



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

**(11) PI 0112725-0 B1**



**(22) Data de Depósito:** 18/07/2001

**(45) Data da Concessão:** 11/08/2015  
**(RPI 2327)**

---

**(54) Título:** Composição de verniz para unhas.

**(51) Int.Cl.:** A61K8/42; A61K8/49; A61K8/73; A61Q3/02; A61K31/27

**(52) CPC:** A61K8/42; A61K8/49; A61K8/736; A61Q3/02; A61K31/27

**(30) Prioridade Unionista:** 24/07/2000 DE 100 35 991.4

**(73) Titular(es):** Polichem S.A.

**(72) Inventor(es):** Federico Mailland

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para **"COMPOSIÇÃO DE VERNIZ PARA UNHAS"**.

A presente invenção refere-se a uma composição compreendendo pelo menos um agente antimicótico e pelo menos um agente de formação de película e seu uso como um verniz para unhas. A presente invenção está também direcionada ao uso de um agente de formação de película solúvel em água como um aditivo em um verniz para unhas.

A micose da unha e conexões da unha (onicomicose) é uma doença comum e pode, em muitos casos, não ser satisfatoriamente curada. A onicomicose é freqüentemente causada por dermatófitos porém pode também ser causada por leveduras e Cândida. A onicomicose inclui infecções de dermatófitos da placa da unha bem como infecções das unhas por qualquer fungo, incluindo leveduras ou mofo. As causas mais comuns das infecções de dermatófitos das unhas são *Trichophyton rubrum*, *T. mentagrophytes* e *Epidermophyton floccosum*.

O desenvolvimento da onicomicoses é promovido por perturbações circulatórias, hiperhidrose, calçados de borracha e luvas de borracha para uso, ferimentos de manicure e contato freqüente com água e sabões. Os grupos ocupacionais comumente afetados incluem pessoas e esportistas trabalhando no campo médico.

Os possíveis modos de tratamento da onicomicose incluem tratamento sistêmico por meio do qual o agente antimicótico é oralmente aplicado, um tratamento químico ou cirúrgico das unhas afetadas bem como tratamento tópico das unhas, por meio do qual o agente antimicótico é aplicado localmente nas unhas. Os tratamentos tópicos têm sido favorecidos sobre outros modos, uma vez que eles não são tão agressivos, não possuem então muitos efeitos colaterais e atuam localmente nas unhas.

Várias composições para aplicação tópica do agente ativo têm sido previamente sugeridas. Por exemplo, na WO 00/15202, os produtos de aplicação tópica para unhas, que podem ser empregados para o tratamento da onicomicose são divulgados. O produto é sem água e contém um ou mais agentes ativos, um éster de C<sub>1-4</sub> alquila de ácido láctico, ácido tartárico

ou ácido cítrico como um portador e opcionalmente auxiliares fisiologicamente aceitáveis. A forma tópica preferida de administração são soluções porém tinturas, emulsões, géis, cremes e pastas são também possíveis.

5 Outro modo de uma administração tópica que tem sido recentemente proposta é incluir o agente antimicótico em um verniz para unha que é então aplicado nas unhas e conexões das unhas. Em composições recentes, os problemas apareceriam uma vez que onicomicose grave possa ser tratada eficazmente, a mesma foi provavelmente devido a uma biodisponibilidade insuficiente do agente ativo após o verniz ter secado e formado  
10 uma composição sólida.

Mais recentemente, os esmaltes para unha ou verniz para unha têm sido propostos, os quais são experimentados para superar os problemas acima. Por exemplo, WO 99/39680 divulga um esmalte para unha antifúngico. Este esmalte é adequado para o tratamento de onicomicose e compreende quantidades eficazes de ciclopirox e sais farmacologicamente aceitáveis deste. O esmalte é caracterizado por um polímero de formação de película insolúvel em água que protege a unha tratada pela formação de  
15 uma película resistente a água, clara e dura. Similarmente, na EP-A-226984 um verniz para unha antimicótico é descrito contendo um 1-hidróxi-2-piridona, por exemplo, ciclopirox olamina, em combinação com um agente de formação de película insolúvel em água, e um solvente fisiologicamente aceitável e aditivos costumeiros em cosméticos.  
20

