, mas reduzirá a penetração/retenção.

Assim, as gamas do resorcinol e fenol podem ser (em partes em peso)

0,01 - 2,4 de resorcinol para
0,06 - 13,5 de fenol para
2,5 de griseofulvina.

As gamas preferidas seriam

0,03 - 0,8 (particularmente 0,1 - 0,2) de resorcinol para
0,18 4,5 (particularmente 0,8 1,0) de fenol para
2,5 de griseofulvina.

Dentro destas gamas, embora seja possível usar uma proporção superior de resorcinol que de fenol, é preferível que o fenol exceda o resorcinol. Assim a razão resorcinol:fenol pode estar dentro da gama 1:1,37 a 1:75, de preferência 1:2 a 1:25, particularmente 1:5 a 1:7.

Em relação ao undecenoato de zinco opcional, este pode estar presente em proporções muito pequenas em relação à griseofulvina e é de facto uma vantagem inesperada do invento que a elevada eficácia do meio de penetração/retenção do fenol/resorcinol seja tal que só seja necessário usar, surpreendentemente, uma proporção muito pequena do sal de zinco para suplementar consideravelmente a actividade anti-fúngica da griseofulvina. Assim, a proporção do sal de zinco pode estar dentro da gama de (em partes em peso):

0,0007 a 0,15, de preferência 0,002 a 0,05, particularmente 0,008 a 0,012 em relação a 2,5 partes em peso de griseofulvina.

Quando se usa um solvente, este pode estar presente numa gama de (em partes em peso):

-9-

0,06 a 13,5, de preferência 0,2 a 4,5, particularmente 0,7 a 1,1 em relação a 2,5 partes em peso de griseofulvina.

Em relação à proporção de griseofulvina na preparação, isto dependerá da natureza da preparação. Se a preparação for um unguento ou creme ou semelhante tendo uma quantidade apreciável de base emoliente ou semelhante, a proporção de griseofulvina é de preferência cerca de 2,5% do peso total da preparação. A proporção pode estar dentro da gama de 0,2% a 37,5%, de preferência 0,5% a 17,5%, particularmente 2% a 3%. Noutras preparações, podem ser apropriadas outras proporções de griseofulvina. Assim, quando não há base (p.e. porque a preparação é absorvida num substrato ou é usada num vaporizador de aerossol), a proporção de griseofulvina pode ser de cerca de 50% da preparação. A gama pode ser de 25% a 75%, particularmente 40% a 60%.

Formas preferidas de realizar o invento

O invento será agora melhor descrito nos Exemplos seguintes. Todas as proporções são proporções em peso.

Exemplo 1

Os ingredientes seguintes foram misturados nas proporções indicadas:

Resorcinol	0,160
Fenol liquefeito BP	0,900
Álcool isopropílico	0,918
Griseofulvina	2,500
Undecenoato de zinco	0,01
Base emoliente	95,512 (i.e. para 100)

As pequenas quantidades de resorcinol/fenol/álcool isopropílico foram obtidas a partir de uma solução armazenada a granel. A base consistia de uma mistura de parafina amarela mole BP e gordura de lã BP hidratada, em partes em peso iguais.

A mistura resultante era um creme suave. O creme era dermatologicamente aceitável, estável em armazenamento e eficaz contra uma larga gama de infecções fúngicas incluindo as seguintes:

Espécie Microsporium (M)

M. audouinii
M. canis
M. cookei
M. distortum
M. equinum
M. ferrugineum
M. fulven
M. gallinae
M. gypsum
M. nanum
M. persicolor
M. persicolor
M. praecox
M. racemosum
M. vanbrussesheimii

Espécie Trichophyton (T)

T. concentricum
T. equinum
T. gourvillii
T. mentagraphytes
T. rubrum
T. schognleinii
T. simii
T. tonsuraus
T. verrucosum
T. violaceum
T. yaoudei
Epidermophyton floccosum
Candida albicans

O creme foi também eficaz contra as seguintes condições:

Úlceras tróficas, úlceras estáticas, psoríase, frieiras, eczema varicoso e prurido.

