



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

(21) **PI0621446-0 A2**

(22) Data de Depósito: 02/10/2006
(43) Data da Publicação: 13/12/2011
(RPI 2136)



(51) *Int.Cl.:*
A61K 31/4178
A61K 9/08
A61K 47/14
A61K 47/18
A61K 47/22
A61P 17/00
A61P 31/10
C07D 409/06

(54) **Título:** COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA PARA USO EXTERNO

(30) **Prioridade Unionista:** 08/03/2006 JP 2006-062079, 08/08/2006 JP 2006-215871

(73) **Titular(es):** Nihon Nohyaku Co., Ltd., Pola Pharma Inc.

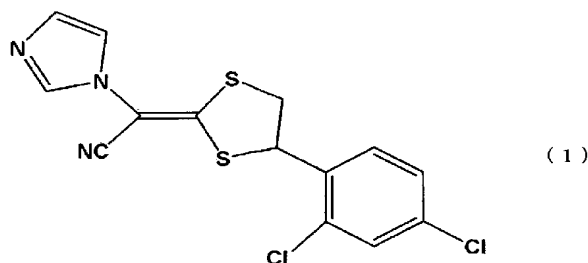
(72) **Inventor(es):** Akira Nozawa, Hirokazu Kobayashi, Katsumasa Ariyoshi

(74) **Procurador(es):** Momsen, Leonardos & CIA.

(86) **Pedido Internacional:** PCT JP2006319708 de 02/10/2006

(87) **Publicação Internacional:** WO 2007/102242de 13/09/2007

(57) **Resumo:** COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA PARA USO EXTERNO. Composição farmacêutica para uso externo, que inclui: 1) luliconazol, representado pela fórmula estrutural (I) que se segue e/ou um sal do mesmo; e 2) um ou dois ou mais selecionados a partir de N-metil- pirrolidona, carbonato de propileno e crotamitona.



“COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA PARA USO EXTERNO”

CAMPO TÉCNICO

A presente invenção refere-se a uma composição farmacêutica para uso externo, e, de um modo mais particular, a uma composição farmacêutica para uso externo, que pode ser conservada em um estado em que um decréscimo na pureza óptica é suprimido.

ARTE ANTECEDENTE

O arquipélago japonês estende-se a partir de uma zona subtropical a uma zona temperada e possui um clima quente, com umidade elevada, que está propensa a facilitar a propagação de fungos, tais que mofos. Em adição, devido à ocidentalização do vestuário, as pessoas estão atualmente acostumadas a usar sapatos nos pés. Deste modo, um pé serve como um ambiente favorável à propagação dos fungos, conduzindo a doenças de pele micóticas, que são uma séria questão social nos dias atuais. Destas, a onicomiose possui uma taxa de cura completa e altas taxas de recorrência e de reincidência de infecção. Portanto, é requerida uma terapia eficaz.

De um modo convencional, os tratamentos, que utilizam principalmente formulações de tolnaftato, foram conduzidos no caso de tais doenças. Em anos recentes, agentes antifúngicos à base de imidazol, tais que bifonazol e itraconazol, foram principalmente usados.

Como os agentes antifúngicos à base de imidazol, estão comercialmente disponíveis agentes antifúngicos à base de imidazol, tais que aquele representados pela fórmula (1) abaixo descrita, de um modo específico, luliconazol representado pela fórmula (1) abaixo e lanoconazol representado pela fórmula (2) abaixo. Um produto comercialmente disponível, denominado “Lulicon” (uma marca registrada) está também presente (vide, por exemplo, o Documento de Patente 1 e o Documento de Patente 2).

