



República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(11) BR 112012021532-9 B1



(22) Data do Depósito: 25/02/2011

(45) Data de Concessão: 02/07/2019

(54) Título: COMPOSIÇÃO PARA TRATAMENTO DE UNHAS COM FUNGO

(51) Int.Cl.: A61K 31/19; A61K 31/194; A61K 45/06; A45D 29/04; A45D 29/18; (...).

(30) Prioridade Unionista: 26/02/2010 GB 1003336.3.

(73) Titular(es): LRC PRODUCTS LIMITED.

(72) Inventor(es): NEIL JOHNSON.

(86) Pedido PCT: PCT GB2011050379 de 25/02/2011

(87) Publicação PCT: WO 2011/104562 de 01/09/2011

(85) Data do Início da Fase Nacional: 27/08/2012

(57) Resumo: Composição Para Tratamento de Unhas com Fungo. A presente invenção provê uma composição para tratamento de unhas com fungo compreendendo uma fonte de próton, um umectante, um agente de formação de filme, um agente para intensificar penetração, pelo menos um solvente, e opcionalmente pelo menos um componente adicional selecionado do grupo que consiste em um ou mais condicionadores de unhas, consevantes, inibidores de UV, pigmentos, corantes e perfumes. Em outros aspectos, a presente invenção provê um processo para a preparação de uma composição para tratamento de unhas com fungo, uso da composição no tratamento de infecção de unhas com fungo, um dispositivo para tratamento de unhas com fungo, e um kit compreendendo uma composição para tratamento de unhas com fungo da presente invenção em combinação com um dispositivo para tratamento de unhas com fungo da presente invenção.

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para: "**COMPOSIÇÃO**
PARA TRATAMENTO DE UNHAS COM FUNGO".

A presente invenção refere-se geralmente a condições de fungo e seu tratamento, e em particular a uma composição para uso no tratamento de tais condições, particularmente condições de unhas das mãos e unhas dos pés.

Estima-se que unha com fungo (ou onicomicose) afete aproximadamente 2% a 13% da população da Europa e América do Norte, com a prevalência aumentando com a idade. A condição se origina devido à invasão do leito da unha por espécie de dermatófitos (um grupo de três tipos de fungo que comumente causam doença na pele em animais e seres humanos), tipicamente *Trichophyton rubrum* ou *Tricophyton mentagrophytes*, e se manifesta como manchas amarelas, marrons ou brancas descoloridas na unha que emanam do lado inferior da unha. Dependendo do local de invasão de dermatófito, vários padrões diferentes de onicomicose são observados. O padrão mais comum se origina da invasão das margens distal ou lateral da unha (onicomicose subungueal distal lateral). Menos comumente, a superfície da placa da unha é invadida diretamente, resultando em ilhas brancas (onicomicose superficial branca). Sintomas secundários incluem espessamento da placa da unha e enrugamento. Onicomicose é uma condição degenerativa e, se não tratada, os dermatófitos

invasores espalham aproximadamente através da placa da unha e leito, levando à quebra e eventual desprendimento da placa da unha.

Embora onicomicose seja classificada como uma condição médica por muitos, a principal preocupação dos que sofrem com a mesma é o impacto cosmético negativo da doença. Muitos sofredores se sentem embaraçados com a aparência visual de suas unhas das mãos ou unhas dos pés e desejam readquirir a aparência normal das unhas. A maioria dos produtos para tratamento de unha com fungo atua sobre a causa principal da condição, isto é, os dermatófitos, em uma tentativa para obter uma cura micológica. Entretanto, os resultados desses tratamentos são, na realidade, os benefícios cosméticos da placa da unha retornando a uma aparência normal, ao contrário de tratamento eficaz, permanente e efetivo da infecção.

Há atualmente várias opções disponíveis para sofredores de unha com fungo ajudar a melhorar a aparência de suas unhas dos pés e unhas das mãos. Essas podem ser amplamente classificadas em três grupos: medicação sistêmica oral, remédios tópicos, e dispositivos médicos. Todas essas opções têm desvantagens em potencial para o uso. Com relação à medicação sistêmica oral, unha com fungo é tratada utilizando antifúngicos sistêmicos como terbinafina, itraconazol ou griseofulvin, que são tomados por via oral e são absorvidos

no sistema circulatório, eventualmente atingindo o leito da unha e placa da unha. A rota de tratamento pode ter baixa eficácia, e, portanto o tratamento tem de continuar por um período de tempo substancial; em alguns casos pode também 5 levar a efeitos colaterais sérios como dano para o fígado.

Drogas tópicas ou remédios são vendidos no balcão e são tipicamente fornecidos em uma laca ou esmalte de unha que forma um filme impermeável sobre a placa da unha. Com o passar do tempo a droga difunde do esmalte ou laca, para 10 dentro da placa da unha e então em direção ao leito da unha onde mata os dermatófitos por ação farmacológica direta sobre os mesmos. Por exemplo, WO 2007/147052 e US 2005/181999 revelam composições tópicas para o tratamento de infecção de unha com fungo, cujas composições compreendem agentes 15 biologicamente ativos. Os agentes biologicamente ativos podem ser agentes antifúngicos, agentes antibacterianos, agentes anti-inflamatórios ou agentes antivirais.

O tempo de tratamento é tipicamente seis meses para unhas das mãos, e nove a doze meses para unhas dos pés, porém 20 essa forma de tratamento tem baixas taxas de cura, com taxas relatadas sendo, por exemplo, aproximadamente 8,5% para um tratamento contendo ciclopirox e aproximadamente 46% para um tratamento contendo amorolfine. Alguns dos tratamentos exigem

remoção completa da unha antes da aplicação do esmalte ou laca.