A eficácia do creme mostrou ser tal que o tempo de tratamento máximo foi de quatro semanas para infecções das unhas do ti

-11-

po que com os tratamentos convencionais pode durar 6-12 meses para tratar.

Com o creme do Exemplo 1, os tempos de tratamento são muito reduzidos e os efeitos laterais sistémicos estão quase completamente ausentes.

Para assegurar a eficácia e a aceiptabilidade da preparação do Exemplo 1, efectuaram-se ensaios clínicos como se segue:

seleccionaram-se aleatoriamente pacientes sofrendo de condições fúngicas e foi-lhes dado "Creme A" (i.e. a preparação do Exemplo 1) em tubos de alumínio branco de 30 g. Pediu-se a cada paciente para cobrir diariamente as lesões da pele com o creme. A extensão e gravidade das lesões foi registada antes e após o tratamento e tiraram-se fotografias. Os pacientes foram observados semanalmente e fizeram-se novas colheitas de raspagem de pele e de unha para exame microscópico e para cultura no laboratório. Examinaram-se diversas porções representativas de pele e unha para detectar a presença de elementos fúngicos após digestão com solução a 30% de KOH. Inoculou-se ágar com dextrose de Sabouraud suplementado com 0,7% de cisteína, com raspagens de pele e unha e incubou-se a 37° centígrados durante 14 dias para isolar os Dermatofitos e Leveduras. O tratamento com "Creme A" foi continuado por 2 semanas após a cura clínica e depois interrompido. Em cada consulta perguntou-se aos pacientes se tinham quaisquer reacções adversas à preparação que usavam e se consideravam a preparação aceitável. Manteve-se um controlo dos pacientes durante seis meses após a cura estar estabelecida.

Resultados

Foram seleccionados para o estudo 6 230 pacientes com diagnósticos variados, sem ter em conta a idade, sexo, gravidade da infecção ou saúde do paciente. Os organismos causadores eram:

- T. rubrum
- T. mentagrophytes
- E. floccosum
- Microsporum
- Candida albicans

-12-

QUADRO 1

<u>Organismo infectante</u>	<u>Nº. de pacientes com infecção</u>
T. rubrum	1020
T. mentagrophytes	1220
E. floccosum	800
Microsporum	220
Candida albicans	2970

QUADRO 2

<u>Organismo causador</u>	<u>Doenças sistémicas</u>
T. rubrum	9% de doença vascular periférica
T. mentagrophytes	28% de anemia (ferro)
E. floccosum	1% de psoríase
Microsporum	5% de problemas cardiovasculares

QUADRO 3

<u>Diagnose clínica</u>	<u>Total</u>	<u>Curados</u>	<u>Não curados</u>	<u>Reacções adversas</u>
T. rubrum	1020	1020	0	0
T. mentagrophytes	1220	1220	0	0
C. floccosum	800	800	0	0
Microsporum	220	220	0	0
Candida albicans	2970	2969	1	1

Comentários

O "Creme A" foi eficaz em 99,98% dos pacientes tratados. Foi ineficaz contra 0,02% (tratamento interrompido devido a reacção adversa). Verificou-se que o "Creme A" era uma preparação de largo espectro com propriedades fungicidas. Não houve registo de recaídas após interrupção do "Creme A" após o período de controlo de 6 meses. Estas verificações estão em conformidade com os resultados in vitro do "Creme A", como explicado abaixo.

Ensaio clínico duplamente cego

Os métodos laboratoriais e a selecção dos pacientes foram os mesmos que para os ensaios descritos acima. Os pacientes fo-

-13-

ram avisados de que poderiam receber ou um tratamento padrão, ou um placebo ou o "Creme A". Todos os pacientes tinham infecções fúngicas em ambos os pés.

Os pacientes foram divididos aleatoriamente em grupos de 50. Em cada grupo de 50 pacientes havia quantidades aproximadamente iguais com cada uma das infecções fúngicas comuns indicadas acima no Quadro 1. Prepararam-se tubos numerados contendo cremes de aspecto idêntico. Cada paciente recebeu dois tubos, um para o pé esquerdo e um para o pé direito, de forma a poderem comparar-se tratamentos diferentes no mesmo paciente. Incluíram-se ao to do 244 pacientes.