O luliconazol é um agente antifúngico à base de imidazol

tendo atividade óptica, e possui um amplo espectro antifúngico, em particular uma atividade antifúngica notável contra dermatófitos. Em adição, o luliconazol é também caracterizado pelo fato de que a sua propriedade de retenção no extrato córneo é extremamente alta, sendo, deste modo, um composto a ser considerado para a aplicação para ser aplicado no tratamento de onicomicose. Como outros agentes antifúngicos à base de imidazol, no entanto, o luliconazol e o laniconazol são agentes que apresentam problemas quanto à sua solubilidade, sendo assim necessário o uso de um solvente para a sua preparação. Por outro lado, em alguns casos, os aspectos característicos de luliconazol podem incluir um risco de decréscimo em sua pureza óptica quando ele é armazenado em um estado dissolvido, sob circunstâncias severas, devido a um tipo de solvente usado para a dissolução, temperatura, ácido e base, ou os similares. Além disso, um tal decréscimo na pureza óptica pode estar relacionado a um solvente. Em outras palavras, com relação a uma composição farmacêutica para uso externo contendo luliconazol e/ ou um sal do mesmo, é desejável prover meios para aumentar a solubilidade do mesmo, ao mesmo tempo em que é suprimido um decréscimo na pureza óptica, mesmo sob ambiente severo.

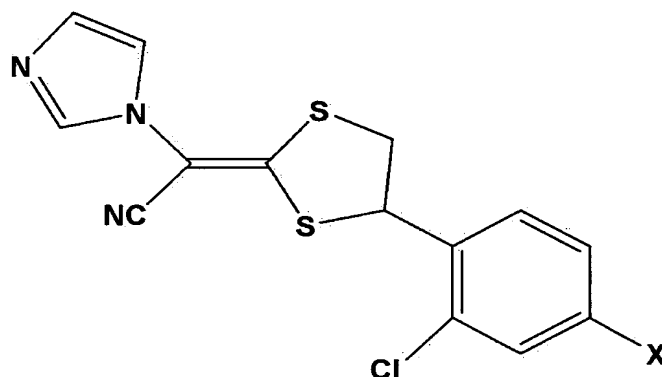
Um decréscimo na pureza óptica é um fenômeno comum, que algumas vezes ocorre em uma composto opticamente ativo de acordo com as condições de armazenamento, em particular sob condições severas em alta temperatura. No entanto, não são conhecidos meios para suprimir o fenômeno.

Até o momento, em uma tecnologia farmacêutica para agentes antifúngicos, foram conduzidos vários estudos de modo a aumentar a solubilidade dos mesmos (vide, por exemplo, os Documentos de Patente 3 a 5). No entanto, os agentes antifúngicos a serem dissolvidos apresentam taxas de aumento diferentes em sua solubilidade. Portanto, o efeito de um deles não pode ser diretamente aplicado aos outros compostos. Dentre os solventes, um

solvente que age de modo a prevenir com que um composto opticamente ativo tenha a sua pureza óptica diminuída não é ainda conhecido.

Por outro lado, como uma preparação farmacêutica contendo luliconazol e/ ou um sal do mesmo, uma preparação farmacêutica contendo um agente de formação de filme e um copolímero de polioxipropileno/ polioxietileno é conhecida (vide, por exemplo, o Documento de Patente 6), mas uma contendo N-metil-2-pirrolidona, carbonato de propileno ou crotamitona não é, de modo algum, conhecida. Em adição, um processo básico para a manufatura de um composto à base de imidazol já é também conhecido na arte (vide, por exemplo, o Documento de Patente 7):

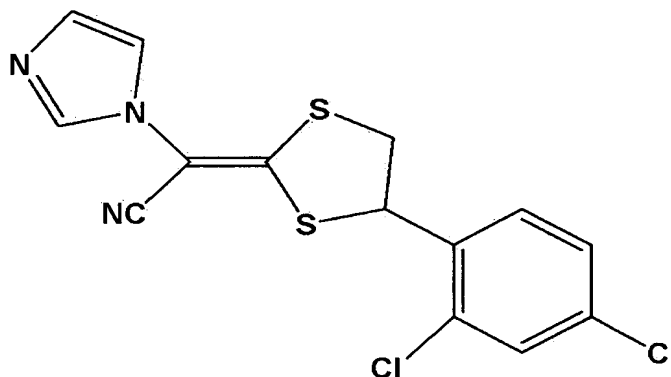
[Substância Química 1]



Fórmula Geral (1).

