

РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ

(19) BG

(11) **63589 B1**  
7(51) A 61 K 7/043



ОПИСАНИЕ КЪМ ПАТЕНТ

ЗА

ИЗОБРЕТЕНИЕ

ПАТЕНТНО ВЕДОМСТВО

(21) Регистров № 101138

(22) Заявено на 16.01.97

(24) Начало на действие  
на патента от: 03.05.96

Приоритетни данни

(31) 19518262 (32) 18.05.95 (33) DE

(41) Публикувана заявка в  
бюлетин № 3 на 31.03.98

(45) Отпечатано на 28.06.2002

(46) Публикувано в бюлетин № 6  
на 28.06.2002

(56) Информационни източници:  
EP 0389778; US 4957730

(62) Разделена заявка от рег. №

(73) Патентоприитежател(и):

HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT,  
FRANKFURT AM MAIN (DE)

(72) Изобретател(и):

Manfred Bohn, Hofheim  
Karl Kraemer, Langen  
Astrid Markus, Liederbach (DE)

(74) Представител по индустриална  
собственост:

Георги Цветанов Перев, 1124 София,  
ул. "Леонардо да Винчи" 3

(86) № и дата на РСТ заявка:

PCT/EP96/01855, 03.05.96

(87) № и дата на РСТ публикация:

WO96/36311, 21.11.96

**(54) ИЗПОЛЗВАНЕ НА ГЛИЦЕРИЛТРИАЦЕТАТ ЗА ЛЕЧЕНИЕ НА ОНИХОМИКОЗИ**

(57) Изобретението се отнася до лак за нокти, подходящ за лечение на онихомикози. Той съдържа глицерилтриацетат както активно съединение, водонерастворимо филмообразуващо вещество и в даден случай антимиотично действащи производни на 1-хидрокси-2-пиридон.

5 претенции

BG 63589 B1

#### (54) ИЗПОЛЗВАНЕ НА ГЛИЦЕРИЛТРИАЦЕТАТ ЗА ЛЕЧЕНИЕ НА ОНИХОМИКОЗИ

Гъбичните заболявания на ноктите (онихомикози) са инфекционни заболявания, за които досега не е намерено задоволително лечение. Макар че те протичат в продължителен период от време, без да причиняват болка на пациента, постоянното наличие на инфекционно огнище налага необходимостта от терапия. Като предопределящи фактори за гъбичните заболявания освен нарушения, предизвикващи кръвотечение и травми, играят роля и дефекти на имунната защита, както и нарушения в обменната на веществата (Diabetes mellitus). Най-често се инфектират ноктите на краката, при което се засягат ноктите на големия пръст, както и на малките пръсти на краката.

Анализите на спектъра на причинителите показва, че онихомикозите се причиняват на първо място от дерматофити (като *Trichophyton rubrum*), но също така и от дрождеподобни низши гъбички (като *Candida albicans*), както и от плесенни гъбички (като *Scopulariopsis brevicaulis*). Независимо от белите повърхностни онихомикози, множество се развиват от инфекции във вътрешността на роговидната част на нокътя, както и в нокътното ложе или в областта на матрикса. В зависимост от клиничната картина, както и от тежестта на инфекцията, се определят формите на лечение, които могат да бъдат системни, локални или комбинирани. За пациента най-удобният и неизискващ странична помощ при третирането начин на лечение се състои в локална терапия на ноктите.

Известна е форма на лечение чрез антимикотично действащ препарат под формата на лак за нокти, който съдържа най-малко едно антимикотично действащо вещество и най-малко едно водонерастворимо филмообразуващо вещество (EP 0 389 778). Като недостатък на този вид форма на приложение се оказва ниската латерална дифузия в нокътя на съдържащите се антимикотично действащи вещества, така че ефективно въздействие върху инфектираните области, под повърхността на нокътя, както и в нокътното ложе или в областта на матрикса, е възможно само в много недостатъчна степен.

Известно е, че глицерилтриацетатът (1,2,3-пропантриил-триацетат;  $C_9H_{14}O_8$ ) намираща приложение на първо място като омекоти-

тел при приготвяне на лакове и за тази цел се съдържа в състава, описан в EP 0 389 778. Освен това глицерилтриацетатът има фунгистатична активност и затова понякога се използва, особено в САЩ, за лечение на гъбични заболявания по горната повърхност на кожата, но също така и при онихомикози (Martindale "The Extra Pharmacopoeia", 30<sup>th</sup> Edition 1993, Roche Lexikon Medizin, 3 Auflage, 1993).

Известни са някои производни на 2-пиридона с тяхната активност за лечение на онихомикози и използването им като съставка в лак за нокти (US № 4 957 730 & EP 226 984).