O Quadro 4 mostra os resultados após 4 semanas de tratamento, para cada comparação em pares.

QUADRO 4

Números de isentos ou não isentos após 4 semanas de tratamento

		Creme A		Canesten		Ecostat		Tinefex		Tineaderm	
		C	N	C	N	C	N	C	N	C	N
Creme A	C:	5	0								
	N:	23	0								
Canesten	C:	1	0	5	0						
	N:	10	0	0	24						
Ecostat	C:	0	0	0	0	0	0				
	N:	19	0	5	16	2	25				
Tinefex	C:	0	0	0	0	0	0				
	N:	19	0	5	16	2	25				
Tineaderm	C:	0	0	0	0	0	0	0	0		
	N:	40	0	5	13	9	22	0	20		
Total	:	98	0	20	76	17	81	0	87	0	109

O quadro mostra, por exemplo, que nos pacientes que usaram "Creme A" num pé e Canesten no outro, havia cinco pacientes com ambos os pés isentos de infecção à 4ª semana e 23 nos quais o pé tratado com "creme A" estava isento mas não o outro. Não houve

-14-

qualquer pé tratado com "Creme A" que não tivesse ficado isento de infecção.

Considerando os agentes infectantes individuais envolvidos, obtiveram-se os seguintes resultados:

QUADRO 5

Número de semanas até ficar isento de infecção

CANDIDA ALBICANS

Tratamento	<4	4	6	8	10	10+	Pior	Total
Creme A	2	15	-	-	-	-	-	17
Canesten	2	18	-	-	-	-	-	20
Ecostat	1	16	-	-	-	-	-	17
Tinefex	-	-	-	-	-	-	16	16
Tineaderm	-	-	-	-	-	-	24	24

MICROSPORUM

Tratamento	<4	4	6	8	10	10+	Pior	Total
Creme A	2	17	-	-	-	-	-	19
Canesten	-	-	-	-	-	-	21	21
Ecostat	-	-	-	-	-	-	19	19
Tinefex	-	-	-	-	-	3	17	20
Tineaderm	-	-	-	-	-	3	16	19

T. RUBRUM

Tratamento	<4	4	6	8	10	10+	Pior	Total
Crema A	3	20	-	-	-	-	-	23
Canesten	-	-	-	-	-	-	11	11
Ecostat	-	-	-	-	-	1	25	26
Tinefex	-	-	-	-	1	20	-	21
Tineaderm	-	-	-	-	-	19	-	19

-15-

QUADRO 5 (continuação)

T. MENTAGROPHYTES

Tratamento	<4	4	6	8	10	10+	Pior	Total
Creme A	2	17	-	-	-	-	-	19
Canesten	-	-	-	-	-	-	20	20
Ecostat	-	-	-	-	-	-	13	13
Tinefex	-	-	-	-	1	15	1	17
Tineaderm	-	-	-	1	-	24	-	25

E. FLOCCOSUM

Tratamento	<4	4	6	8	10	10+	Pior	Total
Creme A	1	19	-	-	-	-	-	20
Canesten	-	-	-	-	-	-	24	24
Ecostat	-	-	-	-	-	-	23	23
Tinefex	-	-	-	-	1	2	10	13
Tineaderm	-	-	-	-	-	4	18	22

A partir destes quadros é evidente que o "Creme A", Canesten e Ecostat são aproximadamente igualmente eficazes no tratamento com infecções por Candida. Por outro lado, Canesten e Ecostat não foram sucedidas com outras infecções. Tinefex e Tineaderm isentam de infecção com T. Rubrum, T. Mentagrophytes e E. Floccosum eventualmente, embora não tão rapidamente como o "Creme A". Por outro lado falham com infecções por Candida. Só o "Creme A" é consistentemente sucedido com o Microsporum.

Isto significa que se a diagnose é desconhecida, o "Creme A" tem uma clara vantagem na velocidade e eficácia.

Não se observaram quaisquer reacções adversas neste ensaio.

A actividade excepcional do "Creme A" pode ser explicada em termos da penetração das células da pele e fúngicas e na retenção dos ingredientes activos dentro dessas células.