Embora esse verniz para unha convencional possa ser adequado na prevenção e tratamento de micoses de unha e conexões de unha, ele possui certas desvantagens estéticas e dermatológicas. Por exemplo, quando o esmalte é aplicado o mesmo pode queimar, em particular, quando aplicado no leito periungueal. Para remoção do verniz ou esmalte, os solventes orgânicos têm que ser empregados os quais podem ter um efeito negativo na pele adjacente exposta. Desse modo, esse verniz para unha pode não  
25 ser adequado para pacientes com pele sensível. Entretanto, o verniz para unha resulta em uma película reluzente, viscosa e brilhante que pode não ser agradável para todos os pacientes com micose. Devido a sua natureza  
30

brilhante, os esmaltes para unha antimicótico comerciais também tendem a endurecer facilmente. Além disso, as formulações de esmalte para unha tradicionais são, devido à natureza de seus componentes, impermeáveis à umidade e ar. Isto induz a uma medicação oclusiva que não é desejável no  
5 tratamento de micoses.

É portanto, o objetivo da presente invenção fornecer uma composição de verniz para unha que supere as desvantagens observadas acima, que possa ser facilmente formulada, preparada e armazenada e forneça bons efeitos antimicóticos.

10 Este objetivo é alcançado por uma composição compreendendo

- a) pelo menos um agente antimicótico e
- b) pelo menos um agente de formação de película solúvel em água.

Entretanto, a presente invenção está direcionada ao uso da referida composição como um verniz para unha.

15 A presente invenção está também direcionada ao uso de um agente de formação de película solúvel em água como um aditivo em um verniz para unha.

A composição, de acordo com a presente invenção, compreende como um componente: a) pelo menos um agente antimicótico. O agente antimicótico pode ser selecionado a partir de qualquer agente antimicótico conhecido de origem sintética ou natural. O agente ativo pode estar na forma livre, isto é, como a base ou ácido livre, ou na forma de seus sais. Os exemplos incluem:

- compostos de 1-hidróxi-2-piridona e seus sais, por exemplo, ciclopirox, rilopirox, piroctona, ciclopirox olamina e os compostos de 1-hidróxi-2-piridina divulgados na US-A- 4.957.730;
- derivados de imidazol e seus sais, por exemplo, Clotrimazol, Econazol, Isoconazol, Cetoconazol, Miconazol, Ticonazol, Bifonazol, Fenticonazol e Oxiconazol;
- 25 - derivados de polieno e seus sais, por exemplo, Nistatina, Natamicina e Anfotericina;
- 30 - derivados de alilamina e seus sais, por exemplo, Naftina e Terbinafina;

- derivados de triazol e seus sais, por exemplo, Fluconazol, Itraconazol, Terconazol e Voriconazol;

- derivados de morfolina e seus sais, por exemplo, Amorolfina e morfolinas divulgadas na US-A- 5.120.530;

5 - griseofulvina e compostos relacionados, por exemplo, griseofulvina;

- compostos acídicos, por exemplo, ácido undecilênico e seus sais, em particular, o zinco e sais de cálcio de ácido undecilênico;

- tolnaftato e seus sais; e

- flucitosina e seus sais.

10 O agente antimicótico é preferivelmente selecionado de compostos de 1-hidróxi-2-piridona e seus sais.

O agente antimicótico pode também ser selecionado de fontes naturais, em particular, extratos de plantas. Os exemplos desses extratos incluem óleo de árvore de folha seca (*Melaleuca alternifolia*), óleo de lavanda (*Lavandula officinalis chaix*) e o extrato de folha da árvore de *neem* (*Azadirachta indica*).

15 O agente antimicótico pode ser empregado sozinho ou em combinação com outros agentes antimicóticos. Em particular, se o agente antimicótico é de origem natural, preferivelmente ele é empregado em combinação. Uma mistura preferida é uma combinação de óleo de árvore de folha seca, óleo de lavanda e o extrato de folha da árvore de *neem*.

