



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

(21) **PI0621386-3 A2**

(22) Data de Depósito: 02/10/2006
(43) Data da Publicação: 06/12/2011
(RPI 2135)



(51) *Int.Cl.:*
A61K 31/4178
A61K 47/10
A61K 47/12
A61K 47/14
A61K 47/22
A61P 31/10

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

(30) **Prioridade Unionista:** 08/03/2006 JP 2006-062078,
08/08/2006 JP 2006-215904

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

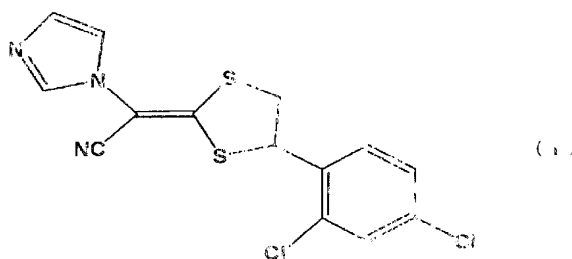
(72) **Inventor(es):** Akira Nozawa, Hirokazu Kobayashi, Nobuo Kubota, Susumu Tomiyama, Toyohiko Miki

(74) **Procurador(es):** Momsen, Leonardos & Cia

(86) **Pedido Internacional:** PCT JP2006319705 de 02/10/2006

(87) **Publicação Internacional:** WO 2007/102241 de
13/09/2007

(57) **Resumo:** COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA PARA O USO EXTERNO. É provida uma composição farmacêutica para o uso externo, que inclui: (i) luliconazol representado pela fórmula estrutural que se segue (1) e/ou um sal do mesmo; e (ii) ácido α -hidroxicarboxílico e/ou um sal do mesmo.



“COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA PARA O USO EXTERNO”**Campo Técnico**

A presente invenção refere-se a uma composição farmacêutica para o uso externo, e, de um modo mais particular, a uma composição
5 farmacêutica para o uso externo para o tratamento ou a prevenção de onicomiose ou tricofitose hiperkeratótica.

Arte Antecedente

O arquipélago japonês estende-se a partir de uma zona subtropical a uma zona temperada e possui um clima quente, com umidade
10 elevada, que está propenso a facilitar a propagação de fungos, tais que mofo. 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
15 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
20 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 laniconazol
25 representado pela fórmula (2) abaixo. O luliconazol acima mencionado é correntemente o agente antifúngico à base de imidazol mais recente, e 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 por possuir uma propriedade de retenção
5 extremamente alta no extrato córneo, e é uma composição deste modo esperada para a aplicação para o tratamento de onicomicose. No entanto, como as unhas agem como uma barreira à penetração de materiais externos, incluindo as substâncias químicas, os agentes antifúngicos dificilmente alcançam uma região, em que os fungos patogênicos estejam presentes.
10 Portanto, o luliconazol acima mencionado é insuficiente para exercer efeitos sobre a onicomicose.

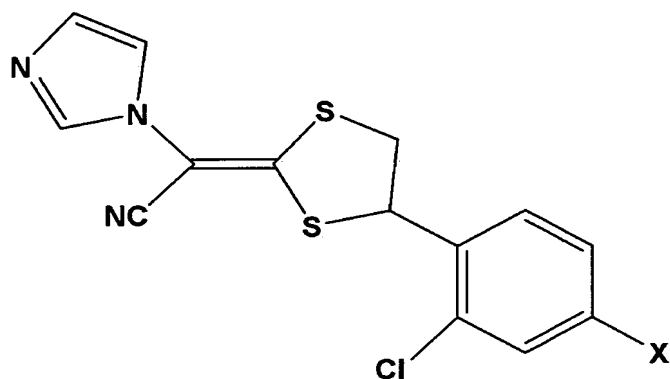
Por outro lado, como um meio para acelerar a absorção percutânea de um material tendo atividade antifúngica, tal que o luliconazol acima mencionado, o álcool benzílico é conhecido como sendo usado como
15 um acelerador de penetração.

Além disso, no campo dos agentes antifúngicos, em adição ao álcool benzílico acima mencionado, os meios para facilitar com que o agente alcance o interior da unha são conhecidos na arte, incluindo: um método para combinar materiais para o amolecimento da unha, tais que a uréia e o ácido
20 salicílico (vide, por exemplo o Documento de Patente 3 e o Documento de Patente 4); um método que utiliza o éster de ácido graxo (vide, por exemplo o Documento de Patente 5 e o Documento de Patente 6); e um método de utilização de agentes de promoção de absorção, tais que um álcool superior, uma base orgânica, dimetil formamida (DMF), e sulfóxido de dimetila
25 (DMSO). No entanto, em qualquer dos casos, os efeitos não foram suficientes.

Além disso, como uma tentativa para tratar a onicomicose por meio de um composto representado pela fórmula 1 abaixo, um método para formar uma camada de reservatório através da combinação de um agente de

formação de filme com um copolímero de polioxipropileno/ polioxietileno (por exemplo, vide o Documento de Patente 9) foi desenvolvido, resultando em um aperfeiçoamento significativo no efeito do mesmo. No entanto, quando a unha se torna dura quando recuperada da onicomicose em alguma extensão, existe uma desvantagem pelo fato que ocorre uma diminuição no efeito.

[Substância Química 1]

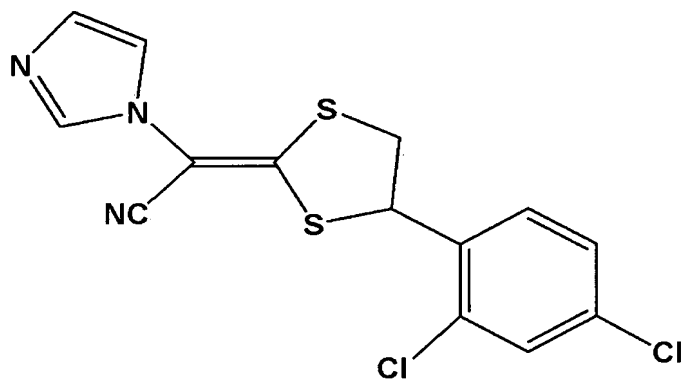


Fórmula Geral (1).

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

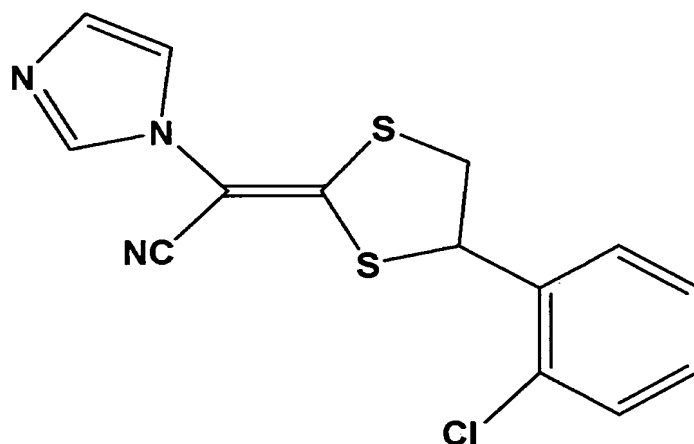
10

[Substância Química 2]



Fórmula Estrutural (1).

[Substância Química 3]



Fórmula Estrutural (2).

Documento de Patente 1: JP 62-93227 A

Documento de Patente 2: JP 10-226686 A

Documento de Patente 3: JP 10-152433 A

5

Documento de Patente 4: JP 10-226639 A

Documento de Patente 5: JP 07-206711 A

Documento de Patente 6: WO 96/ 11710

Documento de Patente 7: JP 06 – 211651 A

Documento de Patente 8: JP 2004- 529923 A

10

Documento de Patente 9: WO 03/ 105841

Exposição da Invenção

Problema a ser solucionado pela invenção :

15

Como acima descrito, é conhecido que um material tendo atividade antifúngica, tal que luliconazol, apresenta dificuldade no que tange à absorção percutânea, e pelo fato de que o álcool benzílico, ou os similares, são usados como um acelerador de penetração, como um meio para acelerar a absorção percutânea. No entanto, os presentes inventores verificaram que, no luliconazol acima mencionado, o álcool benzílico, ou os similares, não exercem um efeito suficiente de aceleração da penetração.