A este respeito, a parede celular tem uma série de funções importantes nos fungos. Ela determina a forma característica de uma célula, pois quando é removida por tratamentos enzimáticos

cos o protoplasto resultante é sempre esférico. Consequentemente, a forma como um fungo cresce, quer seja uma micela ou uma levedura, e a gama de estruturas que pode produzir são um resultado directo dos seus componentes da parede celular e das maneiras como estes são incorporados na parede durante o crescimento. Igualmente importante, é o facto da parede actuar como uma interface entre o protoplasto e o ambiente. Ela protege a célula da lise osmótica e talvez dos metabolitos de outros organismos, mas ao mesmo tempo tem de se manter permeável a gases e enzimas nutrientes. Além disso, a parede celular actua como um local de ligação para essas enzimas e pode ter propriedades antigénicas que medeiam as interacções dos fungos com outros organismos.

As paredes fúngicas contêm uma mistura de componentes da matriz fibrilhares e amorfos. Os fibrilhares incluem quitina e celulose, ambos polímeros ligados B(1-4) e formam uma rede de microfibrilhas que conferem rigidez à parede. Os componentes amorfos incluem proteínas, mananas e glucanas ligados B(1-3) e (1-3) e estão geralmente mergulhados dentro da rede fibrilhar.

A quitina é suficientemente comum para ser considerada um componente característico da parede dos fungos.

As mananas substituem frequentemente quitina ou glucanas nas paredes das leveduras.

Em relação à pele, a principal função da epiderme é de produzir uma película protectora, o estrato córneo que protege o organismo de secagem e agressão externa. Contudo, embora se saiba a importância dos estratos córneos, as investigações sobre a base celular da sua permeabilidade tem sido impedidas pelas dificuldades extraordinárias na sua conservação para estudo ultra-estrutural. Embora o estrato córneo seja muito fino, é impressionantemente forte e resiliente. É altamente impermeável à água e à maior parte das substâncias polares mas substâncias lípidas solúveis, dependendo do seu comprimento de cadeia, ramificação, saturação e sistema veículo de distribuição conseguem penetrar a epiderme.

Os corpos lamelares epidérmicos (corpos de Odland, ceratinossomas, grânulos de revestimento da membrana) são organelos

ovóides de 0,1 - 0,3 μ m que são sintetizados no estrato espinhoso e no estrato granuloso. Parecem estar embalados no retículo endoplasmático liso e contêm, como tem sido divulgado, polissacáridos, enzimas hidrolíticas e lipídios no estrato granuloso médio a superior. Reúnem-se no apex e periferia da célula onde o seu conteúdo é expelido para os espaços intercelulares. É provável que o corpo lamelar possa estar envolvido em diversas funções epidérmicas. Uma das mais importantes pode ser a deposição de materiais intercelulares ricos em lípidos que são necessários para a barreira de permeabilidade epidérmica e após a secreção, o material denso e em disco fica em domínios intercelulares discretos, expandindo assim muito os espaços intercelulares do estrato granuloso superior. As imagens por fractura de congelação de corpos lamelares mostram o seu conteúdo principalmente na fractura em secção, o que sugere que contêm uma predominância de materiais polares.

Considerando agora o modo de acção do "Creme A", a griseo-fulvina distribui-se preferencialmente no estrato córneo e entra nas camadas córneas por forças de difusão sendo transportada pelo fluido extracelular e suor através das camadas de células epidérmicas. Ela atinge concentrações que excedem as do soro aparentemente devido a uma distribuição favorável nas células da camada córnea. Esta distribuição é devida, provavelmente, à ligação proteica reversível e à elevada solubilidade da droga. Se a griseo-fulvina fosse aplicada topicamente sem outros constituintes do "Creme A", haveria um rápido fluxo de griseofulvina para dentro e para fora da pele, o que significaria que não existiria fonte de ligação específica para manter a griseofulvina na epiderme, mas os outros constituintes do "Creme A" dão a estabilidade de ligação necessária e à medida que os fungos atacam as camadas da pele, a griseofulvina é capaz de invadir, com sucesso as paredes fúngicas e provocar uma quebra em B(1-3) e (1-3). A base do "Creme A" é semelhante às secreções sebáceas da pele humana, dando portanto um veículo que penetra as camadas da epiderme, facilitando assim a absorção dos componentes fungicidas do "Creme A". O resorcinol alivia o prurido. O fenol precipita as proteínas e assim a quebra dos componentes da parede da célula fúngica, permitindo as