20 A quantidade do agente antimicótico (componente a)), variará dependendo de sua estrutura e sua atividade antimicrobial, a taxa de liberação da película, as características de propagação e o procedimento de penetração na unha. Em geral, uma quantidade eficaz do agente antimicótico, isto é, uma quantidade a qual seja eficaz para matar os microorganismos contaminantes, que geralmente serão de vários a alguns dez a alguns centos maiores do que a concentração inibidora principal (MIC), pode ser empregada na composição de acordo com a presente invenção. Desse modo, é

25 preferido que a quantidade do componente a) seja na faixa de 0,1 a 15% em peso, mais preferivelmente 0,3 a 15% em peso, ainda mais preferivelmente

30 0,5 a 10% em peso da composição total.

A composição de acordo com a presente invenção também compreende como um componente b) pelo menos um agente de formação de película solúvel em água. O agente de formação de película solúvel em água pode ser selecionado a partir de qualquer agente de formação de película solúvel em água conhecido na técnica. Os agentes de formação de película são por definição (observe, por exemplo, DIN 55945 (12/1988)) componentes de um aglutinador que são essenciais para a formação de uma película, isto é, uma cobertura ou camada fina.

O termo "solúvel em água" significa neste contexto que o agente de formação de película é completamente compatível com a água a fim de que em 20°C uma parte do agente de formação de película se torne solúvel em 100 partes ou menos, preferivelmente 50 partes ou menos, mais preferivelmente 30 partes ou menos, ainda mais preferivelmente 10 partes ou menos de água.

Devido à presença de um agente de formação de película solúvel em água o uso de uma ampla variedade de solventes é possível, garantindo, desse modo, uma fácil aplicação da droga e simplificando também o armazenamento da formulação. Uma vez que o agente de formação de película pode ser empregado em combinação com uma ampla variedade de solventes, as formulações podem ser escolhidas a fim de que a composição de verniz para unha de acordo com a presente invenção não queime, seja facilmente removível sem o uso de solventes orgânicos e possa ser aplicada ao leito periungueal onde a multiplicação de células fúngicas é favorecida pela presença das hifas. A composição de acordo com a presente invenção é, portanto, adequada como um verniz para unha mesmo que os pacientes sofram de pele sensível que possa reagir adversamente a certos solventes orgânicos. Além disso, o agente de formação de película solúvel em água quando empregado na composição de acordo com a presente invenção fornece uma película muito plástica, não-viscosa e não-brilhante que possui uma aparência natural e fosca preferida pela maioria dos pacientes de micose. Como uma vantagem adicional, a composição reivindicada quando empregada como um verniz para unha é permeável à umidade e ao ar for-

necendo, desse modo, um instrumento eficaz para tratar micoses.

Como o agente de formação de película, empregado de acordo com a presente invenção, tipicamente compostos macromoleculares de origem natural ou sintética podem ser empregados, os quais são solúveis em  
5 água ou foram derivados de grupos funcionais a fim de transmitir solubilidade na água. Preferivelmente, os derivados solúveis em água de polímeros de ocorrência natural ou derivados de polímeros de ocorrência natural são empregados. É particularmente preferido empregar derivados de quitosana solúveis em água, o último sendo o produto de desacilação de quitina e  
10 sendo o próprio insolúvel em água. A quitina é uma substância natural constituindo, por exemplo, a carapaça dos crustáceos e muitos insetos.

Particularmente adequado são hidroxialquilquitosanas e carboxialquilquitosanas. As hidroxialquilquitosanas incluem quitosanas que são derivadas de grupos de  $C_{1-6}$  alquila possuindo grupos de 1 a 3 hidróxi.  
15 Como um exemplo, a hidroxipropilquitosana pode ser mencionada. As carboximetilquitosanas incluem quitosanas que são derivadas de grupos de  $C_{1-6}$  alquila possuindo grupos de 1 a 3 grupos de carbóxi. Como um exemplo, as carboximetilquitosanas podem ser mencionadas.