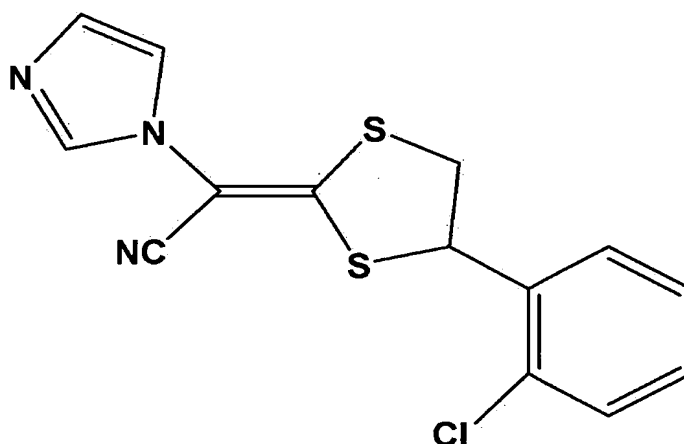
(em que X representa um átomo de hidrogênio ou um átomo de cloro).

[Substância Química 2]



Fórmula Estrutural (1).

[Substância Química 3]



Fórmula Estrutural (2).

Documento de Patente 1: JP 10-226686 A

Documento de Patente 2: JP 2- 275877 A

Documento de Patente 3: JP 5-306223 A

Documento de Patente 4: JP 7-206711 A

Documento de Patente 5: WO 96/ 11710

Documento de Patente 6: WO 03/ 105841

Documento de Patente 7: JP 62- 93227 A

10 EXPOSIÇÃO DA INVENÇÃO

PROBLEMA A SER SOLUCIONADO PELA INVENÇÃO

A presente invenção foi produzida sob tais circunstâncias, e um objeto da presente invenção consiste em prover uma técnica de dissolução de luliconazol e/ ou um sal do mesmo (a seguir, também referido como “luliconazol ou os similares”) e conservar luliconazol ou os similares em um estado em que um decréscimo da pureza óptica é eliminado.

MEIOS PARA SOLUCIONAR O PROBLEMA

Tendo em consideração uma tal situação, os inventores da presente invenção produziram estudos e esforços intensivos, de modo a obter uma técnica de dissolução de luliconazol e/ ou um sal do mesmo, e conservar o luliconazol ou os similares, em um estado em que um decréscimo da pureza óptica é suprimido e, finalmente completaram a presente invenção através da

descoberta de que o luliconazol, ou os similares, pode ser armazenado em um estado em que um decréscimo da pureza ótica do mesmo é suprimido, em adição a um aumento na solubilidade de luliconazol ou os similares, através da dissolução do luliconazol ou os similares em um solvente orgânico, tal que

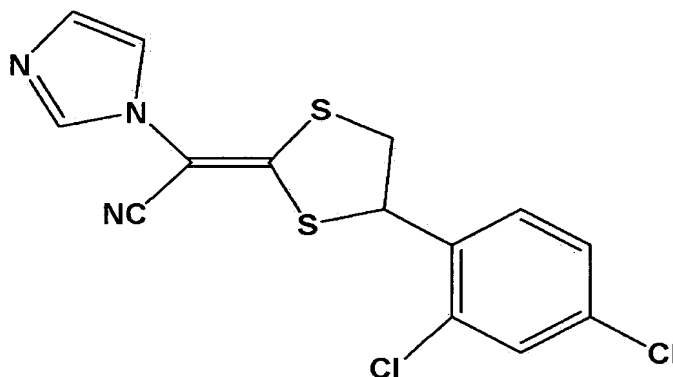
5 N-metil-2-pirrolidona, carbonato de propileno, ou crotamitona. Em outras palavras, a presente invenção é a que se segue:

(1) uma composição farmacêutica para uso externo, que inclui:

i) luliconazol representado pela fórmula estrutural que se segue (1) e/ ou um sal do mesmo; e ii) um ou dois ou mais selecionados a partir de N-metil-2-pirrolidona, carbonato de propileno, e crotamitona.

10

[Substância Química 4]



Fórmula Estrutural (1)

(2) Composição farmacêutica para uso externo de acordo com o item (1), na qual a composição farmacêutica para uso externo é provida para o tratamento ou a prevenção de onicomicose.

15

EFEITOS DA INVENÇÃO

De acordo com a presente invenção, uma composição para uso externo, a ser armazenada em um estado, no qual luliconazol ou os similares é dissolvido, e em que é evitado um decréscimo na pureza ótica da mesma, pode ser provida.