20

A presente invenção está baseada na descoberta acima mencionada, que possui, portanto, o objetivo de prover uma composição

farmacêutica para o uso externo, que possua propriedades de penetração e de absorção excelentes, através da descoberta de um fator, que inibe as propriedades de penetração e de absorção da composição farmacêutica para o uso externo contendo luliconazol e/ ou um sal do mesmo, e de desenvolver meios para eliminar o fator inibitório.

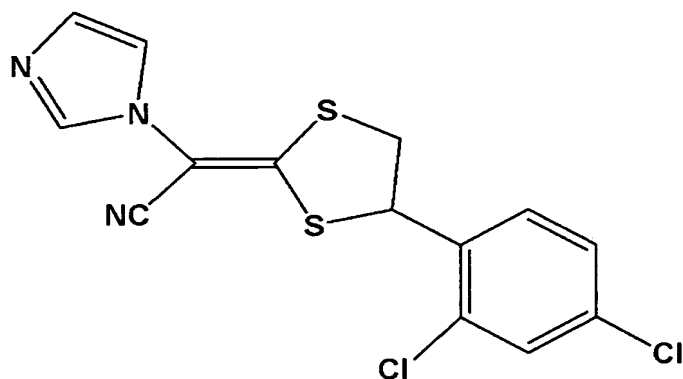
Meios para solucionar os problemas

Tendo em consideração as circunstâncias acima mencionadas, como um resultado de estudos intensivos para a descoberta de um fator, que iniba a penetração- absorção de luliconazol e/ ou de um sal do mesmo ao interior de um corpo vivo, os presentes inventores descobriram que um cristal fino de luliconazol é precipitado, de um modo instantâneo, quando uma preparação farmacêutica, contendo como componentes efetivos luliconazol e/ ou um sal do mesmo, é aplicada sobre um corpo vivo, e que a precipitação do cristal inibe a penetração- absorção. Além disso, como um resultado de estudos intensivos, os presentes inventores descobriram que a precipitação do cristal pode ser suprida através de uma adição de um ácido α -hidroxicarboxílico e/ ou um sal do mesmo, tal que o ácido láctico, deste modo completando a presente invenção. Em outras palavras, a presente invenção consiste no que se segue:

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

- (i) luliconazol representado pela seguinte fórmula estrutural (1), e/ ou um sal do mesmo; e
- (ii) ácido α -hidroxicarboxílico e/ ou um sal do mesmo.

[Substância Química 4]



Fórmula Estrutural (1).

(2) Uma composição farmacêutica para o uso externo de acordo com o item (1) acima mencionado, no qual o ácido α -hidroxicarboxílico é o ácido láctico, ácido glicólico, ou o ácido málico.

5 (3) Uma composição farmacêutica para o uso externo de acordo com os itens (1) u (2) acima mencionados, na qual o ácido α -hidroxicarboxílico é o ácido láctico.

(4) Uma composição farmacêutica para o uso externo de acordo com o item (1) acima mencionado, que inclui ainda álcool benzílico.

10 (5) Uma composição farmacêutica para o uso externo de acordo com item (1) acima mencionado, que inclui ainda o diéster do ácido dibásico.

(6) Uma composição farmacêutica para o uso externo de acordo com o item (5) acima mencionado, na qual o diéster de um ácido
15 dibásico é um diéster de ácido dibásico e um álcool tendo de 1 a 4 átomos de carbono.

(7) Uma composição farmacêutica para o uso externo de acordo com o item (5) acima mencionado, na qual o diéster do ácido dibásico é um éster dietílico ou um éster diisopropílico do ácido adípico ou do ácido
20 sebácico.

(8) Uma composição farmacêutica para o uso externo de acordo com o item (1) acima mencionado, que inclui ainda N- metil-2-

pirrolidona.

(9) Uma composição farmacêutica para o uso externo de acordo com o item (1) acima mencionado, a qual é provida para o tratamento ou a prevenção de onicomicose.

5 (10) Uma composição farmacêutica para o uso externo de acordo com o item (1) acima mencionado, a qual é provida para tratamento ou a prevenção de tricofitose hiperkeratótica do tipo que se exterioriza em chifres.

Efeitos da Invenção

10 De acordo com a presente invenção, é possível desenvolver meios para suprimir um fator, que inibe a aceleração da penetração- absorção em uma preparação externa contendo um composto representado pela fórmula geral 1 e/ ou um sal do mesmo, de modo a prover uma composição farmacêutica antifúngica, excelente em penetração- absorção.

Breve Descrição dos Desenhos

15 A Figura 1 é uma vista microfotográfica da Loção 4 do Exemplo 4.

A Figura 2 é uma vista microfotográfica da Loção Comparativa 4 do Exemplo 4.

20 A Figura 3 é uma vista microfotográfica da Loção Comparativa 5 do Exemplo 4.

A Figura 4 é uma vista microfotográfica da Loção 5 do Exemplo 5.

25 A Figura 5 é uma vista microfotográfica da Loção Comparativa 6 do Exemplo 5.

A Figura 6 é uma vista microfotográfica da Loção Comparativa 7 do Exemplo 5.

Melhor Modo de Executar a Invenção

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

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

A composição farmacêutica para o uso externo de acordo com a presente invenção contém, como componentes essenciais, luliconazol e/ ou um sal do mesmo (a seguir também referido como a luliconazol ou os similares). 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 1 acima) pode ser usada 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 o 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) O ácido α -hidroxicarboxílico e/ ou um sal do mesmo, usado na composição farmacêutica para o uso externo de acordo com a presente invenção.

A composição farmacêutica para o uso externo de acordo com a presente invenção contém o ácido α -hidroxicarboxílico e/ ou um sal do mesmo (a seguir, também referido como o ácido α -hidroxicarboxílico ou os

similares) como um componente essencial. O Ácido α -hidroxicarboxílico pode ser, por exemplo, qualquer dos ácidos α -hidroxicarboxílicos tendo de 2 a 5 átomos de carbono. Naturalmente, o ácido láctico, o ácido glicólico, e o ácido málico podem ser, de um modo preferido, exemplificados. Em particular, dentre estes, o ácido láctico é preferível. Além disso, aqueles sais não estão, especificamente limitados, desde que eles possam ser usados para as preparações farmacêuticas e desde que eles sejam fisiologicamente aceitáveis. Exemplos preferíveis dos mesmos incluem: sais de metal alcalino, tais que o sal de sódio e o sal de potássio; sais de metal alcalino terroso, tais que o sal de cálcio e o sal de magnésio; sais de amina orgânica, tais que o sal de amônio, o sal de trietilamina, e o sal de trietanol amina; e os sais de aminoácido básicos, tais que o sal de arginina e o sal de lisina. A composição farmacêutica para o uso externo de acordo com a presente invenção pode conter apenas um tipo daqueles componentes, ou dois ou mais em combinação.

Na composição farmacêutica para o uso externo de acordo com a presente invenção, quando aplicado, o componente age de modo a suprimir a cristalização e a precipitação de luliconazol, ou os similares, sobre a superfície aplicada. Um tal material insolúvel, tal que suprima a ação de cristalização ou de precipitação, possibilita com que o luliconazol, ou os similares, sejam absorvidos ao interior do corpo sem nenhuma interrupção. Deste modo, o agente de promoção de penetração, tal que o álcool benzílico, pode exercer, de um modo completo, a sua função.

Uma tal ação pode não ser suficientemente alcançada com outros ácidos a não se os ácidos α -hidroxicarboxílicos. Para exercer uma tal ação, o conteúdo do ácido α -hidroxicarboxílico na composição farmacêutica para o uso externo de acordo com a presente invenção é de 0,1 a 20 %, em massa, de um modo preferido de 1 a 10%, em massa, no total, com relação à quantidade total da composição farmacêutica. Isto se deve ao fato de que a

ação acima mencionada não pode ser exercida se ele estiver também baixo demais, e o efeito alcança o limite e pode restringir as quantidades de mistura de outros componentes se ele estiver muito alto.