O agente de formação de película solúvel em água (componente  
20 b)) pode ser empregado em qualquer quantidade a fim de que a formação de uma película da composição reivindicada possa ser fornecida. Tipicamente, a quantidade do componente b) está na faixa de 0,1 a 10% em peso, mais preferivelmente 0,3 a 8% em peso, ainda mais preferivelmente 0,5 a 5% em peso da composição total.

25 A composição de acordo com a presente invenção ainda compreende freqüentemente como um componente c) pelo menos um solvente fisiologicamente aceitável. O solvente é tipicamente um solvente com base em água a fim de evitar uma exposição repetida e freqüente das unhas e da pele adjacente aos solventes orgânicos agressivos. Desse modo, o solvente  
30 fisiologicamente aceitável inclui água e misturas de água com co-solventes.

O co-solvente que pode ser empregado em combinação com água na composição de acordo com a presente invenção não é particular-

mente crítico, porém é selecionado a partir de solventes orgânicos fisiologicamente seguro, usuais conhecidos na técnica. Tipicamente, o co-solvente é um solvente hidrofílico e é preferivelmente selecionado de álcoois.

Os álcoois adequados são álcoois lineares ou ramificados tendo grupos de 1 a 3 hidróxi e 2 a 6 átomos de carbono, por meio do qual os grupos de hidróxi podem ser parcialmente convertidos em éteres. Os álcoois particularmente adequados são etanol, 1-propanol, 2-propanol (isopropanol). Particularmente adequados são etanol ou isopropanol. Preferivelmente, a quantidade total de co-solvente empregado em combinação com água presente na composição de acordo com a presente invenção é suficientemente volátil para fornecer tempos de secagem aceitáveis do verniz para unha. Os tempos de secagem usuais, isto é, o tempo tomado para secar por toque, são menos do que cerca de cinco minutos, preferivelmente menos do que cerca de dois minutos.

Quando a água é empregada em combinação com um ou mais co-solventes, é importante que os solventes individuais sejam compatíveis com cada outro e formem uma solução clara que seja estável contra separação de fase por tempo prolongado. Entretanto, os sistemas de solvente empregados de acordo com a presente invenção deveriam não somente fornecer taxas de evaporação uniforme e boa estabilidade porém também permitir boas características de viscosidade de fluxo a fim de facilitar a aplicação do verniz para unha.

O pelo menos um solvente fisiologicamente aceitável (componente c)) é freqüentemente empregado em uma quantidade adequada a fim de transmitir as propriedades observadas 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 60 a 99% em peso, ainda mais preferivelmente 80 a 95% em peso da composição total. O conteúdo da água no componente c) é tipicamente 5 a 60% em peso, preferivelmente 10 a 40% em peso do componente c) a fim de transmitir as propriedades desejadas. Conseqüentemente, o co-solvente empregado em combinação com água, está tipicamente presente em uma quantidade de 20

a 95% em peso, preferivelmente 60 a 90% em peso do componente c) a fim de transmitir as propriedades observadas acima.

A composição de acordo com a presente invenção pode ainda conter outros agentes ativos além do agente antimicótico, por exemplo, agentes antibióticos, agentes antiinflamatórios, agentes anti-sépticos e/ou agentes anestésicos locais.

Os exemplos de agentes antibióticos que podem ser listados na composição de acordo com a presente invenção incluem amoxicilina, ampicilina, benzilpenicilina, cefaclor, cefadroxil, cefalexina, cloramfenicol, ciprofloxacinina, ácido clavulânico, clindamicina, doxiciclina, enoxacina, flucloxacilina, canamicina, lincomicina, minociclina, nafcilina, ácido nalidíxico, neomicina, norfloxacinina, ofloxacinina, oxacilina, fenoximetilpenicilina, tetraciclina e sulfosalicilato de meclociclina.

Esses agentes antibióticos podem ser empregados nas quantidades respectivas costumeiras na técnica. Os agentes antibióticos são frequentemente empregados em uma quantidade de 0,1 a 10% em peso.

