



INPI
INSTITUTO NACIONAL
DA PROPRIEDADE
INDUSTRIAL
Assinado
Digitalmente

REPÚBLICA FEDERATIVA DO BRASIL
MINISTÉRIO DA INDÚSTRIA, COMÉRCIO EXTERIOR E SERVIÇOS
INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

CARTA PATENTE Nº PI 0411705-0

O INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL concede a presente PATENTE DE INVENÇÃO, que outorga ao seu titular a propriedade da invenção caracterizada neste título, em todo o território nacional, garantindo os direitos dela decorrentes, previstos na legislação em vigor.

(21) Número do Depósito: PI 0411705-0

(22) Data do Depósito: 15/06/2004

(43) Data da Publicação do Pedido: 29/12/2004

(51) Classificação Internacional: A61K 36/11; A61K 47/36; A61P 17/00

(30) Prioridade Unionista: EP 03076934.3 de 23/06/2003

(54) Título: USO DE UMA COMPOSIÇÃO

(73) Titular: POLICHEM, S.A.. Endereço: 50 Val Fleuri, L-1526 Luxemburgo, LUXEMBURGO(LU)

(72) Inventor: FEDERICO MAILLAND

Prazo de Validade: 10 (dez) anos contados a partir de 03/04/2018, observadas as condições legais

Expedida em: 03/04/2018

Assinado digitalmente por:
Júlio César Castelo Branco Reis Moreira
Diretor de Patente

15 de Novembro
REPÚBLICA FEDERATIVA DO BRASIL
de 1889

"USO DE UMA COMPOSIÇÃO"

A presente invenção refere-se a uma composição compreendendo pelo menos uma erva do gênero Equisetum e um agente formador de filme e seu uso como uma formulação tópica de unha. A presente invenção é também direcionada para o uso de um agente formador de filme solúvel em água como um aditivo em uma formulação tópica de unha. Estas composições podem ser usadas para tratar alterações específicas da estrutura ungueal, como resistência reduzida, onicosquisia e fragilidade ungueal.

08

A resistência e a característica física da placa da unha é atribuível a ambos, seus constituintes e seu desenho. As características de desenho dignas de nota são a curvatura dupla, nos eixos transversal e longitudinal, e a flexibilidade da placa ventral comparada com o aspecto dorsal. A primeira fornece rigidez, enquanto que a última permite deformidade de flexão moderada e extensão levemente menor. O componente mais próximo da matriz fornece os corneócitos da superfície de unha dorsal. Estes usualmente fornecem uma superfície brilhante. Quando a matriz é alterada por doença ou a superfície da unha é submetida a trauma, este brilho é perdido.

É bem conhecido que resistência a tensão, flexão e rasgamento mudam com a idade, sexo e a digital da qual a unha derivou. A unha é 1000 vezes mais permeável a água que a pele, e, conseqüentemente, a estrutura da unha reage a contato prolongado e repetido com água. A imersão a unha em água por uma hora aumenta seu peso em 20%, além disso torna a unha mais flexível. Após 2 horas, a flexibilidade ainda está aumentando, embora o teor de água não aumente mais. A análise de unha *in vivo* por espectrometria de Raman sugere que, após encharcamento em água por 10 minutos, a conformação da proteína α -helicoidal da unha distal é feita mais solta, com

maior espaçamento entre as proteínas conforme a água ocupa os interstícios.

A unha proximal, ao contrário, está ainda manifestando um alto grau de hidratação antes da imersão.

1)

5 Onicosquisia e fragilidade ungueal é uma condição muito difundida que afeta principalmente donas de casa, artesão, artesã, fabricantes de roupa, enfermeiras, mas também empregados. Ranhuras longitudinais representam condições de duração longa que podem ocorrer fisiologicamente como sulcos rasos e delicados, usualmente paralelos e separados por cristas baixas que se projetam. Eles se tornam mais predominantes com a idade e em
10 certas condições patológicas.

Cristas longitudinais são projeções retilíneas pequenas que se estendem da dobra de unha próxima até a extremidade livre da unha, ou podem parar antes. Linha oblíquas (linhas de divisa) são mais comuns em crianças do que em adultos, e sua significância é ainda debatível. As linhas
15 transversais na forma de sulcos, limitadas proximamente por cristas levemente elevadas e afetando a superfície de todas as unhas no nível correspondente, têm sido descritas como indicadores retrospectivos de um número de estados patológicos. Elas refletem uma redução temporária na atividade da matriz da unha.

20 Divisão lamelar (onicosquisia) é uma condição encontrada em 27-35% de mulheres adultas normais. A porção distal da unha se divide horizontalmente nesta condição. A unha é formada em camadas análogas à formação de crostas na pele; as lamelas finas então quebram. Os fatores exógenos contribuem para o defeito. É comum em pessoas praticam muito
25 trabalho doméstico, cujas unhas são repetidamente encharcadas em água e então secas.

Mudanças nas unhas dos dedos das mãos de pessoas velhas são principalmente relacionadas a reparo de tecido diminuído e mudanças inflamatórias ou degenerativas da junta interfalangeal distal. Estas influências

são associadas com taxa reduzida de crescimento de unha longitudinal, afinamento da placa da unha e acentuação de cristas longitudinais.

5 As variações na espessura e na consistência das unhas dos polegares ocorrem na velhice e são mais atribuíveis a mudanças a mudanças na circulação periférica.

Unhas de aparência saudável devem ser lisas, curvadas, livres de qualquer mancha, e devem não ter quaisquer buracos ou cristas. As unhas em más condições podem ser muito prejudiciais para a imagem de uma pessoa, se desprezadas, podem causar infecções crônicas associadas com 10 constrangimento e dor de duração longa. Notavelmente, elas podem ser consideradas um problema social e/ou uma doença profissional.

Umectação e secura prolongadas e repetidas das unhas dos dedos das mãos são a causa mais comum de divisão e formação de cristas nas unhas. A divisão das unhas é raramente causada por doença interna ou 15 deficiência de vitaminas, removedor de polimento de unha causa onicosquisia (divisão lamelar), finalmente trauma nos dedos das mãos contribui para a onicosquisia.