US 2004/096410 revela uma composição tópica alternativa para o tratamento de infecção de unha com fungo, cuja 5 composição compreende um material de matriz que incorpora um ou mais agentes ativos com umidade e um ou mais umectantes. O material de matriz é aplicado em uma unha durante tratamento por cortar a matriz até o tamanho aproximado da unha, colocando a matriz na unha e fixando a mesma à unha.

10 Diversos tratamentos exigem que o leito da unha seja debridado antes da aplicação do esmalte ou laca. Por exemplo, o tratamento ClearZal® BAC, que contém 0,1% peso/peso de cloreto de benzalcônio, provê uma lixa de unha para debridar a unha antes da aplicação do líquido. Embora esse 15 debridamento possa aumentar a eficácia, a reutilização da lixa promoverá o espalhamento da infecção para outras unhas (ou outras pessoas) através da transferência ou esporos a partir da unha infectada para uma unha não infectada ou recentemente curada.

20 Desenvolvimentos mais recentes focalizaram no que são denominados "dispositivos médicos", isto é, dispositivos que, quando aplicados ao corpo humano, têm um efeito físico ou mecânico em vez de um efeito bioquímico ou farmacêutico. Os dispositivos médicos são reivindicados trabalhar através da

formação de um filme sobre a superfície da unha e penetração de um ambiente não hospitalero até a fonte da infecção embaixo da unha.

Há pouca evidência clínica de que quaisquer desses dispositivos funcionem e uma vez que a maior parte dos dispositivos médicos para unha com fungos disponíveis não têm meio para debridar a camada mais superior da placa da unha (camada dorsal), a penetração do ambiente inóspito desse modo um tratamento eficaz, será extremamente limitada. Embora meios de debridamento (lixas de unhas) possam ser disponíveis separadamente, não há incentivo para evitar ou minimizar o uso cruzado das lixas de unha para evitar contaminação cruzada.

Os requerentes reconheceram que há necessidade de um tratamento para unha com fungo que incorpore um meio para: proteger a unha contra exposição a dermatófitos; fornecer um ambiente não hospitalero para dermatófitos, aumentar a penetração do ambiente não hospitalero até onde é necessário; e de modo que o meio reduza ou elimine o risco da difusão da infecção para outras unhas.

Tendo reconhecido o acima, os requerentes idealizaram agora um modo de atender as necessidades acima.

De acordo com um aspecto da invenção, é fornecida uma composição para tratamento de fungo, especialmente uma

composição para tratamento de unha com fungo, compreendendo uma fonte de próton. Preferivelmente, a composição é um líquido. Será entendido que o termo "composição de tratamento de unha com fungo" indica que, além de uma fonte de próton, a 5 composição inclui outros componentes apropriados onde necessário para o funcionamento adequado da composição.

De acordo com outro aspecto da invenção, é fornecida uma composição de tratamento de unha com fungos compreendendo uma fonte de próton, e um umectante.

10 De acordo ainda com outro aspecto da invenção é fornecida uma composição de tratamento de unha com fungo compreendendo uma fonte de próton, um umectante, um agente de formação de filme, um agente de intensificar penetração e um solvente. Opcionalmente a composição compreende pelo menos um 15 componente adicional selecionado do grupo que consiste em um ou mais condicionadores de unhas, conservadores, inibidores de UV, pigmentos, corantes e perfumes.

Mais preferivelmente, a composição da presente invenção consiste essencialmente em uma fonte de próton, um umectante, 20 um agente de formação de filme, um agente de intensificar penetração, pelo menos um solvente, e opcionalmente pelo menos um componente adicional selecionado do grupo que consiste em um ou mais condicionadores de unhas,

preservativos, inibidores de UV, pigmentos, corantes e perfumes.

De acordo com outro aspecto da invenção, é fornecido um processo para a preparação de uma composição para tratamento de unha com fungo de acordo com a invenção, cujo processo compreende fornecer uma fonte de próton, e misturar a mesma com outros componentes apropriados para formar uma composição para tratamento de unha com fungo.

Componentes apropriados incluem um umectante, um agente de formação de filme, um agente de intensificar penetração, pelo menos um solvente, e componentes adicionais opcionais selecionados do grupo que consiste em um ou mais condicionadores de unhas, conservantes, inibidores de UV, pigmentos, corantes e perfumes.

Uma composição de acordo com a presente invenção é preferivelmente uma composição tópica.

De acordo ainda com outro aspecto da invenção, é fornecido um processo para a preparação de uma composição para tratamento de unha com fungo de acordo com a invenção cujo processo compreende misturar uma fonte de próton, um umectante, um agente de formação de filme, um agente de intensificar penetração e um solvente de modo a formar a composição para tratamento de unha com fungo.

De acordo ainda outro aspecto da invenção, é fornecida uma composição que compreende uma fonte de próton, para uso no tratamento de infecção por fungo, particularmente unha com fungo.

5 De acordo ainda com outro aspecto da invenção, é fornecida uma composição que compreende uma fonte de próton e um umectante para uso no tratamento de infecção por fungo, particularmente unha com fungo.

De acordo ainda com outro aspecto da invenção é
10 fornecida uma composição que compreende uma fonte de próton, um umectante, um agente de formação de filme, um agente de intensificar penetração e um solvente, para uso no tratamento de infecção por fungo, particularmente unha com fungo.

De acordo ainda com outro aspecto da invenção, é
15 fornecido um dispositivo para tratamento de unha com fungo compreendendo uma composição de fluido para tratamento de unha com fungo da invenção.