Установено е, че глицерилтриацетатът е изключително подходящ за лечение на онихомикози, защото той притежава добра латерална дифузия през ноктите и затова е възможна профилактика и лечение на инфектирани с дерматофити области, намиращи се под повърхността на нокътя, в нокътното ложе или в областта на матрикса.

Изобретението се отнася до използване на глицерилтриацетат за получаване на лекарствени средства за лечение и профилактика на онихомикози.

С лекарствените средства съгласно изобретението се постига особено при лечение на микози на матрикса на нокътя решително подобряване на състоянието, при което нокътят обикновено израства без деформиране, тъй като размножаването на дерматофитите в матрикса на нокътя се затруднява. Като се има предвид опита от известното досега лечение, тези резултати са едно изключително важно постижение.

Лекарственото средство съгласно изобретението е подходящо също така за профилактика срещу микози на ноктите, при което се получава достатъчно голямо натрупване от активното вещество в нокътя, което при гъбична контаминация не позволява развитието на заболяване на ноктите, предизвикано от гъбички. Съдържанието на глицерилтриацетат в лекарственото средство съгласно изобретението е обикновено от 0,1 до 25% тегл. (тегл. %), за предпочитане от 2 до 10% тегл. Минималното съдържание на глицерилтриацетат в лекарственото средство е най-малко 0,1 до 1% тегл. Лекарствените средства за профилактично използване съдържат по-малко от 2 и целесъобразно най-малко 1% тегл. глицерилтриацетат.

Изобретението се отнася и до антимикотичнодействащ лак за нокти, съдържащ глицерилтриацетат и водонерастворимо филмооб-

разуващо вещество.

В лака за нокти съгласно изобретението, следователно, се съдържат разтворител и глицерилтриацетат, обичайно в количество от 1 до 25% тегл. спрямо количеството на летливите и нелетливи съставки, за предпочитане от 2 до 10% тегл. Съдържанието на глицерилтриацетат в медицинския лак за нокти, предназначен за лечение, е обикновено 2% тегл. В използвания за профилактика лак за нокти съдържанието на глицерилтриацетат е най-често по-малко от 2% тегл. и целесъобразно лакът съдържа по-малко от 1% тегл. глицерилтриацетат. В лаковете за нокти съгласно изобретението, глицерилтриацетатът е обичайно в количество от 6 до 80% тегл., за предпочитане от 10 до 70% тегл. и по-специално от 15 до 60% тегл., съответно изчислени спрямо количеството на нелетливите съставни части, което представлява сума от филмообразуващите вещества и в даден случай наличните пигменти, омекотители и други нелетливи добавки.

Освен разтворен в разтворител или в разтворители глицерилтриацетат, лаковете за нокти съгласно изобретението съдържат като необходима съставка също едно или повече филмообразуващи вещества, които след изсъхване на състава образуват водонеразтворим филм върху нокътя.

Като водонеразтворими филмообразуващи вещества са подходящи например вещества на базата на целулозен нитрат или физиологично поносими полимеризати, като тези, които обичайно се използват в козметиката, за предпочитане в смес с целулозен нитрат. Като примери могат да се посочат поливинилацетат и частично осапунен поливинилацетат, смесени полимеризати от винилацетат и на акрилова киселина, кротонова киселина или моноалкилестер на малеиновата киселина, смесени полимеризати от три съставни части, състоящи се от винилацетат и кротонова киселина и винилнеодеканоат, или съответно кротонова киселина, и винилпропионат, смесени полимеризати от метилвинилетер и моноалкилестер на малеиновата киселина, особено монобутилестер на малеиновата киселина, смесени полимеризати на винилестер на маслената киселина с акрилова киселина или метакрилова киселина, смесени полимеризати на N-винилпиролидон, метакрилова киселина и алкилестер на метакриловата киселина, смесени полимеризати на акрилова и метакрилова киселина или алки-

лестер на акриловата киселина или алкилестер на метакриловата киселина, и особено такива, които съдържат кватернерни амониеви групи, или полимери, съполимери или смеси, съдържащи етилакрилат, метилметакрилат или триметиламиноетилметакрилат-хлорид, или поливинилацетат и поливинилбутирала, заместени с алкил поли-N-винилпиролидони, алкилестери от смесени полимеризати на олефини и анхидрид на малеинова киселина и продукти на преестерифициране на колофон с акрилова киселина. Алкиловите остатъци в естерите обичайно са с къси въглеродни вериги и имат обикновено не повече от четири въглеродни атома.