Dentre os danos por cosméticos das unhas, os seguintes podem ser incluídos: quebra, divisão, fratura, fragilidade, manchas brancas ou cristas, 20 fraco crescimento de unha, mudanças na cor e na forma.

Óleo mineral não tem efeito na flexibilidade, embora ele possa agir para manter alguma flexibilidade embebido por água. Este princípio é aplicado no tratamento de onicosquisia, onde hidratação repetida e secagem da placa da unha resultam na divisão na borda livre. A divisão pode ser 25 particularmente superada pelas aplicações dos emolientes após o encharcamento das unhas em água. O uso de um esmalte de unha, normalmente um filme de resina de polivinila insolúvel em água, pode também diminuir a perda de água: a desvantagem de tal procedimento é que a remoção do esmalte de unha por um solvente orgânico pode também danificar

a estrutura da unha aumentando a fragilidade e a divisão.

Portanto, é o objeto da presente invenção fornecer uma formulação tópica para unha que supera as desvantagens citadas acima, que pode ser facilmente formulada, preparada e armazenada, e fornece bom efeito de reestruturação, endurecimento e fortalecimento da unha.

17

DESCRIÇÃO DA INVENÇÃO

O objeto da presente invenção é fornecer uma formulação tópica para unha compreendendo:

- a) pelo menos um extrato de ervas do gênero Equisetum,
- b) pelo menos um agente formador de filme.

Além do mais, a presente invenção é direcionada para o uso da dita composição como uma formulação tópica para unha, tal como esmalte, creme, gel, loção ou espuma.

A composição de acordo com a presente invenção compreende como um componente a) pelo menos um extrato de ervas do gênero Equisetum. O extrato de ervas pode ser selecionado de qualquer espécie que pertence ao gênero Equisetum, além do mais, pode ser um extrato seco, ou um extrato alcoólico, ou um extrato hidro-alcoólico, ou um extrato glicólico. Exemplos incluem:

- Equisetum arvense na forma de uma planta ou parte de planta, suco, extrato seco, extrato hidro-alcoólico ou extrato glicólico;
- Equisetum hiemale em forma de uma planta ou parte de planta, suco, extrato seco, extrato hidro-alcoólico ou extrato glicólico.

O extrato de ervas é preferivelmente selecionado de Equisetum arvense.

O extrato de ervas pode ser usado sozinho ou pode ser uma mistura de diferentes extratos. A quantidade preferida do componente a) na composição está na faixa de 0,1 a 15% em peso, mais preferivelmente de 0,3 a 15% em peso, mais preferivelmente 0,5 a 10% em peso da composição total.

A composição da presente invenção também compreende, como o componente b), pelo menos um agente formador de filme, preferivelmente um agente formador de filme solúvel em água. O agente formador de filme solúvel em água pode ser selecionado de qualquer agente formador de filme solúvel em água conhecido na técnica. Os agentes formadores de filme são, por definição, (ver, e.g., DIN 55945 (12/1988)) componentes de um aglutinantes que são essenciais para a formação de um filme, i.e. uma camada fina ou cobertura.

O termo “solúvel em água” significa, neste contexto, que o agente formador de filme é completamente compatível com água, de forma que, a 20°C, uma parte do agente formador de filme seja solúvel em 100 partes ou menos, preferivelmente 50 partes ou menos, mais preferivelmente 30 partes ou menos, mais preferivelmente 10 partes ou menos de água.

Devido à presença de um agente formador de filme solúvel em água, o uso de uma grande variedade de agentes é possível, assegurando, assim, uma fácil aplicação da droga e simplificação também da armazenagem da formulação. Como o agente formador de filme pode ser usado com uma grande variedade de solventes, a formulação pode ser escolhida em uma forma que a composição da formulação tópica para unha de acordo com a presente invenção não queime nem cause irritação e seja facilmente removível sem o uso de solventes orgânicos. Além disso, o agente formador de filme solúvel em água usado na composição de acordo com a presente invenção fornece um filme não brilhoso, não pegajoso e muito plástico que possui um aspecto natural e fosco favorecido para homens e mulheres.

Como o agente formador de filme usado de acordo com a presente invenção, compostos tipicamente macromoleculares de origem natural ou sintética podem ser usados, que são solúveis em água ou foram derivados por grupos funcionais para conferir solubilidade em água. Preferivelmente, derivados solúveis em água de polímeros de ocorrência

natural ou derivados de polímeros de ocorrência natural são empregados. É particularmente preferido se usarem derivados solúveis em água de quitosana, o último sendo o produto de desacilação de quitina e sendo, por si só, insolúvel em água. Quitina é uma substância natural constituindo, por exemplo, a carapaça de crustáceos e de muitos insetos.

Particularmente adequados são hidroxialquil quitosanas e carboxialquil quitosanas. Hidroxialquil quitosanas de incluem quitosanas que têm derivações de grupos alquila C_1-C_6 possuindo de 1 a 3 grupos hidróxi. Como exemplo, hidroxipropil quitosana pode ser mencionado. Carboxialquil quitosanas que têm derivações com grupos alquila C_1-C_6 possuindo de 1 a 3 grupos hidróxi, como exemplo, carboximetil quitosana pode ser mencionado.

O agente formador de filme solúvel em água (componente b) pode ser usado em uma quantidade contanto que a formação de um filme da composição reivindicada possa ser fornecida. Tipicamente, a quantidade do componente b) está na faixa de 0,1 a 10% em peso, mais preferivelmente de 0,3 a 8% em peso, mais preferivelmente de 0,5 a 5% em peso da composição total.

A composição de acordo com a presente invenção também compreende usualmente, como o componente c), pelo menos um carreador fisiologicamente aceitável, preferivelmente um solvente.

O solvente é tipicamente um solvente à base de água de forma a evitar uma exposição freqüente e repetida das unhas e da pele adjacente a solventes orgânicos agressivos. Assim, o solvente fisiologicamente aceitável inclui água e misturas de água com co-solventes.