De acordo ainda com outro aspecto da invenção, é fornecido o uso de uma composição para tratamento da invenção
20 em combinação com um dispositivo de tratamento de unha com fungo.

De acordo com outro aspecto da invenção, é fornecido um kit, particularmente um kit de tratamento para unha com fungo, compreendendo um dispositivo de tratamento de unha com

fungo e uma composição de tratamento de unha com fungo da invenção.

A presente invenção provê inúmeras vantagens em relação a métodos e composições da técnica anterior para tratar infecção de unha com fungo. A composição da presente invenção provê uma composição tópica para tratamento de fungo que não tem os efeitos colaterais ou problemas conhecidos na técnica associados a composições para tratamento de fungo, sistêmicas. A invenção também é um aperfeiçoamento em relação a composições tópicas da técnica anterior utilizadas no tratamento de unha com fungo. Pode ser mostrado que a composição da presente invenção tem um efeito farmacológico aperfeiçoado em relação a outras composições de tratamento de unha com fungo, tópicas como Loceryl®. A fonte de próton, que serve como um ingrediente ativo na composição da invenção provê um aperfeiçoamento em relação a agentes ativos antifúngicos tópicos típicos conhecidos da técnica anterior, que são normalmente compostos orgânicos mais complexos. Compostos orgânicos complexos antifúngicos utilizados na técnica anterior são conhecidos por ter certos efeitos colaterais negativos. O uso da composição da invenção provê a prevenção desses efeitos colaterais.

Adicionalmente, a composição da presente invenção é mais fácil de usar do que a composição de US 2004/096410 uma vez

que não inclui um material de matriz que necessita ser fixado à unha.

A fonte de próton na composição de tratamento de unha com fungo da presente invenção pode ser qualquer fonte de próton apropriada. Preferivelmente, a fonte de próton compreende um ácido orgânico. Mais preferivelmente, a fonte de próton compreende ácido cítrico ou ácido acético. Em uma modalidade altamente preferida, a fonte de próton compreende ácido cítrico. A fonte de próton provê adequadamente que o pH da composição de tratamento de unha esteja na faixa de 0 a 7, preferivelmente de 2 a 6, mais preferivelmente 3 a 5, e mais preferivelmente 2 a 4. A fonte de próton está presente na composição de tratamento de unha com fungo em uma quantidade de preferivelmente 1 a 25% em peso, mais preferivelmente 2 a 15 20% em peso e mais preferivelmente 5 a 15% em peso da composição de fluido de tratamento.

Em modalidades preferidas da presente invenção, a composição de tratamento de unha pode compreender um umectante. O umectante pode ser qualquer material higroscópico apropriado para uso na composição de tratamento de unha com fungo. Preferivelmente, o umectante é glicerina ou propileno glicol. Mais preferivelmente, o umectante é glicerina. Se um umectante estiver presente na composição de fluido de tratamento de unha com fungo, está preferivelmente

presente em uma quantidade de 5 a 60% em peso, mais preferivelmente 10 a 50% em peso, e mais preferivelmente 15 a 40% em peso da composição de fluido para tratamento de unha com fungo. Quando um umectante está presente em composições 5 da presente invenção, acredita-se que o umectante higroscópico absorva água a partir da atmosfera e hidrate a placa de unha para criar um gradiente de difusão de umidade entre a placa de unha e o leito de unha, para facilitar a difusão de componentes solúveis em água da composição de 10 tratamento para o leito de unha. Também se acredita que o umectante aumente o efeito de um agente ceratolítico se presente na composição à medida que se divide e amolece a placa da unha. Pensa-se que os prótons da fonte de unha difundem livremente através da placa de unha à medida que 15 hidrata e amolece, se deslocando ao longo do gradiente de difusão de umidade criado pela água e glicerina, de tal modo que os prótons acumulam no leito de unha onde a infecção é principalmente alojada.

Em modalidades preferidas da presente invenção, a 20 composição de fluido para tratamento de unha com fungo pode compreender um agente formador de filme. O agente formador de filme pode ser qualquer agente de formação de laca ou filme apropriado para uso nas composições de fluido para tratamento de unha com fungo. O agente de formação de filme é

preferivelmente um polímero não reticulado ou qualquer tipo de goma, mais preferivelmente uma goma baseada em um polissacarídeo, como uma goma de polissacarídeo não reticulada. Mais preferivelmente o agente de formação de filme é goma xantana. Se um agente de formação de filme estiver presente na composição de fluido para tratamento de unha com fungo, está preferivelmente presente em uma quantidade de 0,01% a 5% em peso, mais preferivelmente 0,5 a 2% em peso e mais preferivelmente 0,1 a 1% em peso da composição de fluido para tratamento de unha com fungo.

Em modalidades preferidas da presente invenção, a composição para tratamento de unha com fungo pode compreender um agente de intensificar penetração. O agente de intensificar penetração pode ser qualquer agente apropriado para uso como um agente de intensificar penetração em composições para tratamento de unha com fungo. Preferivelmente, o agente de intensificar penetração é um agente que ajuda a amolecer o ambiente inóspito que é a unha e ajuda outros componentes da composição para tratamento de unha com fungo a penetrar através do ambiente inóspito em direção ao leito da unha. Preferivelmente, o agente de intensificar penetração é um agente ceratolítico. O agente de intensificar penetração pode ser qualquer agente ceratolítico

como uréia, ácido tioglicólico, tioglicolato de sódio ou tioglicolato de potássio.