Além disso, de modo a exercer a ação de tornar a matéria insolúvel, tal que a ação de supressão de cristalização ou de precipitação de luliconazol ou os similares através do ácido α -hidroxicarboxílico ou os similares, a razão em massa do ácido α -hidroxicarboxílico ou os similares para luliconazol ou os similares (isto é, ácido α -hidroxicarboxílico ou s similares/ luliconazol ou os similares) é, de modo preferido, de 0,1 a 10, de modo mais preferido de 0,5 a 5, e de modo mais particularmente preferido de 0,8 a 2.

(3) Álcool benzílico usando na composição farmacêutica para o uso externo de acordo com a presente invenção

A composição farmacêutica para o uso externo de acordo com a presente invenção contém, de modo preferido, álcool benzílico. O álcool benzílico já é usado como um aditivo em composições farmacêuticas e está comercialmente disponível, de modo que ele pode ser obtido com facilidade. Na presença do ácido α -carboxílico ou os similares, o álcool benzílico exerce a ação de suprimir a precipitação de cristais de luliconazol ou os similares em um corpo vivo, mediante a aplicação de modo a também suprimir a inibição da penetração do mesmo no tecido vivo, em particular nas unhas. Deste modo, a combinação do álcool benzílico com o ácido α -hidroxicarboxílico melhora, de um modo sinérgico, a orientação dos agentes para a matriz da unha. De modo a exercer uma tal ação, o conteúdo de álcool benzílico é, de um modo preferido, de 0,5 a 15%, em massa, de modo particularmente preferido de 1 a 10 %, em massa, com relação à quantidade total da composição farmacêutica. Em outras palavras, se o conteúdo de álcool benzílico estiver fora da faixa acima mencionada, luliconazol ou os similares podem ser cristalizados e precipitados no momento da aplicação. Portanto,

como a cristalização e a precipitação são suprimidas no momento da aplicação, o álcool benzílico exerce, de um modo integral, o seu efeito original de acelerar a penetração no tecido.

(4) Diéster do ácido básico usado na composição farmacêutica para o uso externo de acordo com a presente invenção.

A composição farmacêutica para o uso externo de acordo com a presente invenção contém, de modo preferido, um diéster de ácido básico, em particular qualquer dos diésteres de ácido dibásicos e álcoois tendo de 1 a 4 átomos de carbono. Exemplos de ácidos dibásicos incluem aqueles tendo de 1 a 10 átomos de carbono, de um modo preferido, ácido adípico, ácido sebácico, ácido oxálico, e ácido carbônico. Por outro lado, exemplos preferíveis dos álcoois tendo de 1 a 4 átomos de carbono incluem o álcool metílico, álcool etílico, álcool propílico, álcool isopropílico, álcool butílico, álcool isobutílico, e álcool terc- butílico. Em alternativa, qualquer dos poliálcoois, tais que etileno glicol e propileno glicol, pode ser usados como o álcool tendo de 1 a 4 átomos de carbono.

De um modo específico, exemplos preferíveis de diésteres dos ácidos dibásicos acima mencionados incluem carbonato de propileno, adipato de dietila, adipato de diisopropila, sebacato de dietila e sebacato de diisopropila. Destes, o adipato de diisopropila e o sebacato de dietila são, particularmente preferíveis. A composição farmacêutica para o uso externo de acordo com a presente invenção pode conter um único tipo daqueles componentes ou dois ou mais, de um modo combinado. Na presença do ácido α -hidroxicarboxílico ou os similares, o componente, junto com o álcool benzílico e N-metil-2-pirrolidona descrito posteriormente, exerce as suas ações para promover a penetração de luliconazol, ou os similares, ao interior do tecido vivo, de um modo particular ao interior das unhas. Para exercer uma tal ação na composição farmacêutica para o uso externo de acordo com a presente invenção, o conteúdo do componente é, de um modo preferido, de 1

a 30%, em massa, de um modo mais preferido de 5 a 15%, em massa, em uma quantidade total, com relação à quantidade total da composição farmacêutica.

(5) N-metil-2-pirrolidona usada na composição farmacêutica para o uso externo de acordo com a presente invenção.

5 A composição farmacêutica para o uso externo de acordo com a presente invenção contém, de um modo preferido, N-metil-2-pirrolidona.

A N-metil-2-pirrolidona já é usada como um aditivo em composições farmacêuticas e está comercialmente disponível, de tal modo que pode ser obtida com facilidade. Na presença do ácido α -hidroxicarboxílico ou os similares, N-metil-2-pirrolidona, junto com o álcool benzílico, diéster do ácido dibásico, ou os similares, exerce as suas ações de
10 promover a penetração de luliconazol ou os similares ao interior do tecido vivo, de um modo particular ao interior das unhas. De modo a exercer uma tal ação, na composição farmacêutica para o uso externo de acordo com a presente invenção, o conteúdo do componente é, de modo preferido, de 1 a 15%, em massa, de um modo particularmente preferido de 3 a 10%, em massa, com relação à quantidade total da composição farmacêutica. N- metil-2-pirrolidona possui também uma função de evitar com que o luliconazol seja transformado em uma forma isomérica durante o armazenamento.

20 (6) Composição farmacêutica para o uso externo de acordo com a presente invenção.

Na composição farmacêutica para o uso externo de acordo com a presente invenção, o álcool benzílico, diéster do ácido básico, e N-metil-2-pirrolidona exercem os seus respectivos efeitos sinérgicos sobre a
25 composição farmacêutica para o uso externo contendo luliconazol ou os similares e ácido α -hidroxicarboxílico ou os similares, de tal modo que um destes possa ser usado, em combinação. No entanto, eles possuem os seus próprios mecanismos, de modo a acelerar a penetração da composição farmacêutica para o uso externo contendo luliconazol ou os similares e o

ácido α -hidroxicarboxílico ou os similares ao interior das unhas, de tal modo que é preferível que estes compostos sejam usados em uma forma contendo pelo menos álcool benzílico, de modo mais preferido uma combinação de dois ou mais em uma forma contendo pelo menos álcool benzílico, de modo particularmente preferido sob uma forma contendo álcool benzílico, diéster de ácido básico e N-metil pirrolidona. Isto se deve ao fato de que o álcool benzílico provê à composição farmacêutica para o uso externo contendo luliconazol ou os similares e ao ácido α -hidroxílico ou os similares, um efeito sinérgico significativo (efeito de aceleração da penetração). Além disso, N-metil-2-pirrolidona possui também uma função de prevenir com que luliconazol ou os similares sejam transformados em uma forma isomérica durante o armazenamento, assim como também proporciona um efeito de aceleração da penetração, e a estabilidade da composição farmacêutica acima mencionada ao longo do tempo pode ser, deste modo, aperfeiçoada.

A composição farmacêutica para o uso externo de acordo com a presente invenção pode conter qualquer um dos componentes usados, de um modo geral, nas composições farmacêuticas, em adição àqueles acima descritos, desde que ela não prejudique os efeitos de acordo com a presente invenção.

Exemplos preferíveis de tais componentes incluem: hidrocarbonetos, tais que vaselina e cera microcristalina; ésteres, tais que óleo de jojoba, cetáceo, triacetina, citrato de trietila e acetato de butila; triglicerídeos, tais que sebo de boi e óleo de oliva; álcoois superiores, tais que cetanol e álcool oleílico; ácidos graxos, tais que ácido esteárico e 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 de espessamento, tais que polivinil pirrolidona e carbopol; conservantes ; absorvedores de UV; antioxidantes; pigmentos, e pós. Aqueles componentes opcionais e o

componente acima mencionado são tratados através de procedimentos usuais, pelo que uma composição farmacêutica para o uso externo, de acordo com a presente invenção, pode ser produzida. A composição farmacêutica para o uso externo de acordo com a presente invenção não está especificamente limitada, desde que ela seja formulada em qualquer uma das formas usadas para composições farmacêuticas para o uso externo, e exemplos preferíveis das mesmas incluem loções, emulsões, agentes de gelatinização, substâncias farmacêuticas cremosas, aerossóis, agentes de esmalte de unhas, e adesivos de gel oculo. Destes, as loções são mais preferíveis. De modo a estabilizar a claridade da 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 o 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 o 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 o 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 o 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 hiperkeratótica que se exterioriza em chifres, que aparece nos calcanhares, ou os similares. A

presente invenção possui um efeito significativo sobre a tricofitose hiperkeratótica do tipo que se exterioriza em chifres, sobre a qual os agentes convencionais dificilmente exercem os seus efeitos, dentro as dermatoses acima mencionadas, que é preferível.