20

MELHOR MODO DE EXECUTAR A INVENÇÃO

(1) Luliconazol e/ou um sal do mesmo como componentes

essenciais de uma composição farmacêutica para uso externo (a seguir, referida como a composição farmacêutica da presente invenção).

A composição farmacêutica para uso externo de acordo com a presente invenção contém, como componentes essenciais, luliconazol e/ ou um sal do mesmo. O luliconazol acima mencionado é representado pela fórmula estrutural (1). O luliconazol acima mencionado é um composto conhecido representado por (R) - (-)-(E)-[4-(2,4-diclorofenil)-1,3-ditiolan-2-ilideno]-1-imidazolil acetonitrila. O seu método de manufatura e as propriedades antifúngicas já são conhecidos na arte. A JP 62- 93227 A (Documento de Patente 7 acima) pode ser usado a título referencial.

Em adição, “sal do mesmo” não está especificamente limitado, desde que ele seja fisiologicamente aceitável. Exemplos preferíveis do mesmo incluem: sais de ácido mineral, tais que hidrocloreto, nitrato, sulfato, e fosfato; sais de ácido orgânico, tais que citrato, oxalato, lactato e acetato; e sais contendo ácido sulfúrico, tais que mesilato e tosilato. Em termos de segurança e solubilidade, o hidrocloreto é mais preferível.

Na composição farmacêutica para uso externo de acordo com a presente invenção, o conteúdo de luliconazol ou os similares é, de um modo preferido, de 0,1 a 30% em massa, de modo mais preferido de 0,5 a 15%, em massa, no total, com relação à quantidade total da composição farmacêutica. O conteúdo de luliconazol ou os similares pode ser determinado com base em suas características de solubilidade e de formulação.

(2) Componente essencial da composição farmacêutica para uso externo da presente invenção: N-metil-2-pirrolidona, carbonato de propileno, ou crotamitona.

A composição farmacêutica para uso externo da presente invenção contém dois ou mais solventes orgânicos, selecionados a partir de N-metil-2-pirrolidona, carbonato de propileno, e crotamitona, como o componente essencial. Obviamente, para o solvente orgânico, pode ser usado

um único tipo do mesmo, ou uma combinação de dois ou mais tipos do mesmo. Na composição farmacêutica da presente invenção, dentre os solventes orgânicos acima, é preferível que este contenha pelo menos N-metil-2- pirrolidona, de modo particular ambos N-metil-2-pirrolidona e
5 carbonato de propileno. O solvente orgânico de um tal aspecto preferível é excelente não apenas na ação de dissolver o luliconazol ou um sal do mesmo, mas também na ação de suprimir, em um estado dissolvido, um decréscimo na pureza óptica. De modo a exercer uma tal ação suficientemente, o conteúdo total de um tal solvente é, de modo preferido, de 0,1 a 40%, em massa, de um
10 modo mais preferido de 1 a 10%, em massa com relação à quantidade total da composição farmacêutica.

(3) Composição farmacêutica para uso externo da presente invenção.

A composição farmacêutica para uso externo da presente
15 invenção pode conter quaisquer componentes usados, de um modo geral, em composições farmacêuticas, em adição àquelas acima descritas, desde que ele não prejudique os efeitos da presente invenção.

Exemplos preferíveis de tais componentes incluem: hidrocarbonetos, tais que vaselina e cera microcristalina; ésteres, tais que óleo
20 de jojoba e cetáceo; triglicerídeos, tais que sebo de boi e óleo de oliva; álcoois superiores, tais que cetanol e álcool oléico; ácidos graxos, tais que o ácido esteárico e o ácido oléico; álcoois, tais que etanol e isopropanol; poliálcoois, tais que glicerina e 1, 3-butanodiol; água; tensoativos não- iônicos; tensoativos aniônicos; tensoativos catiônicos; tensoativos anfotéricos; agentes
25 de espessamento, tais que polivinil pirrolidona e carbopol; conservantes; agentes de absorção de UV; antioxidantes; pigmentos; e pós. Estes componentes opcionais e o componente acima mencionado são tratados através de procedimentos comuns, pelo que pode ser produzida uma composição farmacêutica para uso externo da presente invenção. A

composição farmacêutica para uso externo da presente invenção não está especificamente limitada, desde que ela não seja formulada em qualquer das formas usadas para a composição farmacêutica para usos externos, e exemplos preferíveis da mesma incluem loções, emulsões, agentes de gelatinização, cremes farmacêuticos, aerossóis, agentes de esmalte para as unhas e adesivos de gel oculto. Destes, as loções são as mais preferíveis. Para estabilizar a claridade e a cor da solução, tal que de luliconazol, de 50 a 90%, em massa, de etanol estão contidos, de um modo mais preferido.