Preferivelmente, o agente ceratolítico é uréia. Se um intensificador de penetração estiver presente na composição de fluido para tratamento de unha com fungo, o intensificador de penetração está presente em uma quantidade preferivelmente de 1 a 15% em peso, mais preferivelmente 1 a 1% em peso, e mais preferivelmente 1 a 5% em peso da composição de fluido para tratamento de unha com fungo.

Em modalidades preferidas da presente invenção, a composição para tratamento de unha com fungo compreende um solvente. Qualquer solvente apropriado para uso em uma composição para tratamento de unha com fungo pode ser utilizado. preferivelmente, o solvente utilizado é um solvente polar, mais preferivelmente um solvente aquoso, e mais preferivelmente água (por exemplo, água deionizada). Se um solvente estiver presente nas composições de fluido para tratamento, pode estar presente em qualquer quantidade apropriada para formar uma composição para tratamento de unha com fungo, eficaz.

Em várias modalidades da presente invenção, as composições para tratamento de unha com fungo podem compreender outros componentes apropriados, como aqueles conhecidos na técnica de composições para tratamento de unha

com fungo. Por exemplo, em várias modalidades, a composição para tratamento de unha com fungo pode compreender um ou mais condicionadores de unha, conservadores, inibidores de UV, pigmentos, corantes e perfumes.

5 Preservativos adicionais preferidos podem compreender benzoato de sódio, sorbato de sódio, ácido sórbico ou ácido benzóico. Se um preservativo está presente na composição para tratamento de unha com fungo, está presente em uma quantidade preferivelmente de 0,01% a 2% em peso, mais preferivelmente 10 0,01 a 1% em peso e mais preferivelmente 0,1 a 0,5% em peso da composição para tratamento de unha com fungo.

Se um condicionador de unha estiver presente na composição para tratamento de unha com fungo, está presente em uma quantidade preferivelmente de 0,01 a 5% em peso, mais preferivelmente 15 0,05 a 25% e mais preferivelmente 0,1 a 1% em peso da composição de fluido para tratamento.

Se um inibidor de UV estiver presente na composição para tratamento de unha com fungo, está presente em uma quantidade preferivelmente de 0,01 a 0,5%, mais preferivelmente 0,01 a 20 0,2% e mais preferivelmente 0,01 a 0,1% em peso da composição para tratamento de unha com fungo.

Pigmentos, corantes e perfumes podem ser utilizados na composição para tratamento de unha com fungo da presente composição para melhorar a cor e essência da composição.

O tratamento de unha com fungo da presente invenção pode compreender mais do que um solvente. Solventes adicionais preferidos compreendem álcool de isopropila, etanol ou acetona. Se um solvente adicional estiver presente na 5 composição para tratamento de unha com fungo, está preferivelmente presente em uma quantidade de 15 a 40%.

Os vários componentes da composição de fluido para tratamento de unha com fungo podem estar presentes na composição em qualquer quantidade de % de peso/peso 10 apropriada para formar uma composição de fluido para tratamento de unha com fungo.

Em uma modalidade preferida da composição para tratamento de unha com fungo da presente invenção, o fluido para tratamento de unha com fungo compreende ácido cítrico, 15 água, goma xantana, uréia e glicerina.

Em uma modalidade preferida da presente invenção, uma composição para tratamento de unha com fungo generalizada está de acordo com a tabela 1 abaixo.

Tabela 1

Função	% peso/peso
Intensificador de penetração	1-5
Umectante	15-40
Agente de formação de filme	0,1-1,0
Ajustador de pH/fonte de próton	5-15
Preservativo	0,01-0,5
Condicionador de unha	0,1-1
Inibidor de UV	0,01-0,1

solvente	até 100
----------	---------

Uma composição particularmente preferida é dada na tabela 2 abaixo.

Tabela 2

Componente	Função	% peso/peso
Uréia	intensificador de penetração	4,50
Glicerina	umectante	20,00
Álcool de isopropila	solvente	20,00
Goma xantana	agente de formação de filme	0,3
Ácido cítrico	ajustador de pH/fonte de próton	12,00
Benzoato de sódio	preservativo	0,2
Pantenol	condicionador de unha	1,00
Tinogard HS*	inibidor de UV	0,05
Água	solvente	41,95

*Tinogard® HS é sulfonato de butil fenol benzotriazolila de

5 sódio disponível da BASF, Alemanha.

Sem ser limitado por teoria, quando um agente de formação de filme está presente nas composições da presente invenção, acredita-se que o agente de formação de filme forme um filme de proteção sobre toda a superfície da unha infectada. O agente de formação de filme também atua como um reservatório para os outros ingredientes da composição. Quando um agente de intensificar penetração está presente nas composições da presente invenção, acredita-se que o agente de intensificar penetrar sirva por romper e desnaturar as moléculas de ceratina que formam parte da unha. Desse modo, rompe e amolece o ambiente inóspito que é a unha e auxilia outros componentes da composição a penetrar no ambiente

inóspito. Quando um umectante está presente em composições da presente invenção, acredita-se que o umectante higroscópico absorva água a partir da atmosfera e hidrate a placa da unha para criar um gradiente de difusão de umidade entre a placa de unha e o leito de unha, para facilitar a difusão de componentes solúveis em água da composição de tratamento para o leito da unha. Também se acredita que o umectante intensifique o efeito de um agente ceratolítico se presente na composição visto que rompe e amolece a placa da unha.

10 Pensa-se que os prótons da fonte de próton difundem livremente através da placa da unha visto que hidrata e amolece, deslocando ao longo do gradiente de difusão de umidade criado pela água e glicerina, de tal modo que os prótons acumulam no leito da unha onde a infecção está

15 principalmente alojada. Isso cria um ambiente suavemente ácido que os dermatófitos acham inóspito. Acredita-se que nesse ambiente suavemente ácido, os dermatófitos não sejam capazes de gerar componentes chave da estrutura celular que são essenciais para sua sobrevivência. Desse modo, morrem e a

20 descoloração da unha cresce para fora - isto é, a nova unha crescendo a partir do leito da unha estará isenta de infecção de fungo se estava presente.