O co-solvente que pode ser usado em combinação com água na composição de acordo com a presente invenção não é particularmente crítico, mas é selecionado dos solventes orgânicos fisiologicamente seguros usuais conhecidos na técnica. Tipicamente, o co-solvente é um solvente hidrofílico e é preferivelmente selecionado de álcoois.

Álcoois adequados são ramificados ou lineares tendo de 1 a 3 grupos hidróxi e de 2 a 6 átomos de carbono, desta forma os grupos hidróxi podem ser parcialmente convertidos em éteres. Álcoois particularmente adequados são etanol, 1-propanol, 2-propanol (isopropanol). Particularmente adequados são etanol ou isopropanol. Preferivelmente, a quantidade total de co-solvente usado em combinação com água presente na composição de acordo com a presente invenção é suficientemente volátil para fornecer tempos de secagem aceitáveis da formulação tópica para unha. Tempos de secagem usuais, i.e., o tempo levado para se secar pelo toque, são menos que cerca de cinco minutos, preferivelmente, menos que cerca de dois minutos.

Quando água é usada em combinação com um ou mais co-solventes, é importante que os solventes individuais sejam compatíveis um com o outro e formem uma solução clara que é estável contra a separação de fases no tempo. Além disso, os sistemas de solvente usados de acordo com a presente invenção devem não somente fornecer taxas de evaporação uniformes e boa estabilidade, mas também permitir boas características de viscosidade de fluxo de forma a facilitar a aplicação da formulação tópica para unha.

O pelo menos um solvente fisiologicamente aceitável (componente c) é usualmente empregado em uma quantidade adequada de forma a conferir as propriedades descritas acima. É preferido que o componente c) esteja presente na composição de acordo com a presente invenção em uma quantidade de 40 a 99,8% em peso, mais preferivelmente de 60 a 99% em peso, mais preferivelmente de 80 a 95% em peso da composição total. O teor de água no componente c) é tipicamente de 15 a 70% em peso, preferivelmente de 30 a 65% em peso do componente c) de forma a conferir as propriedades desejadas. Conseqüentemente, o co-solvente usado em combinação com água está tipicamente presente em uma quantidade de 30 a 85% em peso, preferivelmente de 35 a 70% em peso do componente c) de

20

forma a conferir as propriedades descritas acima.

A composição de acordo com a presente invenção pode também conter outros agentes ativos além do extrato de ervas de Equisetum, e.g., doadores de enxofre, agentes antimicóticos, agentes antibióticos, agentes antiinflamatórios, agentes anti-sépticos e/ou agentes anestésicos locais.

Os doadores de enxofre podem interagir com o processo de formação e/ou reconstituição da queratina de unha.

Exemplos de doadores de enxofre que podem ser incluídos na composição de acordo com a presente invenção incluem aminoácido sulfatados e derivados, 1-metionina, 1-cisteína, 1-cistina, taurina, 4-ácido 4-tiazolidino carboxílico, metil sulfonil metano.

Estes agentes podem ser usados nas quantidades respectivas costumeiras na técnica. Eles são usualmente empregados em uma quantidade de 0,1 a 20% em peso, preferivelmente de 0,2 a 10% em peso.

Exemplos de agentes antimicóticos que podem ser incluídos na composição de acordo com a presente invenção são derivados de imidazol e seus sais; derivados de triazol e seus sais; derivados de piridona, tais como ciclopirox, octopirox e seus sais; derivados de polieno e seus sais; derivados de alilamina, tais como terbinafina e seus sais; derivados de morfolina, tais como amorolfina e seus sais; derivados de bromsalan e seus sais; nistatina e compostos relacionados; griseofulvina e compostos relacionados; clorofenesina e compostos relacionados; clodantoína e compostos relacionados; ácido undecilênico e seus sais e o agentes antimicóticos descritos na WO 02/07863A1.

Estes agentes podem ser usados nas quantidades respectivas costumeiras na técnica. Eles são usualmente empregados em uma quantidade de 0,1 a 15% em peso.

Exemplos de agentes antibióticos que podem ser listados na composição de acordo com a presente invenção incluem aminoglicosídeos e

seus sais; agentes antimicobacterianos e seus sais; cefalosporinas e beta lactamas relacionadas e seus sais; cloranfenicol e compostos relacionados; glicopeptídeos e seus sais; derivados de fusidano e seus sais; lincosamidas e seus sais; macrolidas e seus sais; mupirocina e compostos relacionados; derivados de nitrofurano e seus sais; derivados de oxazolidinona e seus sais; penicilinas e seus sais; derivados de ácido fosfônico e seus sais; polimixina e seus sais; agentes anti-bacterianos de polipeptídeo e compostos relacionados; quinolonas e seus sais; sulfonamidas e diaminopirimidinas e seus sais; tetraciclinas e seus sais.

22

Estes agentes antibióticos podem ser usados nas quantidades respectivas costumeiras na técnica. Os agentes antibióticos são usualmente empregados em uma quantidade de 0,1 a 10% em peso. O agente antiinflamatório que pode ser usado na composição de acordo com a presente invenção incluem agentes antiinflamatórios esteroidais e não-esteroidais.

Exemplos de agentes antiinflamatórios esteroidais incluem 21-acetoxipregmolona, alclometasona ou seu sal de dipropionato, algestona, amcinonida, beclometasona ou seu sal de dipropionato, betametasona e seus sais, incluindo, por exemplo, benzoato de betametasona, dipropionato de betametasona, fosfato de sódio de betametasona, fosfato e acetato de sódio de betametasona, e valerato de betametasona; clobetasol ou seu sal de propionato, pivalato de clocortolona, hidrocortisona e seus sais, incluindo, por exemplo, acetato de hidrocortisona, butirato de hidrocortisona, cipionato de hidrocortisona, fosfato de hidrocortisona, fosfato de sódio de hidrocortisona, succinato de sódio de hidrocortisona, tebutato de hidrocortisona, e valerato de hidrocortisona; acetato de cortisona, budesonida, desonida, desoximetasona, dexametasona e seus sais, por exemplo, acetato e fosfato de sódio; diacetato de diflorasona, acetato de fludrocortisona, flunisolida, fluocinolona acetona, fluocinonida, fluorometalona, flurandrenonida, halcinobonida, medrisona, metilprednisolona e seus sais, e.g., acetato, succinato de sódio; furoato de

mometasona, acetato de parametasona, prednisolona e seus sais, e.g., acetato, dietilaminoacetato, fosfato de sódio, succinato de sódio, tebutato, trimetilacetato; prednisona, triamcinolona e derivados destes, e.g. acetonida, benetonida, diacetato, hexacetonida.