Като физиологично поносими разтворители могат да се използват вещества като тези, обичайно използвани в козметиката, като въглеродороди, халогенирани въглеродороди, алкохоли, етери, кетони или естери, особено естери на оцетната киселина с едновалентни алкохоли, като етил- или бутилацетат, в даден случай в смес с ароматни въглеродороди, като толуен, и/или алкохоли, като етанол или изопропанол. Известно е, че комбинацията от разтворители е от решаващо значение за способността за изсъхване, възможността за нанасяне в равномерен слой и други важни за лаковете или за лаковото покритие качества. Разтворителната система се състои за предпочитане от оптимална смес от нискокипящи разтворители с точка на кипене до 100°C и среднокипящи разтворители с точка на кипене до 200°C.

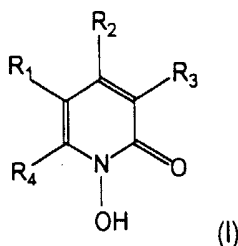
Лаковете за нокти съгласно изобретението могат да съдържат освен това обичайните за козметиката добавки, като омекотители на базата на фталати и камфори, оцветяващи вещества или оцветяващи пигменти, перлени гланциращи средства, средства за забавяне на утаяването, сулфонамидни смоли, силикати, ароматизиращи средства, омрежващи вещества, като натриев диоктилсулфосукцинат, ланолинови производни, предпазващи от светлината средства, като 2-хидрокси-4-метоксибензофенон, антибактериално действащи вещества и вещества с кератолитично и/или кератопластично действие, като амониев сулфит, естер или соли на тиогликоловата киселина, карбамид, алантоин, ензими и салицилова киселина.

Оцветените или пигментирани форми на лакове за нокти съгласно изобретението имат например предимството, че могат да допаднат на усета за красота на пациентите.

Получаването на лекарствените средства съгласно изобретението и на лакове за нокти се извършва по познат начин чрез смесване на компонентите и една, доколкото това се изисква, подходяща допълнителна преработка на съответния състав.

Изобретението се отнася освен това до антимикотично действащ лак за нокти, съдържащ:

- a) глицерилтриацетат,
- b) 1-хидрокси-2-пиридон с формула



в която  $R_1$ ,  $R_2$  и  $R_3$  са еднакви или различни и означават водород или алкил с 1 до 4 въглеродни атома и  $R_4$  означава наситен въглероден остатък с 6 до 9 въглеродни атома;

c) едно водонерастворимо филмообразуващо вещество.

Понятието "наситен" означава такива остатъци, които не съдържат двойни или тройни връзки, т.е. не съдържат етиленови или ацетиленови връзки.

Съдържанието на водонерастворими филмообразуващи вещества, глицерилтриацетат, разтворители и други добавки отговаря на съдържанието в горепосочените лакове за нокти, съдържащи глицерилтриацетат и водонерастворимо филмообразуващо вещество.

Съдържанието на съединение с формула I в лаковете за нокти съгласно изобретението зависи от структурата на всяко от съединенията с формула I и съответно от неговата възможност за освобождаване от филма на лака, от възможностите му за проникване в тъканта на нокътя, както и от неговите антимикробни свойства.

В лаковете за нокти съгласно изобретението, т.е. форма на приложение, съдържаща разтворител, количеството на съединение с формула I е обичайно от 0,5 до 20% тегл. спрямо количеството на летливи и нелетливи съставки, за предпочитане от 2 до 15% тегл. Съдържанието на съединението в медицинските лакове за нокти е обикновено 4% тегл. В използваните за профилактика лакове за нокти съдържанието на съединение с формула I е най-често по-малко от 4% тегл. и те целесъобразно съдържат по-малко от 1% тегл. от съединение с формула I. В

лаковете за нокти съгласно изобретението съединението с формула I е обичайно в количество от 2 до 80% тегл., за предпочитане от 10 до 60% тегл. и по-специално от 20 до 40% тегл., съответно изчислени спрямо количеството на нелетливите съставни части, което представлява сума от филмообразуващите вещества и в даден случай наличните пигменти, омеготиители и други нелетливи добавки.

Получаването на лакове за нокти, съдържащи съединение с формула I, се осъществява чрез смесване на отделните компоненти, и доколкото след това е необходимо съответна допълнителна обработка, съобразена с конкретния вид на формата за приложение (виж EP 0 226 984). Получаването на някои от тези многообразни възможни форми за приложение са описани като примерни изпълнения в следващите примери.

#### Пример 1.

Състав съгласно изобретението със следните съставни части:

Глицерилтриацетат	6,0% тегл.
Изопропилалкохол	47,0% тегл.
Етилацетат	32,0% тегл.