O método da presente invenção compreende misturar a fonte de próton com os outros componentes da composição para

tratamento de unha com fungo como descrito nos parágrafos anteriores, e em quaisquer das quantidades como descrito nos parágrafos anteriores. Os componentes podem ser misturados, por exemplo, utilizando métodos convencionais na técnica. Os 5 componentes podem ser misturados em qualquer ordem para formar a composição para tratamento de unha com fungo.

Preferivelmente, o método da presente invenção compreende misturar a fonte de próton com um umectante e quaisquer dos componentes descritos nos parágrafos anteriores 10 para formar uma composição para tratamento de unha com fungo.

Mais preferivelmente, o método da presente invenção compreende misturar uma fonte de próton com um umectante, um agente de intensificar penetração, um agente formador de filme e um solvente para formar a composição para tratamento 15 de unha com fungo da presente invenção.

Uma composição para uso no tratamento de infecção por fungos é preferivelmente uma composição de acordo com a invenção e pode compreender quaisquer dos componentes descritos nos parágrafos anteriores, e os vários componentes 20 podem estar presentes em quaisquer das quantidades descritas nos parágrafos anteriores, na composição de fluido para tratamento de unha com fungo.

Preferivelmente, a composição é uma composição para tratamento de unha com fungo, preferivelmente para uso

topicamente. A composição para tratamento de unha com fungo pode ser aplicada em qualquer parte da unha do dedo da mão ou unha do dedo do pé, dependendo do local da infecção por fungos. Preferivelmente, a composição para tratamento de unha com fungo é aplicada na camada mais superior da placa de unha. A composição para tratamento de unha com fungo pode ser utilizada para tratar qualquer forma de infecção por fungos. preferivelmente, a infecção por fungos para tratamento é uma infecção da unha do dedo da mão ou unha do dedo do pé, e mais preferivelmente do leito da unha da unha do dedo da mão ou unha do dedo do pé. A infecção fúngica pode ser uma infecção por qualquer tipo de fungo. Preferivelmente, a infecção por fungos é uma infecção por dermatófitos, e mais preferivelmente a infecção é uma infecção por um fungo da espécie *Trichophyton rubrum* ou *Trichophyton mentagrophytes*.

A composição para tratamento de unha com fungo pode ser aplicada a unha do dedo da mão ou unha do dedo do pé de qualquer modo. Preferivelmente, antes da composição para tratamento de unha com fungo ser aplicada à unha da mão ou unha do pé, a camada superior da placa da unha é removida por debridamento, antes da composição para tratamento de unha com fungo ser então aplicada à camada mais superior nova da placa nova. Sem ser limitado por teoria, o processo de debridamento é projetado para reduzir a largura do ambiente inóspito. Isso

é projetado para aumentar a penetração dos componentes da composição para tratamento de unha com fungo através do ambiente inóspito de modo que entre mais facilmente em contato com o local de infecção na placa da unha.

5 Se realizado, o debridamento pode ser realizado por qualquer dispositivo apropriado. Preferivelmente, o debridamento é realizado por um dispositivo de tratamento de unha com fungo. O dispositivo de tratamento de unha com fungo para uso com a composição para tratamento de unha com fungo 10 pode ser qualquer dispositivo de tratamento de unha com fungo conhecido na técnica, embora preferivelmente o dispositivo seja como descrito em nosso pedido de patente UK copendente (no. 1003340.5).

O fato de se debridamento da unha da mão/unha do pé é 15 realizado ou não durante o tratamento, a composição para tratamento de unha com fungo necessita ser aplicada à unha da mão/unha do pé. A composição para tratamento de unha com fungo para uso pode ser aplicada por qualquer meio conhecido na técnica. Preferivelmente, a composição para tratamento de 20 unha com fungo é aplicada utilizando um aplicador de fluido para tratamento de unha com fungo. Esse pode ser qualquer aplicador apropriado ou adequado, porém é preferivelmente uma escova. Preferivelmente, a composição é aplicada de modo a formar um filme contínuo sobre a unha.

A composição para tratamento de unha com fungo da presente invenção pode ser formulada para ter um modo de ação projetado para matar fungo de unha em um período de 1 semana a três meses, mais preferivelmente 1 semana a 2 meses, ainda 5 mais preferivelmente 2 semanas a 6 semanas, e mais preferivelmente em aproximadamente 28 dias. A composição para tratamento de unha com fungo pode ser formulada para realizar os efeitos mencionados acima por preparação de quaisquer das composições descritas em parágrafos anteriores, por quaisquer 10 dos métodos descritos em parágrafos anteriores. Geralmente, a formulação da composição não difere significativamente se a composição é projetada para matar fungo de unha em 1 semana ou em 3 meses. É o regime de dosagem que difere dependendo do quadro de tempo pretendido no qual se deve tratar a infecção 15 de unha com fungo. Qualquer regime de dosagem eficaz para se livrar da infecção de unha com fungo pode ser utilizado com as composições da presente invenção. Preferivelmente, um tratamento de unha (tratamento sendo um debridamento da camada mais superior da placa de unha, seguido por aplicação 20 da composição) é realizado de três vezes diariamente até uma vez a cada duas semanas, mais preferivelmente de duas vezes diariamente até uma vez por semana, e mais preferivelmente uma vez por dia. Quando um tratamento de unha com a composição da invenção é aplicado em uma base diária, a taxa

de extermínio do fungo é geralmente aproximadamente 99% durante um período de três semanas, com remoção completa da infecção por fungo ocorrendo em um período de 28 dias. Quando um tratamento semanal é aplicado, a taxa de extermínio do fungo da unha durante um período de três semanas é aproximadamente 75 a 80%, com remoção completa da infecção por fungo ocorrendo não muito tempo após.