sim a penetração da griseofulvina nas hifas fúngicas. A griseofulvina provoca uma alteração morfológica nos fungos, i.e. o formato oval normal das hifas torna-se do tipo espiral, aumentando assim a área de superfície de forma que os fungos possam ser de novo atacados pelo resorcinol e undecenoato de zinco, o que por sua vez provoca toxinas que produzem a morte fúngica.

Embora seja possível postular um mecanismo para a acção do "Creme A" deve-se entender que este é baseado em especulação e de facto a preparação é de uma eficácia surpreendente indicando que está envolvido um efeito inesperadamente dramático.

Prepararam-se outras formulações exemplificativas para avaliar a importância dos diversos ingredientes da seguinte forma:

Exemplo 2 - como o "Creme A" mas omitindo a griseofulvina.

Exemplo 3 - como o "Creme A" mas omitindo o resorcinol.

Exemplo 4 - como o "Creme A" mas omitindo o undecenoato de zinco.

Exemplo 5 - como o "Creme A" mas omitindo o fenol.

A preparação de cada um dos Exemplos 2 a 5 foi testada in vitro contra culturas de extracto contínuo dos seguintes tipos:

T. rubrum
T. mentagrophytes
E. floccosum
Microsporum
Candida

A contagem dos esporos foi efectuada com intervalos de 2 horas.

Os resultados estão apresentados nos gráficos das Figs. 2 - 5. Observar-se-á que o largo espectro de actividade é apreciavelmente afectado de forma adversa nos Exemplos 2 - 5, mostrando a importância de se utilizarem todos os quatro ingredientes activos em combinação. A Fig. 1 representa um exemplo de controlo usando "Creme A" omitindo todos os ingredientes activos.

-19-

Os testes in vitro foram repetidos aumentando o alcance dos quatro ingredientes activos, um de cada vez, 1,5 vezes, nos Exemplos 6 - 9. Em cada caso os resultados foram essencialmente os mesmos da Fig. 1, mostrando que o aumento das proporções dos ingredientes não tem grande valor.

Os testes in vitro foram repetidos diminuindo cada um dos quatro ingredientes activos, um de cada vez, em $2/3$, nos Exemplos 10 - 12. Em cada caso obtiveram-se gráficos semelhantes à Fig. 1 mas ligeiramente menos inclinados, mostrando que a redução nos ingredientes activos produz uma redução correspondente na actividade.

Exemplo 13 - Preparou-se uma preparação de champô, misturando os seguintes ingredientes:

Essência "spirit" de sabão até 100
Resorcinol 0,198
Fenol liquefeito BP 0,998
Álcool isopropílico 0,900
Griseofulvina 1,9
Undecenoato de zinco 0,05

Exemplo 14 - Preparou-se uma preparação de espuma de banho, misturando os seguintes ingredientes:

Benzeno-sulfonato de laurilo e sódio para 100
Resorcinol 0,195
Fenol liquefeito BP 0,991
Álcool isopropílico 0,900
Griseofulvina 1,6
Undecenoato de zinco 0,06

Exemplo 15 - Preparou-se uma preparação de tinta (verniz), misturando os seguintes ingredientes:

Colódio flexível para 100
Resorcinol 0,199
Fenol liquefeito BP 0,987
Álcool isopropílico 0,898
Griseofulvina 1,0
Undecenoato de zinco 0,08

Exemplo 16 - Preparou-se uma preparação de tinta (verniz), misturando os seguintes ingredientes:

Acetato de amilo para 100
Resorcinol 0,196
Fenol liquefeito BP 0,989
Álcool isopropílico 0,899
Criseofulvina 2,1
Undecenoato de zinco 0,09

Em cada caso, a preparação dos Exemplos 13 a 16 foi testada in vitro como se descreveu acima e deu resultados correspondentes a uma combinação dos gráficos das Figs. 2-5, i.e. mostrando todas as culturas um nivelamento da contagem dos esporos após 2-4 horas.