O agente antiinflamatório que pode ser empregado na composição de acordo com a presente invenção inclui agentes antiinflamatórios e não-esteroidais.

Os exemplos de agentes antiinflamatórios esteroidais incluem 21-acetóxi-pregnonolona, alclometasona ou seu sal de dipropionato, algestona, amcinonida, beclometasona ou seu sal de dipropionato, betametasona e sais deste, incluindo, por exemplo, benzoato de betametasona, dipropionato de betametasona, fosfato de sódio de betametasona, acetato e fosfato de sódio de betametasona, e valerato de betametasona; clobetasol ou seu sal de propionato, pivalato de clocortolona, hidrocortisona e sais deste, 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, desonida, desoximetasona, dexametasona e sais destes, por exemplo, acetato e fosfato de sódio; diacetato de diflorasona, acetato de fludrocortisona, flunisolida, ace-

tonida de fluocinolona, fluocinonida, fluorometolona, flurandrenolida, halcinonida, medrisona, metilprednisolona e sais destes, por exemplo, acetato, succinato de sódio; furoato de mometasona, acetato de parametasona, prednisolona e sais destes, por exemplo, acetato, dietilaminoacetato, fosfato de sódio, succinato de sódio, tebutato, trimetilacetato; prednisona, triamcinolona e derivados destes, por exemplo, acetona, benetonida, diacetato, hexacetona.

Os exemplos de agentes antiinflamatórios não esteroidais incluem ácido acetilsalicílico, indometacina, suprofen, fenilbutazona, sulindac, ibuprofen, naproxeno, cetoprofen, flurbiprofen, piroxicam e diclofenac.

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

Os exemplos de agentes antisépticos que podem ser empregados na composição de acordo com a presente invenção, incluem; benzalcônio, benzetonônio, cetrimônio, clorhexidina, dequalônio, triclocarban, triclosan, ácido salicílico, ácido benzóico e seus sais, ácido p-hidroxibenzoico e seus ésteres.

Os agentes antisépticos podem ser empregados nas quantidades respectivas costumeiras na técnica. Os agentes antisépticos são freqüentemente empregados em uma quantidade de 0,01 a 5% em peso.

Os exemplos de agentes anestésicos locais que podem ser empregados na composição de acordo com a presente invenção incluem; benzocaína, butambeno, e seu picrato, cloridrato de piperocaína, cloridrato de oxibuprocaína, cloridrato de tetracaína, cloridrato de lidocaína, cloridrato de cincocaína, oxetacaína, cloridrato de propipocaína, cloridrato de bupivacaína, cloridrato de mepivacaína, cloridrato de diclonina, cloridrato de fomocaína, cloridrato de quinisocaína, álcool de benzila e polidocanol.

Esses agentes anestésicos locais podem ser empregados nas respectivas quantidades costumeiras na técnica. Os agentes anestésicos locais são freqüentemente empregados em uma quantidade de 0,3 a 10%

em peso.

Além disso, a composição de acordo com a presente invenção pode conter outros aditivos convencionais habitualmente presentes em esmaltes para unhas medicinais ou cosméticos, em particular realçadores de penetração. Os realçadores de penetração incluem qualquer composto conhecido na técnica que possa realçar a penetração do composto farmacologicamente ativo através da pele ou através da unha. Em outras palavras, o realçador de penetração melhora a propagação profunda da droga. Os realçadores de penetração adequados incluem acetato de etila, sulfóxido de dimetila (DMSO), dimetilacetamida e os realçadores de penetração divulgados na WO 99/39680. O acetato de etila é particularmente preferido.

Os realçadores de penetração podem ser empregados em uma quantidade de 0 a 10% em peso, preferivelmente 0,1 a 8% em peso, mais preferivelmente de 1 a 5% em peso da composição total.