5 Acredita-se que o tratamento de unha com fungo pare o metabolismo dermatófito de tecido de unha e pode evitar 10 acúmulo adicional de material de unha descolorida com o passar do tempo. A composição para tratamento de unha com fungo também pode proteger a unha contra reinfecção. O uso contínuo da composição para tratamento de unha com fungo durante o tempo de tratamento pode permitir que a unha cresça 15 e retorne a uma aparência saudável, e a remoção dos dermatófitos do local de infecção (desaparecimento da infecção).

Os seguintes exemplos são testes realizados para demonstrar os efeitos farmacológicos de certas composições 20 para tratamento de unha com fungo de acordo com a invenção, porém não pretendem limitar de modo algum o escopo da composição ou seu uso. A eficácia de cada composição para tratamento de unha com fungo foi testada utilizando modelo de teste in vitro de propriedade da MedPharm Limited (Guildford,

RU) utilizando unhas humanas infectadas com *Trichophyton rubrum*. Uma representação esquemática das células de teste utilizadas é mostrada na figura 1 e o esboço do teste é:

1. Aparas de unhas de espessura total, com 5 aproximadamente 3 mm x 3 mm de tamanho, foram lavadas e secas e então montadas na célula de teste.

2. Foram então infectadas em um lado utilizando *Trichophyton rubrum* e incubadas por 14 dias.

3. Os líquidos de teste (vide a tabela 3 para 10 formulações) foram então adicionados às aparas de unhas infectadas no lado oposto àquele inoculado com *Trichophyton rubrum*.

4. O regime de dosagem é mostrado na tabela abaixo na tabela 4.

15 5. Ao término do estudo, as células foram desmontadas e as aparas de unhas analisadas em relação à presença de ATP (adenosina-5'-trifosfato).

Tabela 3: formulações de líquido de tratamento de unha com fungo testadas

Ingrediente	HAMN007 % peso/peso	HAMN008 % peso/peso	HAMN011 % peso/peso	HAMN015 % peso/peso
água		até 100		
goma xantana	0,3	0,3	0,3	0,3
glicerina	20	20	20	20
álcool de isopropila	20	20	20	20
pantenol	1,0	1,0	1,0	1,0
monoidrato de	12	12	12	12

ácido cítrico				
benzoato de sódio	0,2	0,2	0,2	0,2
uréia	-	-	-	-
ácido tioglicólico	5,0	1,0		
tioglicolato de potássio	-	-	-	-
Tinogard HS	0,05	0,05	0,05	0,05

Tabela 4: regime de dosagem utilizado com célula de teste de unha com fungo

Item de teste	Formulação	Dosagem
1	HAMN 007	Dosagem diária
2	HAMN 008	
3	HAMN 011	
4	HAMN 015	
5	Loceryl®	
1	HAMN 007	Dosagem semanal
2	HAMN 008	
3	HAMN 011	
4	HAMN 015	
5	Loceryl®	
Controles	Controle infectado	Sem dosagem
	Controle não infectado	

Os testes foram conduzidos contra controles infectados e não infectados, e contra um tratamento comercial Loceryl® (Galderma (UK) Ltd) que tem a forma de uma laca não aquosa e contém 5% peso/peso amorolfina (um agente antifúngico) como o ativo principal.

Para "dosagem diária", cada apara de unha foi lixada utilizando uma lixa individual uma vez por semana (dias 1, 8 e 15) e a formulação de teste aplicada utilizando uma escova imediatamente após lixar, assegurando que a superfície inteira da apara de unha foi coberta. Somente uma demão foi

aplicada por aplicação. Cada apara de unha foi então deixada secar por cinco minutos para permitir que o filme se forme e a apara de unha foi então incubada. A dosagem foi repetida uma vez por dia por 21 dias.

5 Para "Dosagem semanal", cada apara de unha foi lixada utilizando uma lixa individual uma vez por semana (dias 1, 8 e 15) e a formulação de teste aplicada utilizando uma escova de unha imediatamente após lixar, assegurando que a superfície inteira da apara de unha foi coberta. Somente uma
10 demão foi aplicada por aplicação. Cada apara de unha foi então deixada secar por cinco minutos para permitir que o filme se forme e foi então incubado. A dosagem foi repetida uma vez por semana por 21 dias (dias 1, 8 e 15).

ATP é um nucleotídeo produzido por organismos vivos que
15 é utilizado em células como uma coenzima e transporta energia química nas células para metabolismo. Sua presença é, portanto uma indicação de organismos vivos e seu nível pode ser utilizado para correlacionar o número de organismos viáveis presentes em uma amostra. O nível de ATP foi medido
20 utilizando uma técnica de luminescência com base em que haja uma correlação linear entre nível de ATP e luminescência. Com as amostras de teste, a luminescência foi comparada com aquela do controle infectado em termos da % recuperada.

A figura 2 mostra os resultados de teste para as formulações de composição para tratamento de unha com fungo detalhadas na tabela 3, testadas de acordo com os regimes de dosagem detalhados na tabela 4.