O pH da preparação do Exemplo 1 mostrou estar na gama de 5,2 a 5,6, o que é aceitável para uso dermatológico. Obtiveram-se valores de pH igualmente aceitáveis para as preparações dos Exemplos 6 a 16, de uma maneira geral dentro da gama de 3 a 9, pelo que não foi necessário tamponamento.

Deve, evidentemente, entender-se que o invento não se destina a ser restringido aos pormenores dos Exemplos acima.

R E I V I N D I C A Ç Õ E S

1 - Processo de preparação de uma preparação tópica para uso no tratamento de doenças fúngicas caracterizado por se associar um agente activo fungicida compreendendo griseofulvina com resorcinol e fenol.

2 - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se associar ainda undecenoato de zinco.

3 - Processo de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizado por se associar ainda uma base de pomada.

4 - Processo de acordo com a reivindicação 3, caracterizado por a base de pomada compreender cera de parafina amarela mole e lanolina hidratada.

5 - Processo de acordo com qualquer das reivindicações 1 a 4, caracterizado por se associar ainda um solvente álcool.

6 - Processo de acordo com qualquer das reivindicações 1-5, caracterizado por o resorcinol, fenol e griseofulvina serem associados na gama de 0,01-2,4 partes em peso de resorcinol para 0,06-13,5 partes em peso de fenol para 2,5 partes em peso de griseofulvina.

7 - Processo de acordo com a reivindicação 6, caracterizado por a gama ser de 0,03-0,8 partes em peso de resorcinol para 0,18-4,5 partes em peso de fenol para 2,5 partes em peso de griseofulvina.

8 - Processo de acordo com a reivindicação 7, caracterizado por a gama ser de 0,1-0,2 partes em peso de resorcinol para 0,8-1,0 partes em peso de fenol para 2,5 partes em peso de griseofulvina.

9 - Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 8, caracterizado por a proporção de resorcinol:fenol estar na gama de 1:1,37 a 1:75.

10 - Processo de acordo com a reivindicação 9, caracterizado por a gama ser de 1:2 a 1:25.

11 - Processo de acordo com a reivindicação 10, caracterizado por a gama ser 1:5 a 1:7.

12 - Processo de acordo com a reivindicação 2, caracterizado por a proporção de undecenoato de zinco ser de 0,0007 a 0,15 partes em peso em relação a 2,5 partes em peso de griseofulvina.

13 - Processo de acordo com a reivindicação 12, caracterizado por a proporção ser de 0,002 a 0,05 partes em peso.

14 - Processo de acordo com a reivindicação 13, caracterizado por a proporção ser de 0,008 a 0,012 partes em peso.

15 - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por compreender, em partes em peso:

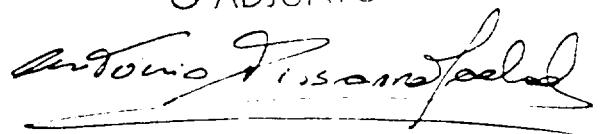
resorcinol	0,16
fenol	0,9
isopropanol	0,918
griseofulvina	2,5
undecenoato de zinco	0,01
base emoliente	para 100