Como um outro agente auxiliar, a composição de acordo com a presente invenção pode conter álcool estearílico de cetila. A presença de álcool estearílico de cetila tem sido constatada para eficazmente prevenir possível cristalização do agente antimicótico. A cristalização do agente antimicótico não é desejada por razões estéticas uma vez que ocorre a formação de cepas brancas no verniz para unha. Com maior importância, a biodisponibilidade do agente antimicótico será drasticamente reduzida se o agente antimicótico cristalizar.

É preferido empregar álcool estearílico de cetila em uma quantidade de 0 a 5% em peso, mais preferivelmente de 0,1 a 3% em peso, ainda mais preferivelmente 0,5 a 1,5% em peso da composição total.

Outros aditivos convencionais costumeiramente presentes em esmaltes para unha medicinais e cosméticos podem incluir retardadores de sedimentação, agentes de quelação, antioxidantes, silicatos, substâncias de aroma, agentes de umectação, derivados de lanolina, estabilizadores de claridade e substâncias antibactericidas.

A composição de acordo com a presente invenção pode ser preparada de acordo com os procedimentos típicos normalmente emprega-

dos no capô de verniz para unha. Especificamente, o pelo menos um agente antimicótico e o pelo menos um agente de formação de película solúvel em água pode ser levado em contato com um solvente ou mistura de solventes e outros componentes líquidos ou simultaneamente ou separadamente por técnicas normais de mistura. Nenhuma ordem particular de adição dos ingredientes respectivos é requerida. É preferido fornecer agitação a fim de garantir a dissolução completa dos ingredientes. Se qualquer dos ingredientes está na forma sólida, é particularmente preferido adicionar um tal ingrediente gradualmente aos componentes líquidos a fim de prevenir empenlotamento.

A composição de acordo com a presente invenção é aplicada como uma película na unha a fim de prevenir e/ou tratar onicomicose e outras doenças de unha fúngica. Geralmente, o verniz para unha será aplicado repetidamente durante um período de várias semanas ou vários meses, dependendo da gravidade da infecção, a quantidade de agente ativo e a condição das unhas do paciente. O verniz para a unha também pode ser profilaticamente aplicado repetidamente para prevenir onicomicose e outras doenças de unha fúngica. O agente antimicótico penetra bem no tecido da unha e da derme e não pode facilmente ser retirado. Portanto, a aplicação do verniz antimicótico para unha não necessita ser repetida muito frequentemente. Geralmente o verniz para unha aplicado conterá princípio ativo suficiente a ser propagado na unha e na derme a fim de que a aplicação do antimicótico seja repetida somente uma ou duas vezes por dia a fim de garantir sua eficácia.

O agente de formação de película, preferido da presente invenção mostra um efeito sinérgico surpreendente quando empregado com agentes antimicóticos. Este efeito é em particular expressado com hidroxialquilquitosana e carboxialquilquitosana. Além disso, este efeito está em particular presente quando cicloporix ou um sal deste é empregado como um agente antimicótico.

Ao mesmo tempo que os agentes de formação de película propriamente dito não mostram um efeito antimicótico quando testados em sis-

temas apropriados, o efeito do próprio agente antimicótico, preferivelmente ciclopirox, é realçado quando empregado em combinação com os agentes de formação de película na presente invenção.

Os exemplos seguintes ilustram a composição da presente invenção e seu uso como um verniz para unha. Todas as quantidades em "%"  
5 são percentuais em peso.

Exemplo 1

Uma composição de verniz para unha como, mostrada abaixo foi preparada contendo 8% de ciclopirox na formulação do verniz.

10	Ciclopirox	8 g
	Etanol 95%	73 g
	Água depurada	13 g
	Acetato de etila	4 g
	Hidroxipropilquitosana	1 g
15	Álcool estearílico de cetila	<u>1 g</u>
		100g

A formulação foi preparada empregando-se um recipiente fechado adequado fornecido com um agitador. A este recipiente foram adicionados etanol, água deionizada e acetato de etila para formar uma mistura.  
20 Conseqüentemente, o álcool estearílico de cetila e, após a dissolução deste, ciclopirox foram adicionados. Finalmente, hidroxipropilquitosana foi adicionada e a mistura resultante foi agitada durante 24 horas ou até a dissolução.