5 A figura 2 mostra claramente que os quatro líquidos de tratamento de unha com fungo da invenção são muito mais eficazes contra unha com fungo do que tratamento com Loceryl® quando utilizado em uma base diária. Quando aplicado em uma base semanal, as composições de tratamento de unha com fungo da invenção têm uma taxa de extermínio de aproximadamente 80%, quando aplicado semanalmente, e uma taxa de extermínio de aproximadamente 99% quando aplicado diariamente, quando aplicado durante um período de três semanas. Em comparação, a taxa de extermínio para Loceryl aplicado sob o mesmo regime, 10 varia de aproximadamente 75% a 80%.

15

Preferivelmente, o fluido para tratamento de unha com fungo da presente invenção é utilizado para tratar infecção com fungo da unha da mão/unha do pé em combinação com um dispositivo de tratamento de unha com fungo.

20 O dispositivo de tratamento da unha com fungo para uso com a composição de tratamento de unha com fungo pode ser qualquer dispositivo de tratamento de unha com fungo conhecido na técnica. Em uma modalidade preferida, o dispositivo de tratamento de unha com fungo compreende lixas

de unha descartáveis juntamente com a composição de fluido para tratamento de unha com fungo. Se o dispositivo compreender lixas de unha, essas lixas de unhas são preferivelmente acionadas por mola. Se o dispositivo 5 compreender lixas de unha acionadas por mola, essas podem ser compreendidas no dispositivo de tratamento de unha com fungo de algum modo. Preferivelmente, as lixas de unha acionadas por mola são alojadas no dispositivo de tratamento de unha com fungo com um mecanismo de dispensar de um sentido. O dispositivo de tratamento de unha com fungo pode compreender 10 também um aplicador. O aplicador pode ser alojado em qualquer lugar no dispositivo de tratamento de unha com fungo. Preferivelmente, o aplicador é alojado no dispositivo de tratamento de unha com fungo em um recipiente fixado ao 15 mecanismo de dispensar. O dispositivo de tratamento de unha com fungo compreende preferivelmente um recipiente para contenção da composição de tratamento de unha com fungo. O recipiente pode ser fixado ou alojado no dispositivo de tratamento de unha com fungo em/de qualquer modo. 20 Preferivelmente, esse recipiente para contenção da composição para tratamento de unha com fungo é fixado ao mecanismo de dispensar.

Em uma modalidade preferida do dispositivo de tratamento de unha com fungo compreendendo a composição para tratamento

de unha com fungo, o dispositivo para tratamento de unha com fungo compreende lixas de unhas descartáveis que são fornecidas em um mecanismo de dispensar acionado por mola que é de um sentido, tornando impossível para o usuário colocar 5 uma lixa contaminada de volta no mecanismo de dispensar. Isso tem o benefício de educar o consumidor a descartar a lixa após uso, e, portanto não disseminar a condição por reutilização subsequente de uma lixa que está carregando esporos ou hifas de dermatófitos.

10 Se o dispositivo compreende lixas de unha descartáveis, o número de lixas de unhas descartáveis no dispositivo é preferivelmente 1 a 10, mais preferivelmente 2 a 7 e mais preferivelmente 5. As lixas de unhas descartáveis podem ser revestidas com qualquer substância apropriada para revestir 15 lixas de unha. O revestimento pode servir para ajudar a lixa de unha a executar sua função de remover a superfície superior da placa de unha. O revestimento pode servir também para ser tóxico para quaisquer fungos vivos na placa de unha. Ou o revestimento da lixa de unha pode executar essas duas 20 funções. Em uma modalidade preferível, as lixas de unha descartáveis são revestidas com carborundo (dióxido de silício).

A composição para tratamento de unha com fungo que é compreendida no dispositivo de tratamento de unha com fungo

pode compreender quaisquer dos componentes/agrupamentos de componentes descritos nos parágrafos anteriores, e os vários componentes podem estar presentes em quaisquer das quantidades descritas em parágrafos anteriores, na composição 5 de fluido de tratamento de unha com fungo para uso em combinação com o dispositivo de tratamento de unha com fungo.

A composição de tratamento de unha com fungo para uso no tratamento de infecção com fungo em combinação com o dispositivo de tratamento de unha com fungo pode compreender 10 quaisquer dos componentes descritos em parágrafos anteriores, e os vários componentes podem estar presentes em quaisquer das quantidades descritas em parágrafos anteriores, na composição de fluido de tratamento de unha com fungo para uso em combinação com o dispositivo de tratamento de unha com 15 fungo.

O dispositivo de tratamento de unha com fungo para uso com a composição de tratamento de fungo para uso nos métodos da presente invenção pode ser qualquer dispositivo de tratamento de unha com fungo conhecido na técnica. Quaisquer 20 dos dispositivos de tratamento de unha com fungo descritos nesse pedido podem ser utilizados em combinação com quaisquer das composições de tratamento de unha com fungo descritas nesse pedido nos métodos da presente invenção.

Os métodos de uso da composição de tratamento de unha com fungo em combinação com o dispositivo de tratamento de unha com fungo podem ser quaisquer métodos de tratamento conhecidos na técnica de tratamento tópico de infecções com fungo. Preferivelmente, a aplicação tópica da composição de tratamento é aplicação ao topo da placa de unha para formar um filme. Em uma modalidade preferível de uso, a camada mais superior da placa de unha é debridada antes da aplicação da composição de fluido de tratamento de unha com fungo. O debridamento é preferivelmente realizada pela ação abrasiva de uma lixa de unha descartável. Sem ser limitado por teoria, a remoção da camada mais superior da placa de unha tem diversos benefícios incluindo um aperfeiçoamento visual na aparência da unha, a remoção de alguns dos dermatófitos presentes na placa de unha, e uma redução na distância de que o líquido de tratamento de unha com fungo necessita para percorrer ou difundir através para atingir a fonte da infecção, e criar um ambiente inóspito contra a mesma.