5 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
10 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
15 recorrência e a reincidência de infecção podem ser evitadas através da administração da composição farmacêutica para o uso externo de acordo com a presente invenção, durante 1 a 2 semanas, após a eliminação dos sintomas. Portanto, a composição farmacêutica para o uso externo de acordo com a presente invenção exerce uma eficácia preventiva quanto a este aspecto.

20 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 3 e Exemplos Comparativos 1 a 3)

25 As loções 1 a 3 contendo as composições farmacêuticas de acordo com a presente invenção e as Loções Comparativas 1 a 3 foram preparadas com base nas formulações apresentadas na Tabela 1 abaixo. Ou seja, os componentes da formulação foram dissolvidos através de mistura em temperatura ambiente, enquanto sob agitação, deste modo preparando cada loção. Após a aplicação de cada loção, a ação de estabilização da formulação

da mesma foi investigada. Em outras palavras, uma gota de cada uma das Loções 1 a 3 e das Loções Comparativas 1 a 3 foi deixada cair sobre uma sobrelâmina de vidro e então secada a ar durante cinco minutos, seguido pela observação microscópica, de modo a determinar o grau de material insolúvel, tal que através de cristalização ou de precipitação.

[Tabela 1]

Componentes	% em massa					
	Loção 1	Loção 2	Loção 3	Loção Comp. 1	Loção Comp. 2	Loção Comp. 3
Luliconazol	1	3	5	1	3	5
Ácido Láctico	1	4	8	-	-	-
Etanol	98	93	87	99	97	95
Total	100	100	100	100	100	100
Material insolúvel tal que formados por cristalização ou precipitação	N/A	N/A	N/A	Detectados	Detectados	Detectados

(Exemplo 4 e Exemplos Comparativos 4 e 5)

A loção 4 contendo as composições farmacêuticas de acordo com a presente invenção foi preparada com base na formulação apresentada na Tabela 2 abaixo. Ou seja, os componentes da formulação foram dissolvidos através de mistura em temperatura ambiente, enquanto sob agitação, deste modo preparando a Loção 4.

[Tabela 2]

Componentes	% em massa
Luliconazol	5
Álcool Benzílico	2
Ácido Láctico	4
Etanol	89
Total	100

Na formulação do Exemplo 4, a Loção Comparativa 4 (Exemplo Comparativo 4), na qual o ácido láctico foi substituído por etanol e a Loção Comparativa 5 (Exemplo Comparativo 5), na qual o ácido láctico foi substituído pelo ácido fosfórico, foram respectivamente preparadas. De um modo subsequente, estas loções, assim como a Loção 4, foram investigadas quanto a suas ações de estabilização de formulação, após a aplicação. Em outras palavras, uma gota de cada uma da Loção 4, Loção Comparativa 4, e

Loção Comparativa 5 foi deixada cair sobre uma lâmina de vidro, e então secada em ar durante cinco minutos, seguido por observação microscópica, de modo a determinar o grau de material insolúvel, tal que através de cristalização ou precipitação. O grau de material insolúvel, tal que a cristalização ou a precipitação, foi calculado como uma razão de área de um cristal precipitado para a área de um composto de observação microscópico (médias de três campos de observação). Os resultados foram de 0% na Loção 4, 11% na Loção Comparativa 4, e 9% na Loção Comparativa 5, respectivamente. As Figuras 1 a 3 apresentam fotografias microscópicas da Loção 4, Loção Comparativa 4, e Loção Comparativa 5, respectivamente. Deste modo, é verificado que a loção 4, que contém a composição farmacêutica de acordo com a presente invenção, tem o seu material insolúvel suprimido, tal que formado através de cristalização ou de precipitação, sobre a superfície aplicada.

Além disso, para a Loção 4 e a Loção Comparativa 4 acima descritas, foi medida a quantidade de agente que penetrou através das unhas. Em outras palavras, os lados frontal e posterior de uma peça de unha humana foram interpostos em sanduíche por placas de politetrafluoroetileno, providas com anéis em forma de O (2 mm de diâmetro interno), e as placas foram então fixadas sobre células de Franz (células de topo aberto, Central Riken K. K.), respectivamente. Ágar foi injetado ao interior da célula, sobre o lado posterior da unha, e então fixado, seguido pela aplicação de 0,5 µl da amostra no anel em forma de O sobre a célula ou sobre o lado frontal da unha. A aplicação foi executada uma vez ao dia, durante três dias. Após 24 horas a partir da última aplicação, a unha no anel em forma de O foi retirada e luliconazol foi então extraído com metanol. O extrato foi determinado para a quantidade de luliconazol na unha, através de um método de cromatografia líquida de alto desempenho. Em consequência disto, a quantidade de agente, que penetrou através da unha com relação à loção Comparativa 4 foi de 0,60

quando a quantidade de agente, que penetrou através da unha com relação à loção 4 foi de 1 (a quantidade de agente que penetrou através da unha com relação à loção 4 foi de 1, 67 quando a quantidade de agente, que penetrou através da unha com relação à loção Comparativa 4 foi de 1).

5 (Exemplo 5 e Exemplos Comparativos 6 e 7)

De acordo coma Tabela 3 abaixo, a Loção 5 foi preparada de um modo similar àquele do Exemplo 4. Na formulação do Exemplo 5, a Loção Comparativa 6 (Exemplo Comparativo 6), na qual o ácido láctico foi substituído por etanol e a Loção Comparativa 7 (Exemplo Comparativo 7), na
10 qual o ácido láctico foi substituído pelo ácido fosfórico, foram respectivamente preparadas. De um modo subsequente, cada uma destas loções, assim como a Loção 5, foram submetidas a um cálculo de uma razão de áreas cristalinas, de um modo similar àquele do Exemplo 4. Os resultados foram de 0% na Loção 5, 4% na Loção Comparativa 6, e 7% na Loção
15 Comparativa 7, respectivamente. As Figuras 4 a 6 apresentam fotografias microscópicas da Loção 5, da Loção Comparativa 6, e da Loção Comparativa 7, respectivamente. Neste caso, os efeitos da presente invenção foram também reconhecidos.

[Tabela 3]

Componentes	% em massa
Luliconazol	5
Adipato de Diisopropila	12
Ácido Láctico	4
Etanol	79
Total	100

20 (Exemplo 6 e 7 e Exemplo Comparativo 8)

De acordo com a Tabela 4 abaixo, a Loção 6 (Exemplo 6) foi preparada de um modo similar àquele do Exemplo 4. Na formulação do Exemplo 6, foram respectivamente preparadas a Loção 7 (Exemplo 7), na qual o álcool benzílico da Loção 6 foi substituído por etanol e a Loção
25 Comparativa 8 (Exemplo Comparativo 8), no qual o álcool benzílico e o ácido láctico da loção 6 foram substituídos por etanol. Elas foram submetidas à

medição da quantidade de agente que foi permeada através da unha, de um modo similar àquele do Exemplo 4. Em consequência disto, a quantidade de agente, que penetrou através da unha com relação à Loção 6, foi de 6, 30, enquanto que aquela da Loção 7 foi de 1 (a quantidade de agente que penetrou através da unha com relação àquele da Loção 6 foi de 58 μg por 1 cm^3 da unha, enquanto que aquela da Loção 7 foi de 9,2 μg), enquanto que a quantidade de agente, que penetrou através da unha com relação à Loção Comparativa 8, foi de 0,61. Em outras palavras, é verificado que a adição de ácido láctico isoladamente e que a adição, tanto de ácido láctico quanto de ácido benzílico, conduziu a um aumento de 1,65 e de 10,40 vezes na capacidade de penetração de luliconazol ao interior da unha. Tendo em consideração estes resultados, em conjunto com aqueles do Exemplo 4 acima descritos, foi verificado que, na composição farmacêutica da presente invenção, um agente de aceleração de penetração, tal que o álcool benzílico, exerce o seu efeito de aceleração de penetração original. Portanto, foi também verificado que a composição da presente invenção, contém, de um modo preferido um tal componente. A seguir, como um indicador para a penetração - absorção, a quantidade de agente, que penetrou através da unha com relação a cada amostra, quando aquela das amostras de controle, tal que a loção 7, é 1, é referida como a “razão de penetração- absorção”.