A composição de esmalte para unha obtida teve uma aparência  
25 homogênea e clara mesmo após a armazenagem prolongada. Entretanto, o esmalte foi capaz de formar uma película plástica, não-viscosa e fosca que pode fortemente aderir às unhas. Quando aplicado, o esmalte permeável ao ar e à umidade não quebra ou causa irritação na pele adjacente ou no leito periungueal.

30 Exemplo 2

Uma composição de esmalte para unha como mostrado abaixo foi preparada contendo 8% de ciclopirox olamina na formulação do esmalte.

	Ciclopirox olamina	8 g
	Etanol	57 g
	Água depurada	33 g
	Hidróxipropilquitosana	1 g
5	Álcool estearílico de cetila	<u>1 g</u>
		100 g

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

#### 10 Exemplo 3

A composição de esmalte para unha como mostrado abaixo foi preparada contendo 5% de cloridrato com base em amorolfina na formulação do esmalte.

	Cloridrato com base em amorolfina	5%
15	Hidroxipropilquitosana	1%
	Etanol	70%
	Acetato de etila	4%
	Álcool estearílico de cetila	1%
	Água depurada para preparação	100%

20 A composição foi preparada como mostrado no exemplo 1 e o esmalte para a unha exibiu essas mesmas propriedades como mencionado no Exemplo 1.

#### Exemplo 4

25 Uma composição de esmalte para unha como mostrado abaixo foi preparada contendo 8% de cicloporix na formação do esmalte.

	Ciclopirox	8%
	Carboximetilquitosana	1%
	Etanol	60%
	Acetato de etila	2%
30	Álcool estearílico de cetila	0,5%
	Água depurada para preparação	100%

A composição foi preparada como mostrado no Exemplo 1 e o

esmalte para unha resultante exibiu as mesmas propriedades como mencionado no Exemplo 1.

#### Exemplo 5

5 A composição de esmalte para unha como mostrado abaixo foi preparada contendo 8% de ciclopirox e 2% de monohidrato de cloridrato de lidocaína na formulação de esmalte.

	Ciclopirox	8%
	Monohidrato de cloridrato de lidocaína	2%
	Hidróxipropilquitosana	1%
10	Etanol	70%
	Acetato de etila	4%
	Álcool estearílico de cetila	1%
	Água depurada para preparação	100%

15 A composição foi preparada como mostrado no Exemplo 1 e o esmalte para unha resultante exibiu as mesmas propriedades como mencionada no Exemplo 1.

#### Exemplo 6

20 Uma composição de esmalte para unha como mostrado abaixo foi preparada contendo 8% de ciclopirox e 1,46% de 5-sulfosalicilato de meclociclina na formulação de esmalte.

	Ciclopirox	8%
	5-sulfosalicilato de meclociclina	1,46%
	Hidróxipropilquitosana	1%
	Etanol	70%
25	Acetato de etila	4%
	Álcool estearílico de cetila	1%
	Água depurada para preparação	100%

30 A composição foi preparada como mostrado no Exemplo 1 e o esmalte para unha resultante exibiu as mesmas propriedades como mencionado no Exemplo 1.

#### Exemplo 7

Uma composição de esmalte para unha como mostrado abaixo

foi preparada contendo 8% de ciclopirox, 0,15% de sal de dissódio de fosfato de dexametasona e 0,5% de sulfato de neomicina na formulação do esmalte.

5	Ciclopirox	8%
	Sal de disódio de fosfato de dexametasona	0,15%
	Sulfato de neomicina	0,5%
	Hidróxipropilquitosana	1%
	Etanol	70%
	Álcool estearílico de cetila	1%
10	Isopropanol	5%
	Água depurada para preparação	100%

#### Exemplo 8

Uma composição de esmalte para unha como mostrado abaixo foi preparada contendo 0,2% de nitrato de miconazol na formulação do esmalte.