A composição farmacêutica para uso externo de acordo com a presente invenção é usada, de um modo preferido, para o tratamento de doenças micóticas ou para evitar a progressão de doenças, por meio do uso de características de luliconazol ou os similares. As doenças micóticas incluem: tricotitose dos pés, tais que pé de atleta; tricotitose do corpo, tais que cândida e pitiríase versicolor e tricotitose sobre uma porção de queratina dura, tal que onicomitose. Devido a efeitos notáveis, é, de modo particular, preferível o uso da composição farmacêutica para uso externo, de acordo com a presente invenção, para o tratamento da porção de queratina dura, tal que a onicomitose. De um modo particular, a composição farmacêutica para uso de acordo com a presente invenção exerce efeitos preferíveis sobre as unhas e um tal efeito é também exercido sobre a dermatomicose típica. Portanto, a aplicação de uma composição farmacêutica para uso externo contra a dermatomicose, que satisfaz à configuração de acordo com a presente invenção, está também dentro do escopo técnico de acordo com a presente invenção. Exemplos de uma tal dermatomicose incluem a tricotitose, tal que tricotitose dos pés, de um modo particular a tricotitose hiperqueratótica que se exterioriza em chifres, que aparece nos calcanhares, ou os similares. A presente invenção possui um efeito significativo sobre a tricotitose hiperqueratária do tipo que se exterioriza em chifres, sobre a qual os agentes convencionais dificilmente exercem os seus efeitos, dentro as dermatoses

acima mencionadas, o que é preferível.

Com relação a seu uso, por exemplo, a composição farmacêutica é aplicada sobre uma porção doente, uma ou várias vezes ao dia, e o tratamento é executado, de um modo preferido, dia após dia. De modo particular, para a onicomicose, luliconazol ou os similares, que é um componente efetivo em uma quantidade que não pode ser alcançada através de uma formulação normal, pode ser transferido ao interior das unhas. Deste modo, a onicomicose pode ser apenas tratada através da aplicação externa, sem que haja a necessidade de ingestão de um agente antifúngico durante um longo período de tempo. Em adição, a recorrência e a reincidência de infecção constituem um problema principal para a onicomicose. No entanto, a recorrência e a reincidência de infecção podem ser evitadas através da administração da composição farmacêutica para uso externo de acordo com a presente invenção, durante 1 a 2 semanas, após a eliminação dos sintomas. Portanto, a composição farmacêutica para uso externo de acordo com a presente invenção exerce uma eficácia preventiva quanto a este aspecto.

EXEMPLOS

A seguir, a presente invenção será descrita de um modo mais detalhado com referência aos exemplos. No entanto, a presente invenção não está limitada àqueles exemplos.

(Exemplos 1 a 6 e Exemplos Comparativos 1 a 4)

De acordo com a formulação apresentada na Tabela 1, foram preparadas as Preparações Farmacêuticas 1 a 6, cada qual contendo a composição farmacêutica para uso externo da presente invenção. Ou seja, os componentes da formulação foram agitados em temperatura ambiente e os componentes para a preparação foram então dissolvidos, deste modo obtendo uma preparação farmacêutica de uma forma de dosagem de loção clara. Neste caso, o valor representa o “% em massa”. De um modo similar, de acordo com a Tabela 2, as Preparações Farmacêuticas Comparativas 1 a 4 para os

respectivos exemplos comparativos foram também preparadas.