[Tabela 4]

Componentes	% em massa
Luliconazol	1
Álcool benzílico	4
Etanol	93,5
Ácido Láctico	1
Polivinil pirrolidona	0,5
Total	100

(Exemplos 8 a 13)

De acordo com a Tabela 5 abaixo, as Loções 8 a 13 contendo a composição farmacêutica da presente invenção foram preparadas de um modo similar àquele do Exemplo 4. Elas foram submetidas à medição da quantidade

de agente, que penetrou através da unha, de um modo similar àquela do Exemplo 4. Em consequência disto, a quantidade de agente, que penetrou através da unha (razão de penetração – absorção) com relação àquelas das Loções 8 a 13, quando a quantidade de agente que penetrou através da unha com relação à Loção 7 foi determinada. Os resultados são apresentados na Tabela 6. Foi verificado que a composição farmacêutica da presente invenção contém, de um modo preferido, diéster de ácido dibásico, tal que o adipato de diisopropila. Qualquer um destes é conhecido como um componente para acelerar a absorção percutânea em preparações externas dérmicas, ou os similares. No que se refere à penetração de luliconazol através da unha, de um modo particular, é verificado que o diéster do ácido dibásico demonstrou uma eficácia significativa.

[Tabela 5]

Componentes	% em massa
Luliconazol	1
Componente apresentado na Tabela 6	10
Etanol	87,5
Ácido Láctico	1
Polivinil pirrolidona	0,5
Total	100

[Tabela 6]

Amostra	Componente	Razão de Penetração – Absorção
Loção 8	Adipato de Diisopropila	9,57
Loção 9	Ácido Trans- cinâmico	1,53
Loção 10	Propileno Glicol	1,26
Loção 11	Eugenol	1,11
Loção 12	Trimetilfenol	1,70
Loção 13	Octildodecanol	2,14

(Exemplo 14 e 15)

De acordo com a Tabela 7 abaixo, a Loção 14 contendo a composição farmacêutica da presente invenção foi preparada de um modo similar àquele do Exemplo 4. De um modo simultâneo, a Loção 15, na qual o álcool benzílico da Loção 14 foi substituído por etanol, foi também preparada. Subseqüentemente, a medição da quantidade de agente, que penetrou através da unha, foi executada através do método descrito no Exemplo 4, de modo a

obter a quantidade de agente, que penetrou através da unha (razão de penetração - absorção) com relação cada uma das Loções 14 e 15 quando a quantidade de agente, que penetrou através da unha com relação à Loção 7 foi de 1. A razão de penetração - absorção da Loção 14 foi de 14, 88 e a razão de penetração - absorção da Loção 15 foi de 4, 19. A partir deste resultado, foi verificado que, na composição farmacêutica da presente invenção, o luliconazol apresenta capacidade de penetração aumentada através da unha devido ao carbonat de propileno. Em adição, foi também verificado que a adição de álcool benzílico conduz a um aumento de 3,55 na capacidade de penetração.

[Tabela 7]

Componentes	% em massa
Luliconazol	1
Carbonato de propileno	10
Etanol	83,5
Álcool benzílico	4
Ácido Láctico	1
Polivinil pirrolidona	0,5
Total	100

(Exemplo 16 e 17)

De acordo com a Tabela 8 abaixo, a Loção 16 contendo a composição farmacêutica da presente invenção foi preparada de um modo similar àquele do Exemplo 4. De modo simultâneo, a Loção 17, na qual N-metil-4-pirrolidona da loção 16 foi substituída por etanol, foi também preparada. Subseqüentemente, a medição da quantidade de agente, que penetrou através da unha, foi executada pelo método descrito no Exemplo 4, de modo a obter a quantidade de agente, que penetrou através da unha (razão de penetração - absorção) com relação à loção 16, quando a quantidade de agente que penetrou através da unha com relação à loção 17 foi de 1. A razão de penetração- absorção da Loção 16 foi de 4.12, e a aceleração adicional da capacidade de penetração do agente, comparada com aquela da Loção 17, na qual a capacidade de penetração do agente através da unha é acelerada por

uma combinação de álcool benzílico, adipato de diisopropila, e ácido láctico foi obtida. Portanto, foi reconhecido um efeito excelente da adição de N-metil-2-pirrolidona. Em outras palavras, foi verificado que um modo particularmente preferido da composição farmacêutica da presente invenção contém ácido láctico, diéster de ácido básico, álcool benzílico, e N-metil-2-pirrolidona.

[Tabela 8]

Componentes	% em massa
Luliconazol	5
N-metil-2- pirrolidona	8
Etanol	66,5
Ácido láctico	4
Álcool benzílico	4
Adipato de diisopropila	12
Polivinil pirrolidona	0,5
Total	100

(Exemplo 18)

De acordo com a Tabela 9 abaixo, a Loção 18, contendo a composição farmacêutica da presente invenção, foi preparada de um modo similar àquela do Exemplo 4. A medição da quantidade de agente, que penetrou através da unha, foi executada através do método descrito no Exemplo 4, de modo a obter a quantidade de agente que penetrou através da unha (razão de penetração- absorção) com relação à Loção 18, quando a quantidade de agente, que penetrou através da unha com relação à Loção 7 era de 1, resultando em uma razão de penetração – absorção de 3,03. É verificado que a composição farmacêutica da presente invenção possui uma excelente ação de penetração- aceleração. Mesmo na ausência do álcool benzílico, uma combinação de N-metil-2- pirrolidona e de adipato diisopropílico permite um aumento na capacidade de penetração através da unha.

[Tabela 9]

Componentes	% em massa
Luliconazol	1
N-metil-2-pirrolidona	8
Adipato de diisopropila	10
Etanol	76,5
Ácido Láctico	4
Polivinil pirrolidona	0,5
Total	100

(Exemplo 19)

De acordo com a Tabela 10 abaixo, a Loção 19 contendo a composição farmacêutica da presente invenção foi preparada de um modo similar àquele do Exemplo 4. A medição da quantidade de agente, que penetrou através da unha foi executada pelo método descrito no Exemplo 4, de modo a obter a quantidade de agente que penetrou através da unha (razão de penetração – absorção) com relação à Loção 19, quando a quantidade de agente que penetrou através da unha com relação à loção 7 foi de 1, resultando em uma razão de penetração- absorção de 2,49. Foi verificado que a composição farmacêutica da presente invenção possui uma excelente ação de penetração- aceleração. Mesmo na ausência de N-metil-2-pirrolidona, uma combinação de álcool benzílico e de adipato de diisopropila permite um aumento na capacidade de penetração através da unha.

[Tabela 10]

Componentes	% em massa
Luliconazol	1
Álcool benzílico	5
Adipato diisopropílico	10
Etanol	79,5
Ácido Láctico	4
Polivinil pirrolidona	0,5
Total	100

(Exemplo 20)

De acordo com a Tabela 11 abaixo, a Loção 20 contendo a composição farmacêutica da presente invenção foi preparada de um modo similar àquele do Exemplo 4. A medição da quantidade de agente, que penetrou através da unha, foi executada através do método descrito no

Exemplo 4, de modo a obter a quantidade de agente que penetrou através da unha (razão de penetração- absorção) com relação à Loção 20, quando a quantidade de agente, que penetrou através da unha com relação à loção 7 foi de 1, resultando em uma razão de penetração- absorção de 2,49. Foi verificado que a composição farmacêutica da presente invenção possui uma excelente ação de penetração- aceleração. Este resultado indica que o adipato de diisopropila pode ser substituído por sebacato de dietila e com o resultado de que o adipato de diisopropila pode ser aplicado, de um modo geral, a todos os diésteres de ácido dibásico.