13

5 Exemplos de agentes antiinflamatórios não esteroidais incluem ácido acetil salicílico, butilpirazolidinas e seus sais; derivados de ácido acético e seus sais; derivados de oxicam e seus sais; derivados de ácido propiônico e seus sais; fenamatos e seus sais; coxibs e seus sais; nimesulida e compostos relacionados.

10 Estes agentes antiinflamatórios podem ser usados nas quantidades respectivas costumeiras na técnica. Os agentes antiinflamatórios são usualmente empregados em uma quantidade de 0,1 a 5% em peso.

Exemplos de agentes anti-sépticos que podem ser usados na composição de acordo com a presente invenção incluem benzalconioclorigida, 15 benzetonioclorigida, cetrimoniobromida, clorexidina, dequalinioclorigida, triclocarban, triclosan, ácido salicílico, ácido benzóico, ácido sórbico e seus sais, ácido p-hidroxibenzóico e seus ésteres.

20 Estes agentes anti-sépticos podem ser usados nas respectivas quantidades costumeiras na técnica. Os agentes anti-sépticos são usualmente empregados em uma quantidade de 0,01 a 5% em peso.

Exemplos de agentes anestésicos locais que podem ser usados na composição de acordo com a presente invenção incluem benzocaína, butamben e seu picrato, hidrocloreto de piperocaína, hidrocloreto de oxibuprocaina, hidrocloreto de tetracaína, hidrocloreto de lidocaína, 25 hidrocloreto de cincocaína, oxetacaína, hidrocloreto de propiocaína, hidrocloreto de bupivacaína, hidrocloreto de mepivacaína, hidrocloreto de diclonina, hidrocloreto de fomocaína, hidrocloreto de quinisocaína, polidocanol e álcool benzílico.

Estes agentes anestésicos locais podem ser usados nas

quantidades respectivas costumeiras na técnica. Os agentes anestésicos locais são usualmente empregados em uma quantidade de 0,3 a 10% em peso.

24

Em adição, a composição de acordo com a presente invenção pode conter outros aditivos convencionais costumeiramente presentes em esmaltes de unha cosméticos ou medicinais, em particular melhoradores de penetração. Os melhoradores de penetração incluem qualquer composto conhecido na técnica que pode melhorar a penetração do composto farmacologicamente ativo através da pele ou através da unha. Em outras palavras, o melhorador de penetração melhora a difusão de profundidade da droga. Os melhoradores de penetração adequados incluem ácido salicílico, uréia, monioglicerol, N-acetilcisteína, acetato de etila, sulfóxido de dimetila (DMSO), dimetilacetamida e os melhoradores de penetração descritos na WO 99/39680. Os melhoradores de penetração podem ser usados em uma quantidade de 0 a 10% em peso, preferivelmente de 0,1 a 8% em peso, mais preferivelmente de 1 a 5% em peso da composição total.

Outros aditivos convencionais costumeiramente presentes nas formulações cosméticas ou medicinais para unha podem incluir retardantes de sedimentação, agentes quelantes, antioxidantes, silicatos, substâncias de aroma, agentes umectantes, derivados de lanolina, estabilizantes de luz e substâncias antibacterianas.

A composição de acordo com a presente invenção pode ser preparada de acordo com procedimentos típicos normalmente empregados no campo de formulação para preparações líquidas, tais como soluções, esmalte de unha, loção ou espuma, ou para preparações semi-sólidas, tais como creme ou gel. Para preparações líquidas, o pelo menos um extrato de ervas do gênero Equisetum e o pelo menos um agente formador de filme solúvel em água podem ser colocados em contato com um solvente ou uma mistura de solventes e outros componentes líquidos ou simultaneamente ou separadamente por técnicas de mistura convencionais. Nenhuma ordem

particular de adição dos ingredientes respectivos é requerida. É preferido se fornecer agitação de forma a assegurar completa dissolução dos ingredientes. Se qualquer dos ingredientes estiver na forma sólida, é particularmente preferido se adicionar tal ingrediente gradualmente aos componentes líquidos de forma a evitar aglomeração.

5

Para preparações semi-sólidas, o pelo menos um extrato de ervas do gênero Equisetum e o pelo menos um agente formador de filme solúvel em água podem ser misturados com excipientes adequados, tais como solventes, emulsificantes, tensoativos e/ou agentes de rigidez, ou simultaneamente ou separadamente por técnicas de mistura convencionais. É preferido se fornecer agitação sob aquecimento e sobrecarga do solvente de forma a evitar perdas de evaporação.

10

A composição de acordo com a presente invenção é aplicada como um filme ou como uma camada fina na superfície da unha de forma a evitar e/ou tratar alterações específicas da estrutura ungueal, tais como resistência reduzida, onicosquisia e fragilidade ungueal.

15

Usualmente, a composição vai ser aplicada repetidamente durante um período de várias semanas ou meses, dependendo do estado ungueal. Geralmente, a composição aplicada vai conter princípio ativo suficiente a ser difundido na unha de forma que a aplicação deva ser repetida somente uma vez ou duas vezes por dia de forma a assegurar sua efetividade.

20

Os agentes formadores de filme preferidos da presente invenção mostram um efeito de potencialização surpreendente quando empregados com extratos de ervas Equisetum. Este efeito é particularmente pronunciado com hidroxialquil quitosanas e de carboxialquil quitosanas.