[Tabela 1]

	Preparações farmacêuticas					
	1	2	3	4	5	6
Luliconazol	1	1	1	1	1	1
N-metil-2-pirrolidona	5			8	5	8
Carbonato de propileno		5		10		
Crotamiton			5			
Esqualano						5
1,3-butileno glicol					20	25
Glicerina concentrada						3
Cetanol						0,75
Óleo de rícino hidrogenado POE (10)						1
Ácido láurico POE (10)						0,25
Monoglicerídeo de ácido esteárico						0,25
Água					10	55,75
Etanol	94	94	94	81	64	

[Tabela 2]

	Preparações farmacêuticas comparativas			
	1	2	3	4
Luliconazol	1	1	1	1
Sulfóxido de dimetila	5			
Metil etil cetona		5		
Acetato de etila			5	
Etanol	94	94	94	99

(Exemplos Experimentais)

- 5 As preparações farmacêuticas 1 a 6 e as Preparações Farmacêuticas Comparativas 1 a 4, conforme acima descritas, foram submetidas a experimentos de armazenamento durante duas semanas, sob condições de 40°C e 60°C. Imediatamente antes e após o experimento de armazenamento, a quantidade de um corpo SE ((S) – (+) isômero) produzido,
- 10 que é um enantiômero de luliconazol, foi medida através de HPLC e expressa em área percentual, de modo a investigar a estabilidade do mesmo. Os resultados são apresentados na Tabela 3. Em consequência disto, pode ser reconhecido que qualquer uma das composições farmacêuticas para os usos externos da presente invenção é armazenada em um estado em que um
- 15 decréscimo na pureza óptica é suprimido.

< Condições de HPLC >

Instrumento usado: sistema LC –97 (Shimadzu Corporation)

Coluna: CHIRALPACK AD – H: 4, 6 mm x 250 mm

Temperatura da Coluna: 40°C

Fase Móvel: Água: acetonitrila = 90: 11 a 60: 40

(Condição de Gradiente: 30 minutos)

5

Vazão: 0,8 ml/ minuto

Deteção: UV (300 nm em comprimento de onda)

Ensaio Quantitativo: um método de percentual por área usando uma curva operacional absoluta

[Tabela 3]

	Estabilidade (Quantidade aumentada de isômero SE)		
	No início	40°, semana 2	60°, semana 2
Preparação farmacêutica 1	0,16	1,11	3,03
Preparação farmacêutica 2	0,21	2,13	14,89
Preparação farmacêutica 3	0,15	0,55	5,79
Preparação farmacêutica 4	0,14	0,18	Não detectada
Preparação farmacêutica 5	0,44	0,52	Não detectada
Preparação farmacêutica 6	0,32	0,43	Não detectada
Preparação comparativa 1	0,20	5,09	23,01
Preparação comparativa 2	0,23	8,69	32,73
Preparação comparativa 3	0,19	3,30	31,15
Preparação comparativa 4	0,16	8,70	41,68

10 APLICABILIDADE INDUSTRIAL

De acordo com a presente invenção, pode ser provida uma composição farmacêutica para uso externo pode ser armazenada em um estado, em que luliconazol ou os similares são dissolvidos e em que um decréscimo na pureza óptica da mesma é suprimido.

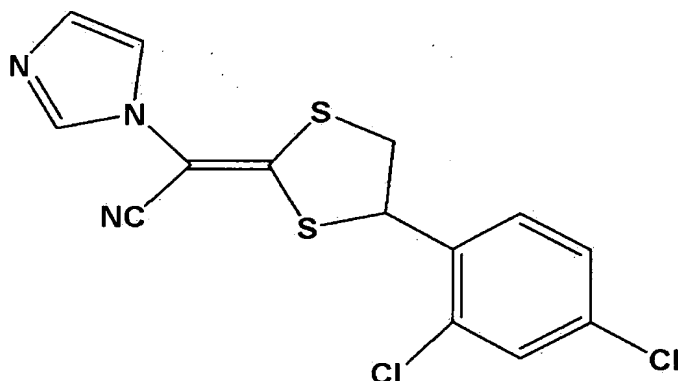
REIVINDICAÇÕES

1. Composição farmacêutica para uso externo, caracterizada pelo fato de compreender:

5 i) luliconazol representado pela fórmula estrutural (1) que se segue e/ ou um sal do mesmo; e

ii) um ou dois ou mais selecionados a partir de N-metil-2-pirrolidona, carbonato de propileno, e crotamitona.