[Tabela 11]

Componentes	% em massa
Luliconazol	1
Álcool benzílico	5
Sebacato de dietila	10
Etanol	79,5
Ácido Láctico	4
Polivinil pirrolidona	0,5
Total	100

(Exemplo 21)

De acordo com a Tabela 12 abaixo, a Loção 21 contendo a composição farmacêutica da presente invenção foi preparada de um modo similar àquele do Exemplo 4. A medição da quantidade de agente, que penetrou através da unha, foi executada através do método descrito no Exemplo 4, de modo a obter a quantidade de agente que penetrou através da unha (razão de penetração – absorção) com relação à Loção 21, quando a quantidade de agente que penetrou através da unha com relação à Loção 7 foi de 1, resultando em uma razão de penetração –absorção de 2,34. É verificado que a composição da presente invenção possui uma excelente ação de aceleração da penetração. Na composição farmacêutica da presente invenção, pode ser observado que o efeito de aceleração da penetração pelo solvente aparece de um modo evidente.

[Tabela 12]

Componentes	% em massa
Luliconazol	1
Álcool benzílico	5
Triacetina	10
Etanol	79,5
Ácido Láctico	4
Polivinil pirrolidona	0,5
Total	100

(Exemplo 22)

De acordo com a Tabela 13 abaixo, a Loção 22 contendo a composição farmacêutica da presente invenção foi preparada de um modo similar àquele do Exemplo 4. A medição da quantidade de agente, que penetrou através da unha foi executada através do método descrito no Exemplo 4, de modo a obter a quantidade de agente que penetrou através da unha (razão de penetração – absorção) com relação à Loção 22, quando a quantidade de agente que penetrou através da unha com relação à Loção 7 foi de 1, resultando em uma razão de penetração – absorção de 2,05. Foi verificado que a composição farmacêutica da presente invenção possui uma excelente ação de aceleração da penetração. Na composição farmacêutica da presente invenção, pode ser observado que o efeito de aceleração de penetração do solvente aparece de um modo evidente.

[Tabela 13]

Componentes	% em massa
Luliconazol	1
Álcool benzílico	5
Citrato de trietila	10
Etanol	79,5
Ácido láctico	4
Polivinil pirrolidona	0,5
Total	100

(Exemplo 23)

De acordo com a Tabela 14 abaixo, a Loção 23 contendo a composição farmacêutica da presente invenção foi preparada de um modo similar àquele do Exemplo 4. A medição da quantidade de agente que penetrou

através da unha foi executada através do método descrito no Exemplo 4, de modo a obter a quantidade de agente que penetrou através da unha (razão de penetração – absorção) com relação à Loção 23, quando a quantidade de agente que penetrou através da unha com relação à Loção 7 foi de 1, resultando em uma razão de penetração- absorção de 1,68. É verificado que a composição farmacêutica da presente invenção possui uma excelente ação de aceleração de penetração. Na composição da presente invenção, pode ser observado que o efeito de aceleração da penetração pelo solvente aparece de um modo evidente.

[Tabela 14]

Componentes	% em massa
Luliconazol	1
Álcool benzílico	5
Acetato de butila	10
Etanol	79,5
Ácido láctico	4
Polivinil pirrolidona	0,5
Total	100

(Exemplo 24)

De acordo com a Tabela 15 abaixo, a Loção 24 contendo a composição farmacêutica da presente invenção foi preparada de um modo similar àquele do Exemplo 4. A medição da quantidade de agente, que penetrou através da unha foi executada através do método descrito no Exemplo 4, de modo a obter a quantidade de agente, que penetrou através da unha com relação à Loção 24, resultando em 260, 3 $\mu\text{g}/\text{cm}^3$. Foi verificado que a composição farmacêutica da presente invenção possui uma excelente ação de aceleração da penetração.

[Tabela 15]

Componentes	% em massa
Luliconazol	1
N-metil-2-pirrolidona 8	8
Álcool benzílico	4
Adipato de diisopropila	10
Etanol	72,5
Ácido Láctico	4
Polivinil pirrolidona	0,5
Total	100

Aplicabilidade Industrial:

De acordo com a presente invenção, é possível prover uma composição farmacêutica para o uso externo, tendo uma excelente penetração – absorção de luliconazol e/ ou um sal do mesmo.

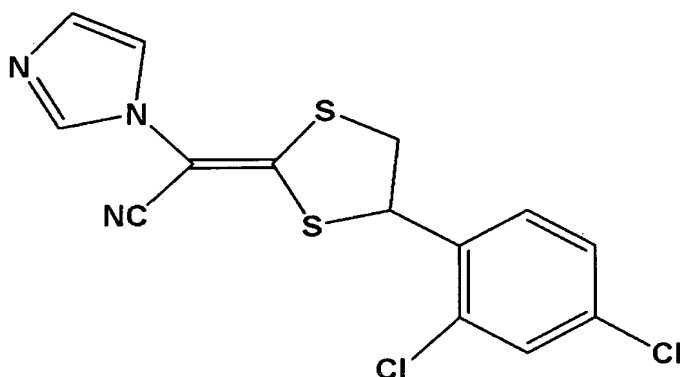
REIVINDICAÇÕES

1. Composição farmacêutica para o uso externo, caracterizada pelo fato de que compreende:

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

(ii) ácido α -hidroxicarboxílico e/ ou um sal do mesmo.

[Substância Química 1]



Fórmula Estrutural (1)

2. Composição farmacêutica para o uso externo de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que o ácido α -hidroxicarboxílico é o ácido láctico, ácido glicólico, ou ácido málico.

3. Composição farmacêutica para o uso externo de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizada pelo fato de que o ácido α -hidroxicarboxílico é o ácido láctico.

4. Composição farmacêutica para o uso externo de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que compreende ainda álcool benzílico.

5. Composição farmacêutica para o uso externo de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que compreende ainda o diéster de ácido dibásico.

6. Composição farmacêutica para o uso externo de acordo com a reivindicação 5, caracterizada pelo fato de que o diéster do ácido dibásico é um diéster de ácido dibásico e álcool tendo de 1 a 4 átomos de carbono.

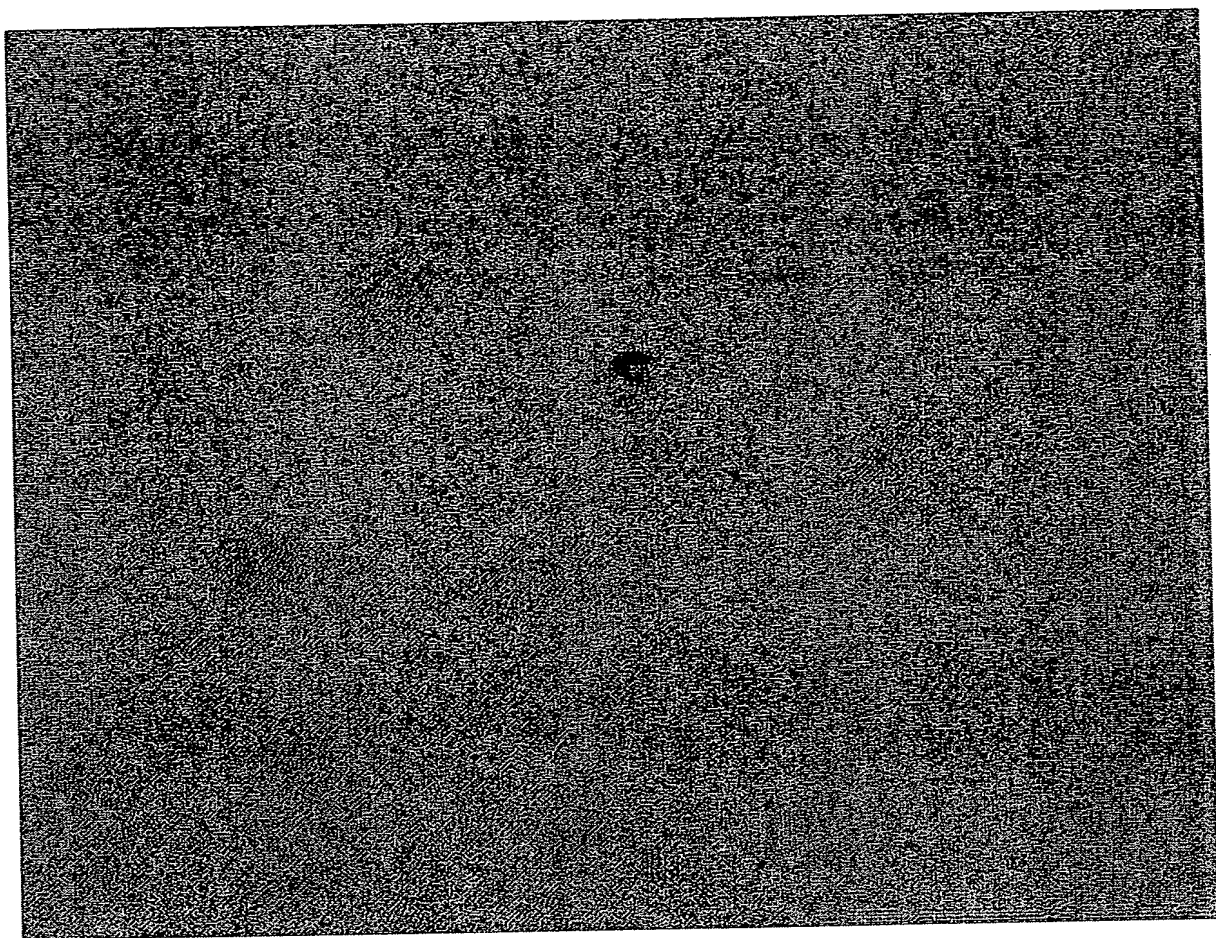
7. Composição farmacêutica para o uso externo de acordo com a reivindicação 5, caracterizada pelo fato de que o diéster de ácido dibásico é um éster dietílico ou éster diisopropílico de ácido adípico ou de ácido sebácico.