25

Enquanto agentes formadores de filme, por si só, não mostram qualquer endurecimento ou efeito de reconstrução das unhas quando testados em sistemas apropriados, o efeito do Equisetum por si só é melhorado em combinação quando empregado em combinação com os agentes formadores

de filme na presente invenção.

A composição da presente invenção e seu uso como uma formulação de endurecimento e reestruturação da unha é ilustrada, mas não limitada aos seguintes exemplos. Todas as quantidades em % são % em peso.

26

5 EXEMPLO 1

Uma formulação de esmalte de unha tendo a seguinte composição em peso é preparada:

	1. água purificada	52,5%
	2. etanol	40,0%
10	3. Extrato glicólico de Equisetum	5,0%
	4. hidroxipropil quitosana (HPCH)	1,0%
	5. L-metionina	1,0%
	6. monometiléter de dietilenoglicol	0,5%

15 A formulação foi preparada usando-se um vaso fechado adequado provido com um agitador. A este vaso foram adicionados etanol, água deionizada e monometiléter de dietilenoglicol para formar uma mistura. Posteriormente, após a dissolução deste, extrato glicólico de Equisetum arvense e L-metionina foram adicionados. Finalmente, hidroxipropil quitosana foi adicionado e a mistura resultante foi agitada por 24 horas ou até
20 a dissolução.

A composição de esmalte de unha obtida tinha uma aparência clara e homogênea e uma cor amarelada mesmo após armazenagem prolongada. Além disso, o esmalte foi capaz de formar um filme plástico, não pegajoso, e fosco, que pode fortemente aderir às unhas. Quando aplicado, o
25 esmalte permeável a ar e a umidade não queimou ou causou irritação na pele adjacente ou no leito periungueal.

EXEMPLO 2

Uma formulação de esmalte de unha tendo a seguinte composição em peso é preparada:

	1. água purificada	50,5%
	2. etanol	40,0%
	3. Extrato glicólico de Equisetum	4,0%
	4. aroma de cereja	3,0%
5	5. hidroxipropil quitosana (HPCH)	1,0%
	6. ácido 4-tiazolidina carboxílico	1,0%
	7. álcool cetosteárico	0,5%

27

A formulação foi preparada como mostrado no Exemplo 1 e o esmalte de unha resultante exibiu as mesmas propriedades como mencionado no Exemplo 1.

EXEMPLO 3

Uma formulação de esmalte de unha tendo a seguinte composição em peso é preparada:

	1. água purificada	51,0%
15	2. etanol	40,0%
	3. Extrato glicólico de Equisetum	5,0%
	4. aroma Tropical	3,0%
	5. hidroxipropil quitosana (HPCH)	0,5%
	6. acetato de etila	0,5%

A formulação foi preparada como mostrado no Exemplo 1 e o esmalte de unha resultante exibiu as mesmas propriedades como mencionado no Exemplo 1.

EXEMPLO 4

Uma formulação de esmalte de unha tendo a seguinte composição em peso é preparada:

	1. água purificada	52,5%
	2. etanol	40,0%
	3. Extrato glicólico de Equisetum	5,0%
25	4. hidroxipropil quitosana (HPCH)	1,0%

5. metilsulfonilmetano	1,0%
6. monometil éter de dietilenoglicol	0,5%

28

A formulação foi preparada como mostrado no Exemplo 1 e o esmalte de unha resultante exibiu as mesmas propriedades como mencionado no Exemplo 1.

EXEMPLO 5

Uma formulação de esmalte de unha tendo a seguinte composição em peso é preparada:

	1. água purificada	49,0%
10	2. etanol	40,0%
	3. Extrato glicólico de Equisetum	5,0%
	4. aroma de cereja	3,0%
	5. carboxipropil quitosana (HPCH)	1,0%
	6. metil sulfonil metano	1,0%
15	7. álcool cetosteárfico	0,5%
	8. acetato de etila	0,5%

A formulação foi preparada como mostrado no Exemplo 1 e o esmalte de unha resultante exibiu as mesmas propriedades como mencionado no Exemplo 1.

EXEMPLO 6

Uma formulação de esmalte de unha tendo a seguinte composição em peso é preparada:

	1. água purificada	49,0%
	2. etanol	40,0%
25	3. Extrato glicólico de Equisetum	5,0%
	4. aroma de cereja	3,0%
	5. hidroxipropil quitosana (HPCH)	1,0%
	6. L-metionina	1,0%
	7. monometil éter de dietilenoglicol	0,5%

A formulação foi preparada como mostrado no Exemplo 1 e o esmalte de unha resultante exibiu as mesmas propriedades como mencionado no Exemplo 1.

29

EXEMPLO 7

5 Uma formulação de creme tendo a seguinte composição em peso é preparada:

	1. água purificada	61,5%
	2. álcool cetílico	5,5%
	3. Extrato estearílico	5,5%
10	4. 2-octildodecanol	5,5%
	5. Extrato glicólico de Equisetum	5,0%
	6. Dietanolamina de ácido graxo de coco	4,0%
	7. Albumina de vaselina	3,5%
	8. Polysorbate 60	3,5%
15	9. Parafina líquida leve	2,5%
	10. Monoestearato de sorbitano	1,5%
	11. Hidroxipropil quitosana (HPCH)	1,0%
	12. Álcool benzílico	1,0%

20 A formulação foi preparada usando-se um tanque de aço inoxidável adequado, fornecido com um sistema de termo-ajuste e agitador. A este tanque foram adicionados álcool cetílico, álcool estearílico, 2-octidildodecanol, dietanolamina de ácido graxo de coco, albumina de vaselina, Polysorbate 60, parafina líquida leve, monoestearato de sorbitano e álcool benzílico. A mistura foi tratada e mantida a 70-75°C sub condições de
 25 agitação. Posteriormente, extrato glicólico de Equisetum arvense e hidroxipropil quitosana foram adicionados sob agitação. Finalmente, água foi adicionada a 75-80°C e agitada por 5 minutos. A água foi sobrecarregada por 10% para evitar perdas de evaporação. Então, a mistura foi resfriada a 28-30°C e descarregada em um tanque de aço inoxidável.