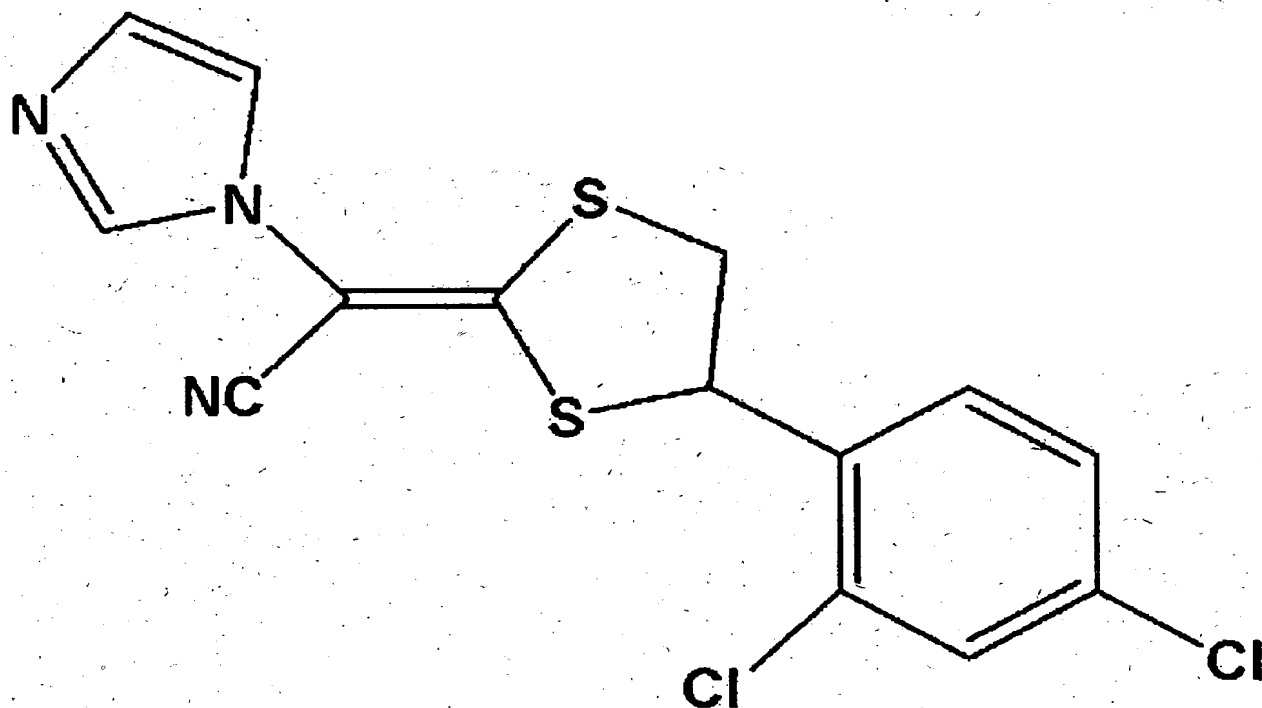
[Substância Química 1]



Fórmula Estrutural (1)

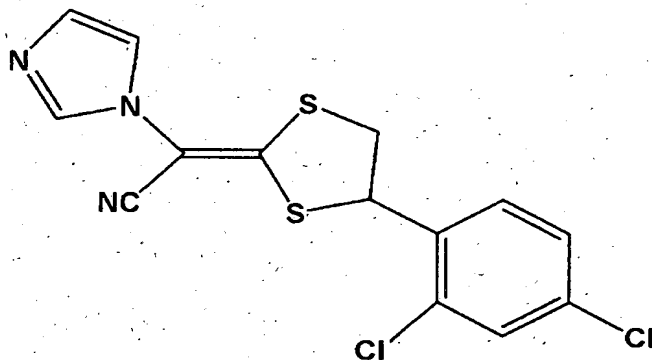
10 2. Composição farmacêutica para uso externo de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que é provida uma composição farmacêutica para uso externo para o tratamento ou a prevenção de onicomicose.

PI 0621446-0



RESUMO**“COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA PARA USO EXTERNO”**

Composição farmacêutica para uso externo, que inclui: 1) luliconazol, representado pela fórmula estrutural (I)



(I)

- 5 . que se segue e/ou um sal do mesmo; e 2) um ou dois ou mais selecionados a partir de N- metil- pirrolidona, carbonato de propileno e crotamitona.