5 8. Composição farmacêutica para o uso externo de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que compreende ainda N- metil-2-pirrolidona.

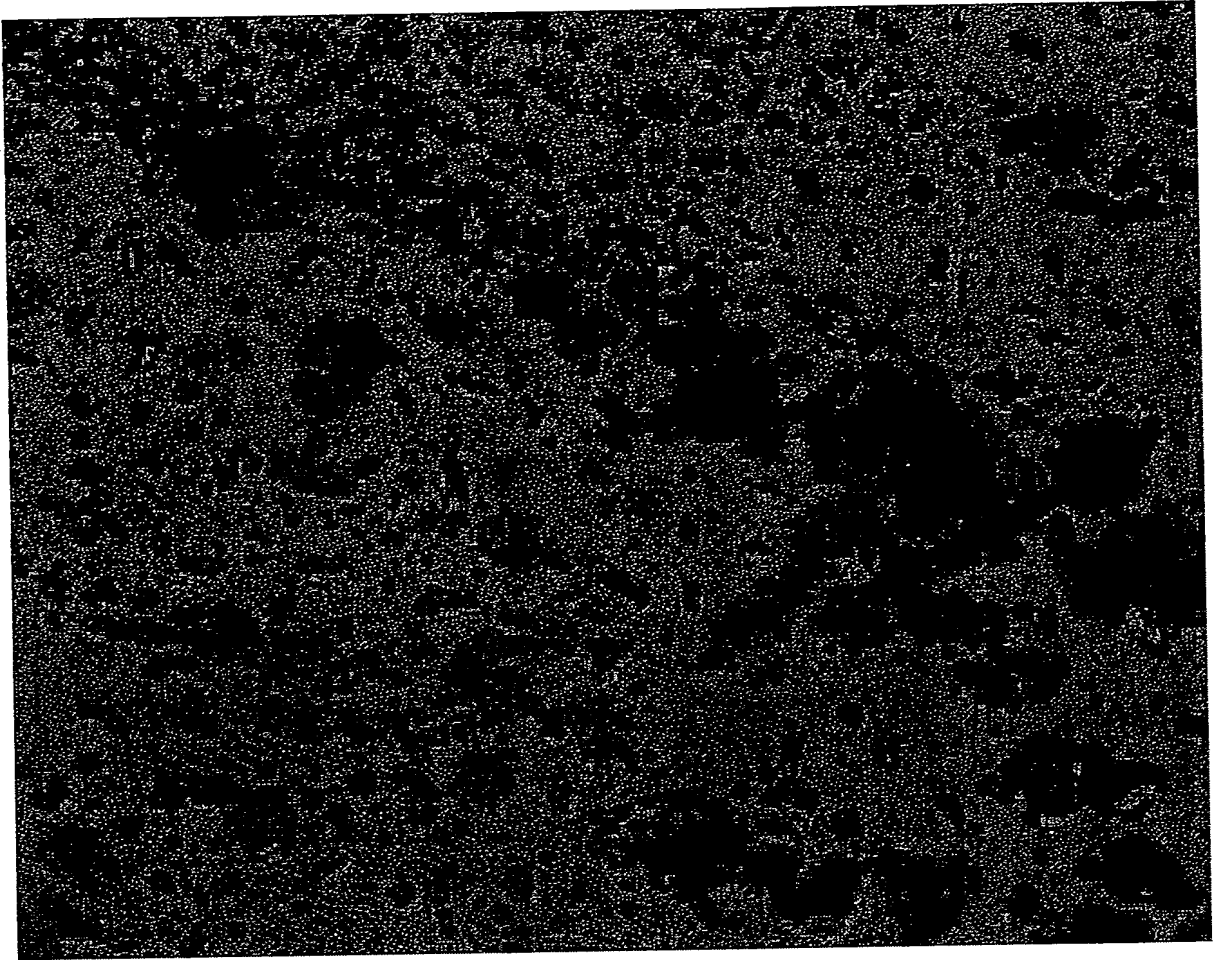
10 9. Composição farmacêutica para o uso externo de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que é provida para o tratamento ou a prevenção de onicomicose.

10. Composição farmacêutica para o uso externo de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que é provida para o tratamento ou a prevenção de tricofitose hiperceratótica do tipo que se exterioriza em chifres.

[fig.1]



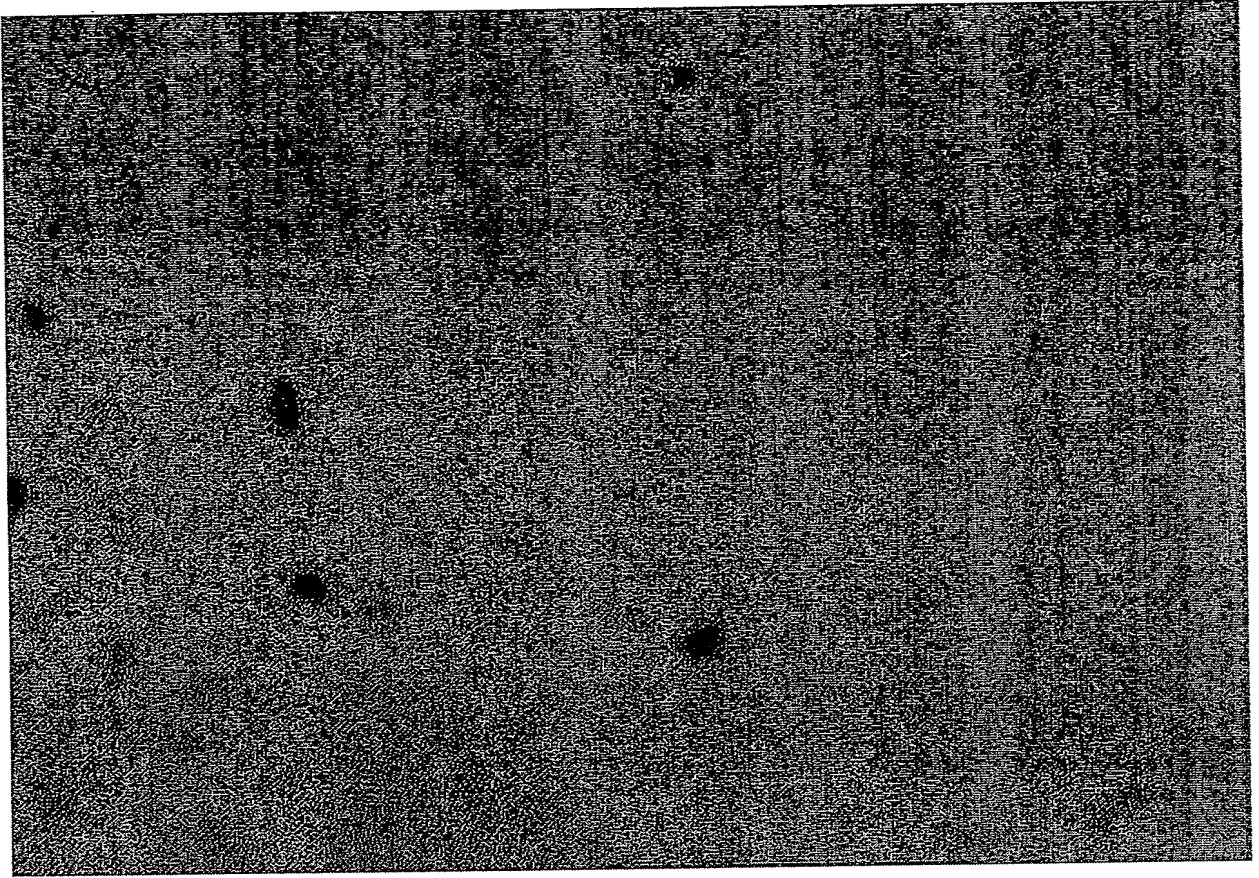
[fig.2]