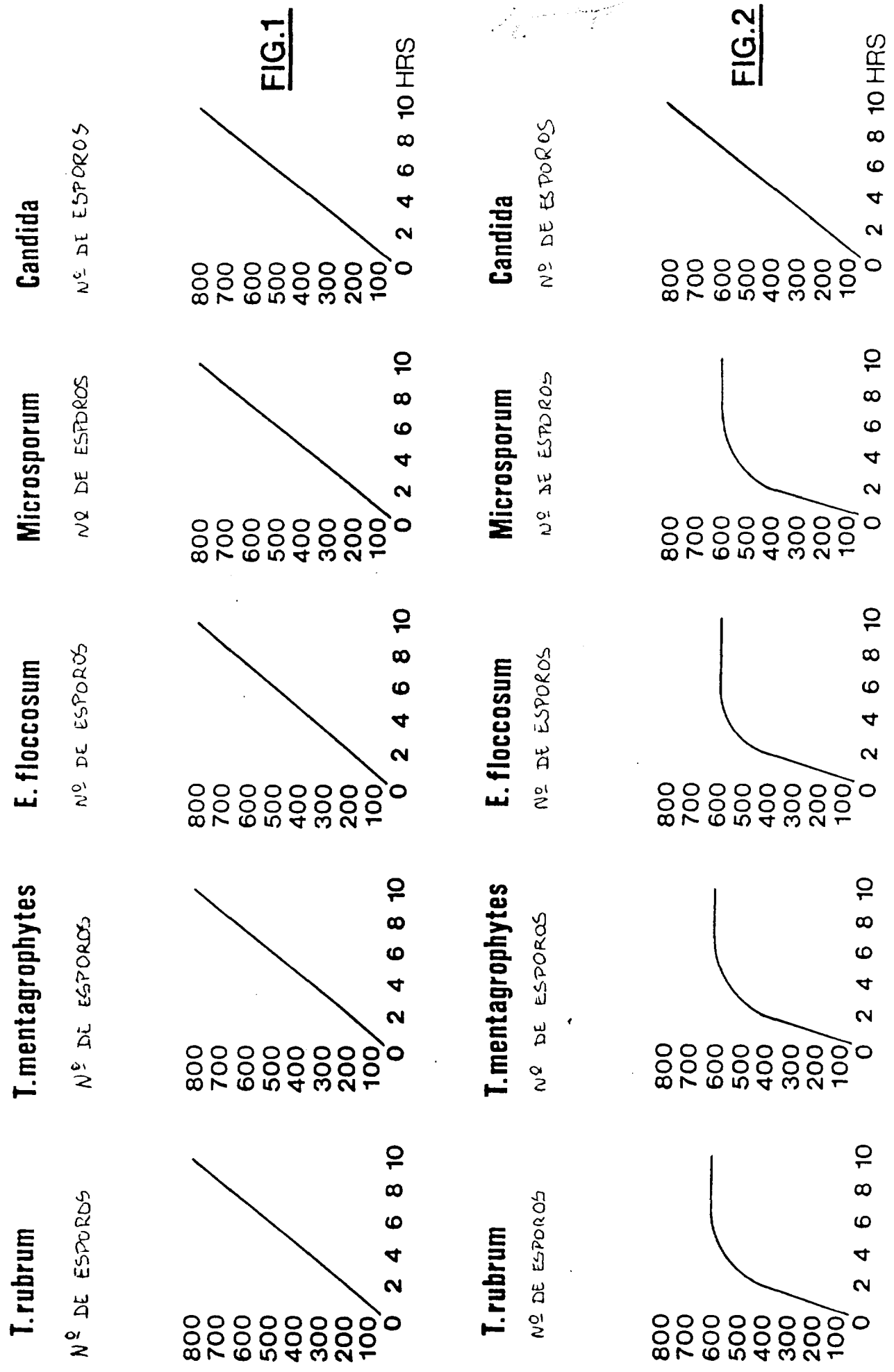
Lisboa, 15. MAR. 1969

Por SETON PRODUCTS LIMITED

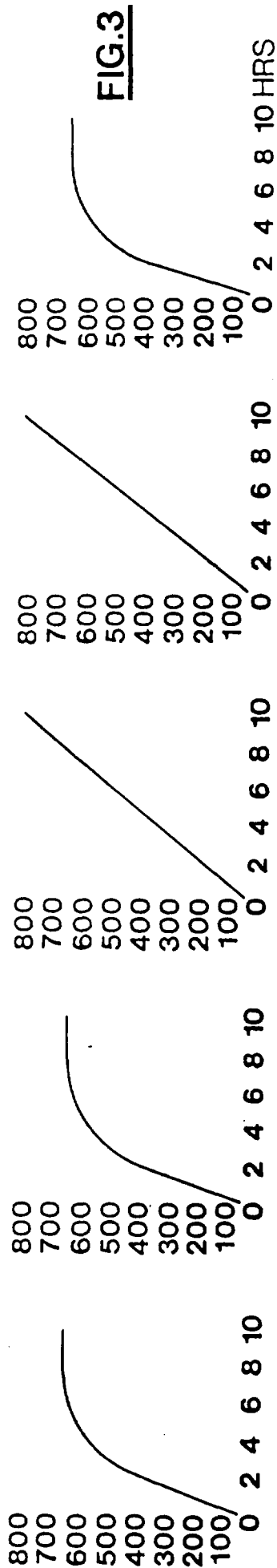
- O AGENTE OFICIAL -

O ADJUNTO

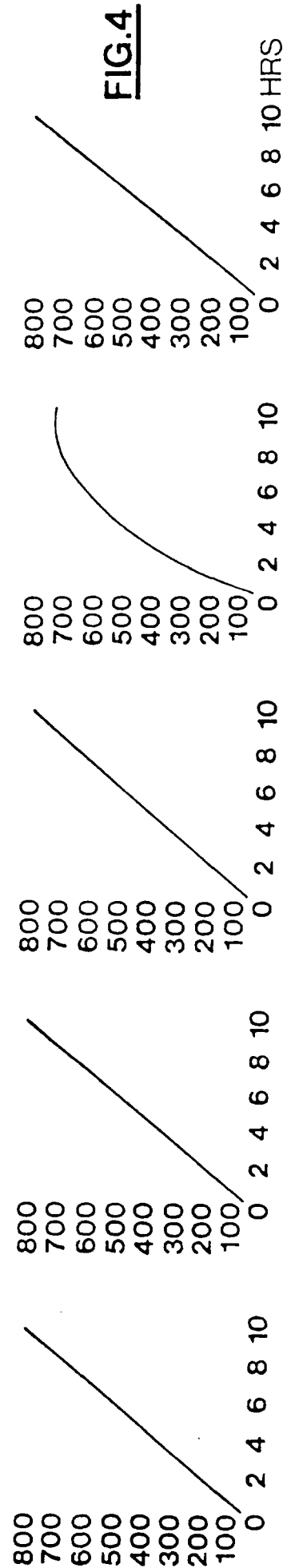




T. rubrum	T. mentagrophytes	E. floccosum	Microsporium	Candida
Nº DE ESPOROS	Nº DE ESPOROS	Nº DE ESPOROS	Nº DE ESPOROS	Nº DE ESPOROS