15	Nitrato de miconazol	0,2%
	Hidroxipropilquitosana	1%
	Etanol	73%
	Acetato de etila	4%
20	Álcool estearílico de cetila	1%
	Água depurada para preparação	100%

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

#### 25 Exemplo 9

##### Estudos de Penetração

O esmalte contendo ciclopirox de acordo com o Exemplo 1 foi aplicado nas unhas dos dedos de três adultos voluntários e a concentração do ingrediente ativo nas unhas foi medida comprando-se os valores da mão direita (não lavada) imediatamente após aplicação com os valores da mão esquerda após lavagem depois de 6 horas. Os resultados são ilustrados na Tabela 1. A boa penetração nas unhas foi mostrada uma vez que 18 a 35%

das doses aplicadas do agente antimicótico estava ainda presente nas unhas após lavagem das mãos depois de 6 horas. Portanto, pode ser mostrado que a composição de acordo com a invenção é adequada como um verniz antimicótico para unha ainda que o agente de formação de película

5 seja solúvel em água.

#### Exemplo 10

A inibição do patógeno responsável pela onicomicose em seres humanos foi testada de acordo com os procedimentos padrões nas placas padrão.

10 A comparação do efeito antimicótico de ciclopirox (8%) sozinho e, hidroxipropilquitosana (1%) sozinha com a combinação desses dois compostos (8 e 1%, respectivamente) com respeito ao desenvolvimento de *Trichophyton mentagrophytes* em Sabourand Dex. em 30°C gerou os seguintes resultados (as quantidades aplicadas em cada caso são 10, 20 e 30 µl):

15 Hidroxipropilquitosana:	nenhuma inibição
Ciclopirox:	boa inibição
Ciclopirox com	
hidroxipropilquitosana:	melhor inibição do que com ciclopirox sozinho

Tabela 1

Indivíduo	Valores de concentração ( $\mu\text{g}/\text{mg}$ de unha)												Relação %	
	V01		V02		V03		Média		Direita	Esquerda	Direita	Esquerda		
	Esquerda	Direita	Esquerda	Direita	Esquerda	Direita	Esquerda	Direita						
Mão														
Dedo														
Polegar	0,39	2,06	0,97	3,98	0,46	1,74	0,61	2,59						23,39
Indicador	0,78	4,64	1,83	3,02	0,58	2,28	1,06	3,31						32,09
Médio	0,76	4,52	0,78	5,06	0,66	2,67	0,73	4,08						17,96
Anelar	1,35	5,72	3,16	5,99	1,29	4,82	1,93	5,51						35,09
Pequeno	1,12	3,81	2,84	3,49	1,79	4,71	1,92	7,34						26,12

## REIVINDICAÇÕES

1. Composição de verniz para unhas, caracterizada pelo fato de que compreende

5 a) pelo menos um agente antimicótico selecionado a partir de ciclopirox, terbinafina, miconazol e amorolfina, e sais destes; e

b) um agente de formação de película solúvel em água, em que o componente b) é hidroxipropilquitosana,

10 2. Composição de verniz para unhas de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que o componente a) está presente em uma quantidade de 0,1 a 15% em peso.

3. Composição de verniz para unhas de acordo a reivindicação 1 ou 2, caracterizada pelo fato de que o componente b) está presente em uma quantidade de 0,1 a 10% em peso.

15 4. Composição de verniz para unhas de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, caracterizada pelo fato de que ainda compreende c) pelo menos um solvente fisiologicamente aceitável.

## RESUMO

Patente de Invenção: "**COMPOSIÇÃO DE VERNIZ PARA UNHAS**".

A presente invenção refere-se a uma composição compreendendo: a) pelo menos um agente antimicótico e b) pelo menos um agente de formação de película em que o componente b) é um derivado de quitosana selecionado a partir de hidroxialquilquitosanas e carboxialquilquitosanas, e ao seu uso como um verniz para unhas. A presente invenção está ainda direcionada ao uso de um agente de formação de película solúvel em água a partir de hidroxialquilquitosanas e carboxialquilquitosanas como um aditivo em um verniz para unhas.