Em uma modalidade preferida, após debridamento ter ocorrido, o líquido de tratamento de unha com fungo é aplicado utilizando um aplicador, que pode ser uma escova ou qualquer aplicador apropriado. A composição de fluido para tratamento de unha com fungo é aplicada na superfície superior da unha para formar um filme contínuo na mesma à

medida que seca. Isso ajuda a evitar a disseminação de infecção a partir da unha infectada, e também ajuda a proteger a unha debridada contra reinfecção.

A composição de tratamento de unha com fungo pode atuar 5 então topicalmente contra os dermatófitos fazendo com que a infecção diminua por qualquer meio. Preferivelmente, isso é obtido pela composição para tratamento de unha com fungo penetrando através da placa de unha até a fonte da infecção, criando um ambiente inóspito contra a mesma, e deixando os 10 dermatófitos morrer.

REIVINDICAÇÕES

1. Composição para tratamento de unhas com fungo **caracterizada pelo** fato de que compreende:

5 a 15% em peso de ácido cítrico como um agente ativo fonte de próton;

15 a 40% em peso de glicerina como um umectante na forma de material higroscópico;

0,1 a 1,0% em peso de goma xantana como um agente de formação de filme;

1 a 5% em peso de ureia como um agente para intensificar penetração;

até 100% em peso da composição total de água e pelo menos um dentre álcool isopropílico, etanol ou acetona como solvente em uma quantidade de 15 a 40% em peso;

0,1 a 1,0% em peso de pantenol como condicionador de unha;

e opcionalmente 0,01 a 0,1% em peso de inibidores de UV; 0,01 a 0,5% de conservantes; pigmentos; corantes e perfumes.

2. Composição para tratamento de unhas com fungo, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizada pelo** fato de que a composição consiste em:

5 a 15% em peso de ácido cítrico como um agente ativo fonte de próton;

15 a 40% em peso de glicerina como um umectante na forma de material higroscópico;

0,1 a 1,0% em peso de goma xantana como um agente de formação de filme;

1 a 5% em peso de ureia como um agente para intensificar penetração;

até 100% em peso da composição total de água e pelo menos um dentre álcool isopropílico, etanol ou acetona como solvente em uma quantidade de 15 a 40% em peso;

0,1 a 1,0% em peso de pantenol como condicionador de unha;

e opcionalmente 0,01 a 0,1% em peso de inibidores de UV; 0,01 a 0,5% de conservantes; pigmentos; corantes e perfumes.

3. Composição para tratamento de unhas com fungo, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizada pelo** fato de que compreende:

12% em peso de ácido cítrico como um agente ativo fonte de próton;

20% em peso de glicerina como um umectante na forma de material higroscópico;

0,3% em peso de goma xantana como um agente de formação de filme;

4,5% em peso de ureia como um agente para intensificar

penetração;

41,95% em peso da composição total de água e 20% em peso de álcool isopropílico como solvente;

1,0% em peso de pantenol como condicionador de unha; e 0,05% em peso de sulfonato de butil fenol benzotriazolila de sódio como inibidor de UV e 0,2% de benzoato de sódio como conservantes.

4. Composição para tratamento de unhas com fungo, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizada pelo** fato de que a composição consiste em:

12% em peso de ácido cítrico como um agente ativo fonte de próton;

20% em peso de glicerina como um umectante na forma de material higroscópico;

0,3% em peso de goma xantana como um agente de formação de filme;

4,5% em peso de ureia como um agente para intensificar penetração;

41,95% em peso da composição total de água e 20% em peso de álcool isopropílico como solvente;

1,0% em peso de pantenol como condicionador de unha; e 0,05% em peso de sulfonato de butil fenol benzotriazolila de sódio como inibidor de UV e 0,2% de benzoato de sódio como conservantes.

Fig. 1

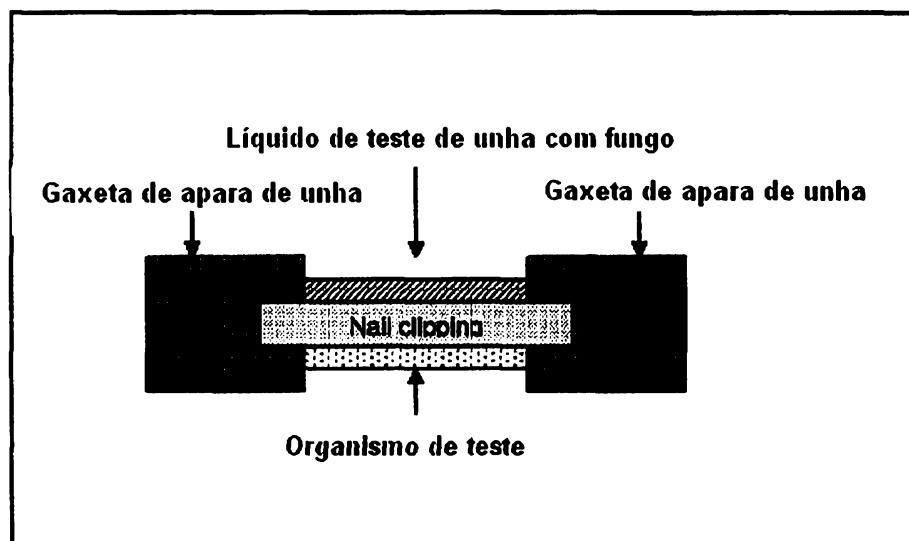


Fig. 2