T. rubrum	T. mentagrophytes	E. floccosum	Microsporium	Candida
Nº DE ESPOROS	Nº DE ESPOROS	Nº DE ESPOROS	Nº DE ESPOROS	Nº DE ESPOROS



T. rubrum T. mentagrophytes E. floccosum Microsporium Candida

Nº DE ESPOROS Nº DE ESPOROS Nº DE ESPOROS Nº DE ESPOROS Nº DE ESPOROS

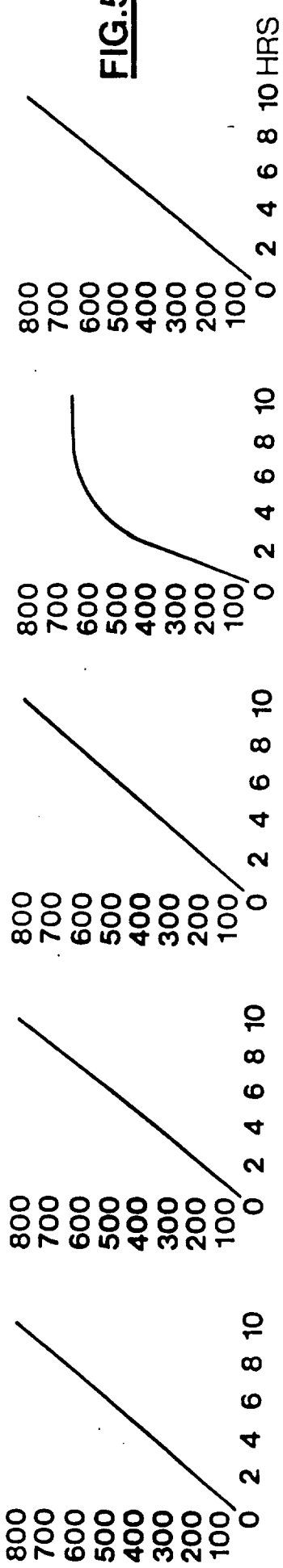


FIG. 5