A composição de creme obtida tinha uma aparência clara e homogênea e uma cor amarelada mesmo após armazenagem prolongada. Quando aplicado nas unhas, o creme foi capaz de formar uma camada de plástico que pode aderir fortemente às unhas, não queimou ou causou irritação na pele adjacente ou no leito periungueal.

EXEMPLO 8

Uma formulação de espuma tendo a seguinte composição em peso é preparada:

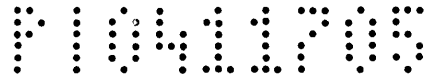
	1. propileno glicol	60,3%
10	2. água purificada	30,0%
	3. Extrato glicólico de Equisetum	5,0%
	4. Dietanolamida de ácido graxo de coco	3,5%
	5. hidroxipropil quitosana (HPCH)	1,0%
	6. P-tolueno sulfonato de trimetilcetilamônio	0,2%

A formulação foi preparada usando-se um tanque de aço inoxidável adequado, fornecido com um agitador. Extrato de quitosana foi dissolvido em propileno glicol, então uma solução aquosa contendo hidroxipropil quitosano, p-tolueno sulfonato de trimetilcetilamônio e dietanolamida de ácido graxo de coco foi adicionada. A mistura foi mantida a 25-30°C sob condições de agitação.

O líquido acima, uma vez colocado no vaso equipado com o dispositivo apropriado, forneceu uma espuma macia e persistente, que pode ser espalhada nas unhas, fornecendo um filme fosco que fortemente aderiu à superfície da unha. O mesmo resultado foi alcançado usando-se a composição acima com um propelente gasoso em pressão ordinária ou um líquido em alta pressão, tal como isobutano em um frasco pressurizado normal.

EXEMPLO 9

Uma formulação de loção tendo a seguinte composição em peso é preparada:



1.	polietileno glicol 400	93,89%
2.	Extrato glicólico de Equisetum	5,00%
3.	hidroxipropil quitosana (HPCH)	1,00%
4.	Ácido láctico	0,10%
5.	Butil hidroxianisol	0,01%

31

A formulação foi preparada usando-se um tanque de dissolução de aço inoxidável, provido com um agitador e uma camisa de aquecimento-resfriamento. O polietileno glicol foi aquecido até 32-35°C forçando-se vapor através da camisa de aquecimento do tanque de dissolução. Então, enquanto e agitação, os ingredientes foram adicionados e dissolvidos. Na dissolução, a mistura foi agitada por 3 horas até homogeneizar.

A loção acima, uma vez colocada na unhas, forneceu um filme fosco que fortemente aderiu à superfície da unha.

EXEMPLO 10

Um estudo clínico foi realizado em 36 mulheres com alterações ungueais tais como distrofia, onicólise, onicosquisia e fragilidade ungueal como resultado de doenças ungueais prévias (onicomicose, psoríase, infecções bacterianas) ou causas exógenas (agentes químicos, trauma, umidade) em que foi aplicada voluntariamente por 28 dias uma composição obtida pelo mesmo método indicado no Exemplo 1. O estudo foi aleatório, controlado versus nenhum tratamento nos indivíduos. O produto foi aplicado unilateralmente uma vez ao dia, preferivelmente na noite, em todas as unhas de uma das mãos, em toda a superfície da unha, por 28 dias consecutivos. A mão a ser tratada foi aleatoriamente escolhida, a outra mão serviu como o controle não tratado.

Os parâmetros de eficácia de acordo com o protocolo foram gravados na linha de base e após 14 e 28 dias. Incluiu uma avaliação clínica das unhas tratadas e não tratadas e os moldes das unhas do polegar de ambas as mãos, feitas por resina de silício. Os moldes foram analisados por

propilometria óptica computadorizada de acordo com um método validado. As cristas longitudinais foram medidas como resultado de aspereza média nos moldes da unha (Ra). O resultado de Ra foi $10,96 \pm DP 2,58$ na linha de base, $9,46 \pm 2,08$ após 14 dias e $8,99 \pm 1,72$ após 28 dias nas unhas tratadas com a composição de acordo com o Exemplo 1. Nos homens, houve uma diminuição em 14% no tempo de avaliação intermediário e uma diminuição de 18% no final da aplicação. Pelo contrário, não houve mudança de aspereza nas unhas não tratadas, cujos resultados de Ra foram $9,78 \pm 3,37$ na linha de base, $9,82 \pm 3,31$ após 14 dias e $10,32 \pm 3,4$ no final do período de observação. As diferenças de resultados de Ra no final comparado com os da linha de base entre as unhas tratadas e não tratadas foram altamente significativos ($p < 0,001$). Os dados são sumarizados na Figura 1. Dentre os parâmetros clínicos, distrofia, onicólise, onicosquisia, e fragilidade ungueal foram medidos por uma escala semi-quantitativa de 4 pontos. Enquanto não houve nenhuma mudança na distrofia e na onicólise em nenhum grupo, uma melhora na onicosquisia e na fragilidade ungueal foi registrada nas unhas tratadas, significativamente maior ($p < 0,001$) para ambos os parâmetros do que os resultados registrados nas unhas não tratadas.

Os dados são sumarizados na Tabela 1.

Tabela 1 - Avaliação de parâmetro clínico do dia 21 comparado com a linha de base em controle de unhas tratadas e unhas não tratadas

Parâmetro clínico	Unhas tratadas	Unhas de controle não tratadas
onicosquisia	15% (nenhuma mudança) 70% (melhora de 1 grau) 15% (melhora de 2 graus)	91% (nenhuma mudança) 9% (piorou)
fragilidade ungueal	30% (nenhuma mudança) 67% (melhora de 1 grau) 3% (melhora de 2 graus)	94% (nenhuma mudança) 3% (melhora de 1 grau) 3% (piorou)
Distrofia	100% (nenhuma alteração)	100% (nenhuma alteração)
onicólise	100% (nenhuma alteração)	100% (nenhuma alteração)

EXEMPLO 11

Um estudo clínico foi realizado em 60 mulheres onicosquisia e fragilidade ungueal em que foi aplicada voluntariamente por 4 semanas uma composição obtida pelo mesmo método indicado no Exemplo 1. O estudo foi aleatório, controlado, duplamente cego, grupos paralelos versus:

- uma composição como aquela indicada no Exemplo 1, sem extrato de ervas de Equisetum
- uma composição como aquela indicada no Exemplo 1, sem hidroxipropil quitosana.