Смесен полимеризат на метилвинилетер и монобутилестер на малеиновата киселина 15,0% тегл.

Лакът за нокти се приготвя чрез разтваряне на отделните компоненти в разтворителите.

#### Пример 2.

Състав съгласно изобретението със следните съставни части:

Глицерилтриацетат	2,5% тегл.
1-хидрокси-4-метил-6-циклохексил-2-пиридон	5,0% тегл.
Изопропилалкохол	46,5% тегл.
Етилацетат	36,0% тегл.

Смесен полимеризат на метилвинилетер и монобутилестер на малеиновата киселина 10,0% тегл.

#### Пример 3.

Състав съгласно изобретението със следните съставни части:

Глицерилтриацетат	2,5% тегл.
1-хидрокси-4-метил-6-(2,4,4-триметилпентил)-2-пиридон	2,5% тегл.
Изопропилалкохол	47,5% тегл.
Етилацетат	40,0% тегл.

Смесен полимеризат на метилвинилетер и монобутилестер на малеиновата киселина

7,5% тегл.

Пример 4.

Изследване на активността

Опитите за доказване на латералното проникване на глицерилтриацетата през кератинов материал се провеждат със съставите, описани в примери от 1 до 3, по следния начин.

От роговидната част на рога от крава се изготвят препарати във вид на плочки с дебелина около 0,5 mm и размери 1,5 x 3 cm, едната половина от които се третира всеки ден в продължение на 5 последователни дни от едната страна със съответния състав, съдържащ активното вещество. След това плочките се поставят в камера с висока влажност върху метални цилиндри, които са на около 0,5 cm над повърхността на водноагарна повърхност, като третираните половинки на препаратите са фиксирани надолу. Целите обърнати нагоре части на роговата пластинка се инжектират многократно точнообразно с микроконидийна суспензия на *Trichophyton mentagrophytes*. След това се наблюдава образуването на колонии при 28°C в продължение на 10 дни.

Резултати

Роговите пластинки, петкратно третирани със съставите от примери 1 до 3 съгласно изобретението, от тяхната обратна страна, са предпазени напълно, включително цялата горна повърхност, от развитие на гъбични спори. Самите точки на инокулиране след няколко дни не могат да бъдат различени макроскопски върху горната повърхност на пластинките. При това действието на съставите съгласно изобретението се разпространява латерално от областта на третиране върху цялата горна повърхност на роговите пластинки.

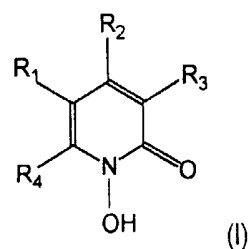
Контролните пластинки, които не са третирани със съставите съгласно изобретението след инжектиране показват пълен растеж на колонии върху горната повърхност на роговата пластинка.

Контролна пластинка, третирана със състава съгласно пример 2, който не съдържа глицерилтриацетат, не проявява растеж директно

над третираната половина на роговата пластинка, но върху нетретираната половина на пластинката (която не е обработвана със състава), се наблюдава растеж на гъбички.

## Патентни претенции

1. Лак за нокти на базата на глицерилтриацетат и водонерастворимо филмообразуващо вещество, характеризиращ се с това, че съдържа допълнително един 1-хидрокси-2-пиридон с формула



в която  $R_1$ ,  $R_2$  и  $R_3$  са еднакви или различни и означават водород или алкил с 1 до 4 въглеродни атома и  $R_4$  означава наситен въглеводороден остатък с 6 до 9 въглеродни атома.

2. Лак за нокти съгласно претенция 1, характеризиращ се с това, че съединението с формула I съдържа в позиция  $R_4$  циклохексолов остатък.

3. Лак за нокти съгласно претенция 1, характеризиращ се с това, че съединението с формула I съдържа в позиция  $R_4$  октилов остатък с формула  $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ .

4. Лак за нокти съгласно претенции от 1 до 3, характеризиращ се с това, че съединението с формула I е в количество от 2 до 80% тегл., за предпочитане от 10 до 60% тегл. и особено от 20 до 40% тегл. спрямо количеството на нелетливите съставни части.

5. Метод за получаване на лак за нокти съгласно претенции от 1 до 4, характеризиращ се с това, че се смесват водонерастворимо филмообразуващо вещество в разтворена форма с глицеринтриацетат и съединение с формула I, както и с други обичайни за получаване на лак за нокти съставки.

Издание на Патентното ведомство на Република България  
1113 София, бул. "Д-р Г. М. Димитров" 52-Б

Експерт: Св. Йорданова

Редактор: Р. Георгиева

Пор. № 41471

Тираж: 40 MB