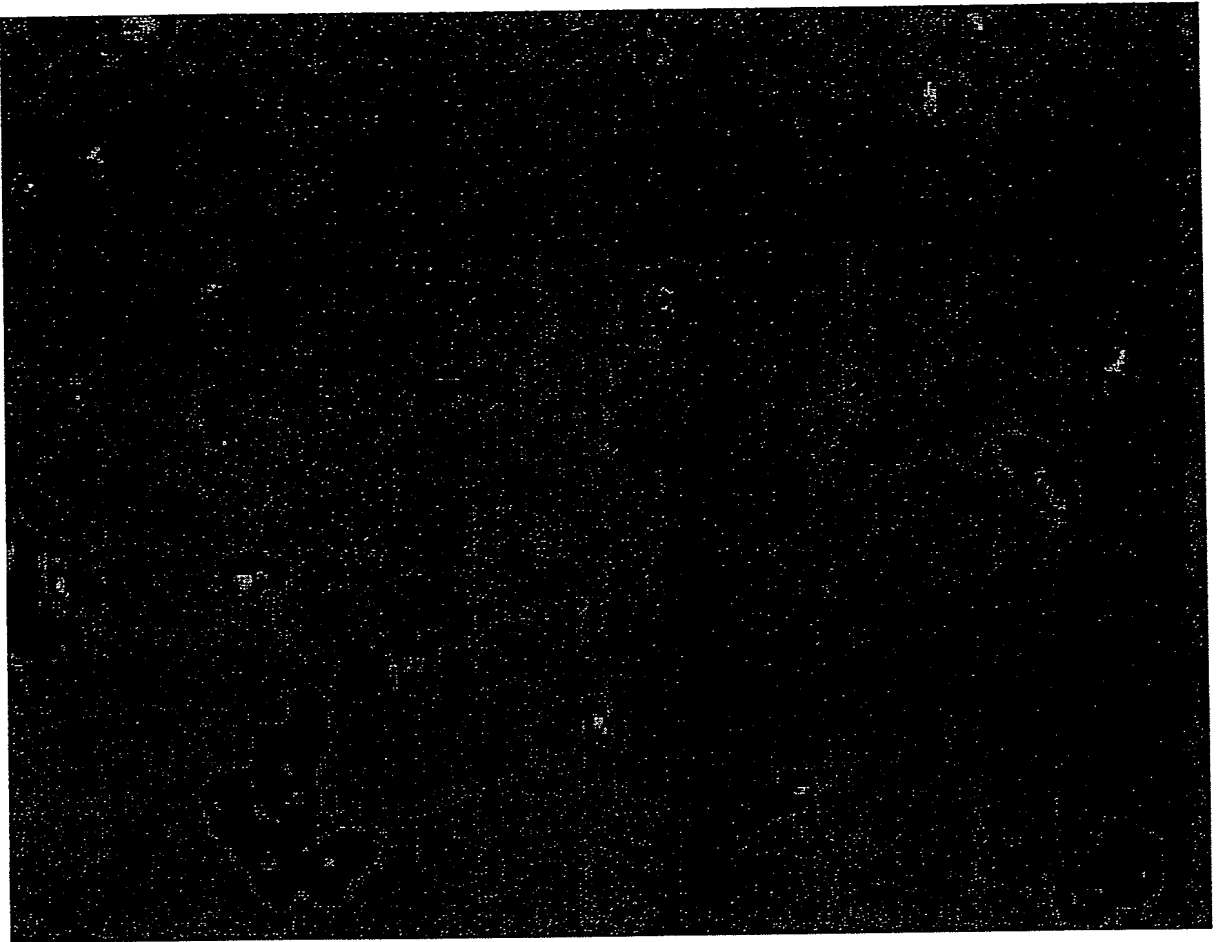
[fig.3]



[fig. 4]

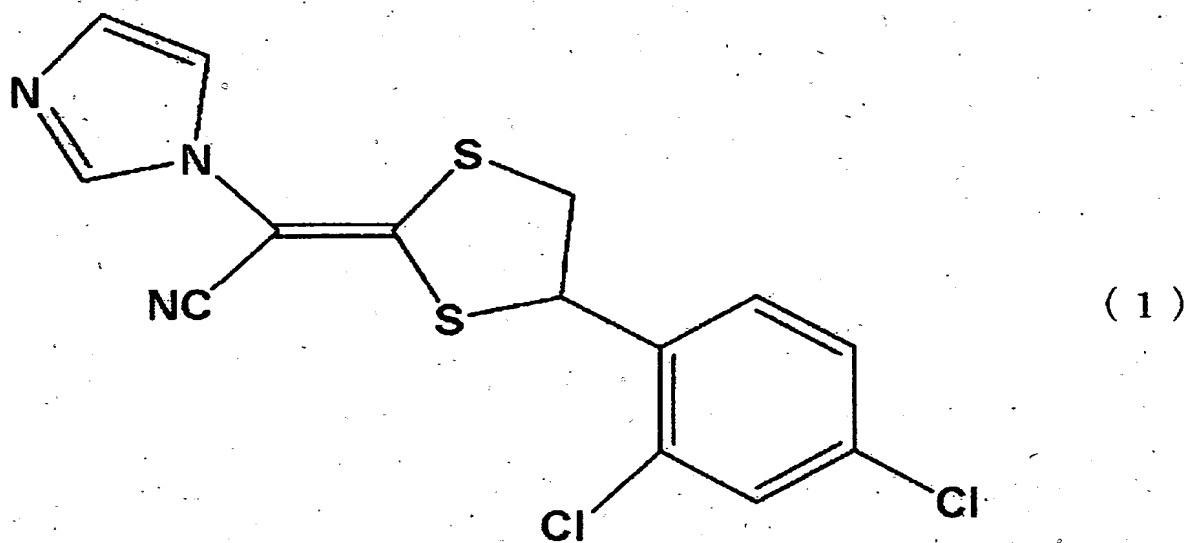


[fig.5]



[fig.6]

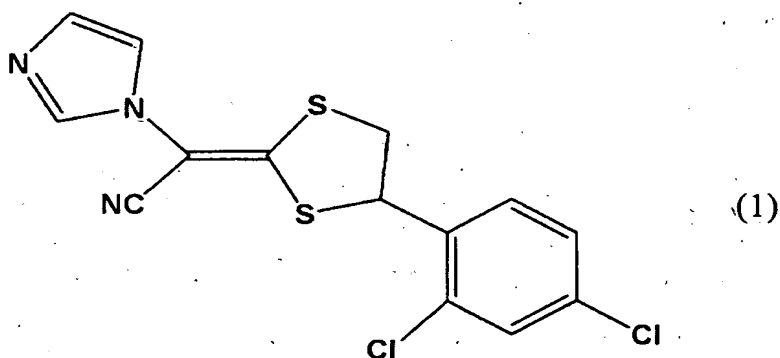




RESUMO**“COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA PARA O USO EXTERNO”**

É provida uma composição farmacêutica para o uso externo, que inclui: (i) luliconazol representado pela fórmula estrutural que se segue

5 (1)



e/ ou um sal do mesmo; e (ii) ácido α -hidroxicarboxílico e/ ou um sal do mesmo.