Cada indivíduo recebeu um tratamento, aleatoriamente designado. O produto foi aplicado em todas as superfícies das unhas de ambas as mãos uma vez ao dia, preferivelmente à noite, por 4 semanas consecutivas.

Os parâmetros de eficácia de acordo com o protocolo foram gravados na linha de base e a cada semana. Eles incluíram uma avaliação clínica das unhas, medindo onicosquisia e fragilidade ungueal por meio de uma escala semi-quantitativa de 5 pontos de 0 = nenhum a 4 = muito severa. No final, a impressão global do indivíduo foi também gravada, por meio da seguinte escala: piorou; nenhuma mudança; melhora; recuperação. Os resultados foram sumarizados na Figura 2. Melhora definitiva de ambos, onicosquisia e fragilidade ungueal, foi notada nas unhas do Grupo 1, tratadas com a composição obtida pelo mesmo método indicado no Exemplo 1. A melhora foi significativamente maior, em ambos, nos gravados no grupo 2, que aplicaram uma composição semelhante à indicada no Exemplo 1, mas diferente em que a hidroxipropil quitosana de estava ausente, e no grupo 3, que aplicaram uma composição semelhante à indicada no Exemplo 1, mas diferente em que o extrato de ervas de Equisetum estava ausente. A impressão global dos indivíduos gravada no final do estudo forneceu os resultados relatados na Tabela 2:

Tabela 2 - Impressão global dos indivíduos após 4 semanas de tratamento com a composição de acordo com o Exemplo 1 (grupo 1), uma composição semelhante à indicada no Exemplo 1, sem hidroxipropil quitosana (grupo 2), e uma composição semelhante à indicada no Exemplo 1, sem extrato de ervas de Equisetum (grupo 3): $P < 0,001$ entre o grupo 1 e o grupo 2; $p < 0,001$ entre os grupos 1 e 3.

Grupo	Piorou Nº de indivíduos	Nenhuma mudança Nº de indivíduos	Melhora Nº de indivíduos	Recuperação Nº de indivíduos
1	0	0	12	8
2	1	8	11	0
3	0	14	6	0

REIVINDICAÇÕES

1. Uso de uma composição compreendendo:

a) de 0,1 a 15% de um extrato alcoólico ou hidro alcoólico de *Equisetum arvense*,

b) de 0,1 a 10% de hidroxipropil quitosana

caracterizado pelo fato de ser para a preparação de uma composição tópica para o tratamento de oncosquisia.

2. Uso, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado pelo** fato de que a composição compreende c) pelo menos um carreador fisiologicamente aceitável.

3. Uso, de acordo com a reivindicação 1 ou 2, **caracterizado pelo** fato de que a composição compreende d) pelo menos um doador de enxofre.

4. Uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, **caracterizado pelo** fato de que o referido extrato alcoólico de *Equisetum arvense* é um extrato glicólico.

5. Uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações 2 a 4, **caracterizado pelo** fato de que o componente c) é água ou uma mistura de água com pelo menos um co-solvente.

6. Uso, de acordo com a reivindicação 5, **caracterizado pelo** fato de que o dito co-solvente é um álcool.

7. Uso, de acordo com a reivindicação 6, **caracterizado pelo** fato de que o dito álcool é um álcool ramificado ou linear tendo de 1 a 3 grupos hidróxi e de 2 a 6 átomos de carbono, preferencialmente etanol, 1-propanol e/ou isopropanol.

8. Uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações 3 a 7, **caracterizado pelo** fato de que o componente d) é selecionado dentre aminoácidos sulfatados e seus derivados, 1-metionina, 1-cisteína, 1-cistina, taurina, ácido 4-tiazolidino carboxílico, e/ou metilsulfonil metano.

9. Uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 8, **caracterizado pelo** fato de que também compreende melhoradores

de penetração, retardantes de sedimentação, agentes quelantes, antioxidantes, silicatos, substâncias de aroma, agentes umectantes, derivados de lanolina, estabilizantes de luz e/ou substâncias antibacterianas.

10. Uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 9, **caracterizado pelo** fato de que também compreende um agente ativo adicional dentre agentes antimicóticos, agentes antibióticos, agentes antiinflamatórios, agentes anti-sépticos e/ou agentes anestésicos locais.

11. Uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 10, **caracterizado pelo** fato de que o componente a) está presente em uma quantidade de 0,3 a 15% em peso, preferencialmente de 0,5 a 10% em peso da composição total.

12. Uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 11, **caracterizado pelo** fato de que o componente b) está presente em uma quantidade de 0,3 a 8% em peso, preferencialmente de 0,5 a 5% em peso da composição total.

13. Uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações 2 a 12, **caracterizado pelo** fato de que o componente c) está presente em uma quantidade de 40 a 99,8% em peso, preferencialmente de 60 a 99% em peso, mais preferencialmente de 80 a 95% em peso da composição total.

14. Uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações 2 a 13, **caracterizado pelo** fato de que o teor de água no componente c) é de 15 a 70% em peso, preferencialmente de 30 a 65% em peso do componente c).

15. Uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações 3 a 14, **caracterizado pelo** fato de que o componente d) está presente em uma quantidade de 0,1 a 20% em peso, preferencialmente de 0,2 a 10% em peso da composição total.

16. Uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 15, **caracterizado pelo** fato de que a dita composição

essencialmente consiste de:

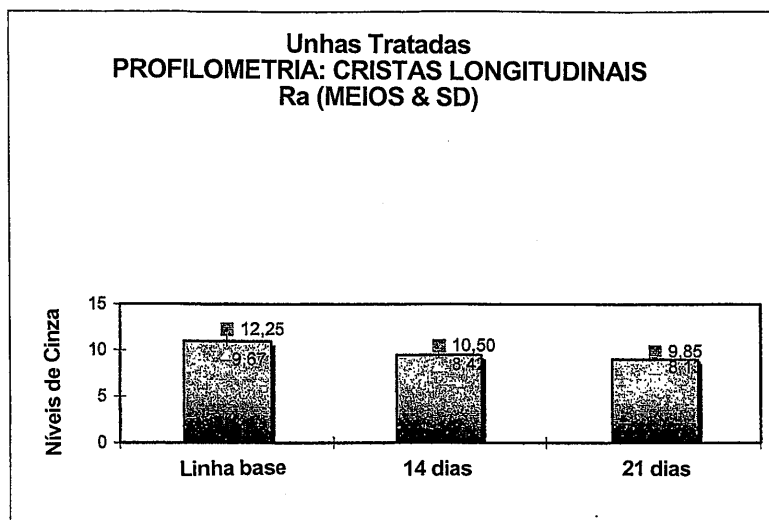
a) de 0,1 a 15% de um extrato alcoólico ou hidro alcoólico de *Equisetum arvense*,

b) de 0,1 a 10% de um agente formador de filme solúvel em água, preferencialmente um derivado de quitosana, mais preferencialmente hidroxialquil quitosanas e/ou carboxialquil quitosanas;

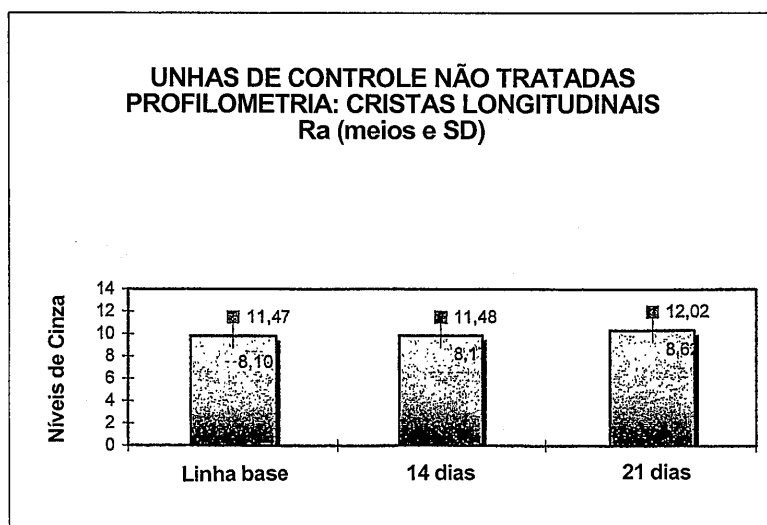
c) pelo menos um carreador fisiologicamente aceitável;

d) pelo menos um doador de enxofre.

Figura 1 - Avaliação por profilometria de sulco longitudinal (a) unhas tratadas (14 dias vs linha base $p < 0,01$ – 21 dias vs linha base $p < 0,001$); (b) em controles não tratados (não significante)

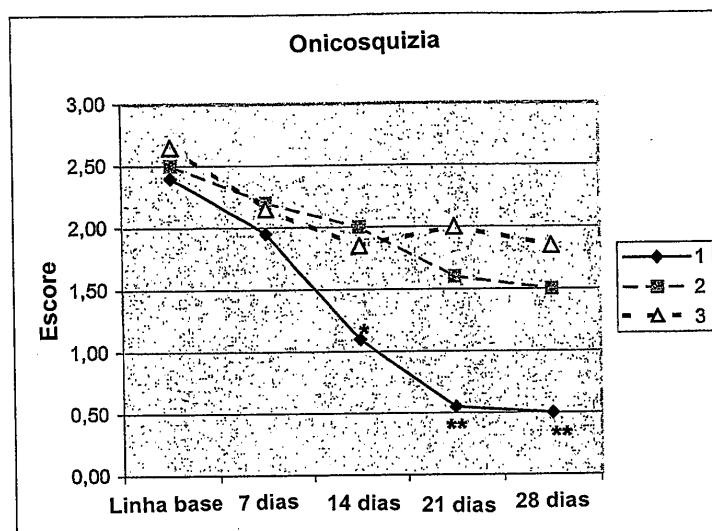


(a)

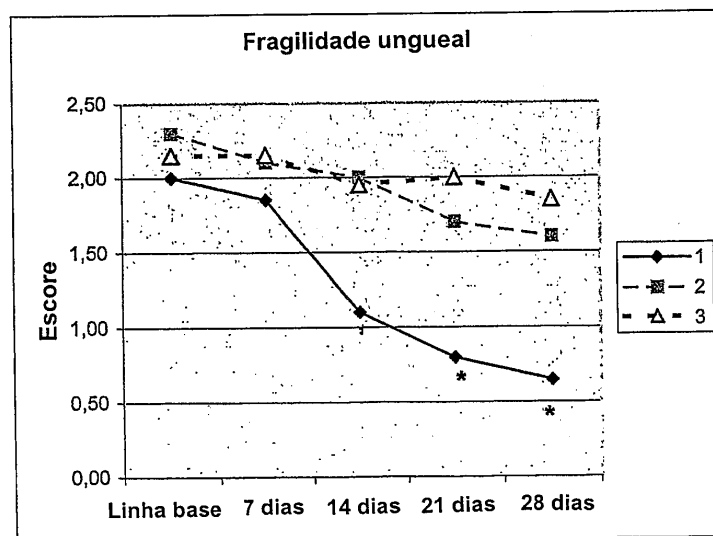


(b)

Figura 2 – Curso do tempo de onicosquiza (a) e de fragilidade ungueal (b) durante o tratamento com a composição de acordo com o exemplo 1 (grupo 1), uma composição como indicada no exemplo 1, sem hidroxipropil quitosana (grupo 2), e uma composição como indicada no exemplo 1, sem extrato de erva Equisetum (grupo 3) * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$ entre tratamentos



(a)



(b)