

# PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(21) Číslo dokumentu:

## 2632-98

(19)

ČESKÁ  
REPUBLIKA



ÚŘAD  
PRŮMYSLOVÉHO  
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **19. 08. 98**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **21.08.97**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **97/19736112**

(33) Země priority: **DE**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **17. 03. 99**  
**(Věstník č. 3/99)**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.<sup>6</sup>:

**A 61 K 31/57**  
**A 61 K 7/043**

(71) Přihlášovatel:

HOECHST MARION ROUSSEL  
DEUTSCHLAND GMBH, Frankfurt am Main,  
DE;

(72) Původce:

Bohn Manfred dr., Hofheim, DE;  
Kraemer Karl Theodor dr., Langen, DE;

(74) Zástupce:

Kubát Jan Ing., Přístavní 24, Praha 7,  
17000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

**Lak na nehty s antipsoriatickým účinkem**

(57) Anotace:

Lak na nehty, který obsahuje nejméně jeden glukokortikoid, nejméně jedno fyziologicky nezávadné rozpouštědlo a nejméně jednu filmotvornou látku nerozpustnou ve vodě. Tento lak na nehty je vhodný k léčení psoriázy nehtů.

CZ 2632-98 A3

Lak na nehty s antipsoriatickým účinkem

Oblast techniky

Vynález se týká laku na nehty s antipsoriatickým účinkem.

Dosavadní stav techniky

Podíl nehtů na ruce a na nohou v chorobopise psoriázy je značný. Podle údajů z literatury má až 50 % všech pacientů s psoriázou, kromě charakteristických kožních symptomů, navíc změny na nehtech. Více se vyskytují změny nehtů na ruce než na nohou a pořadí jejich výskytu je charakterizováno těmito syndromy:

tvorba důlků /v určitém vzoru nebo také nepravidelně na povrchu nehtové ploténky uspořádané tečkovité nebo nepravidelně utvářené prohlubeniny/, zbarvení nehtového lůžka, onycholýza /uvolnění nehtové ploténky od nehtového lůžka/, subunguální keratóza nebo anomálie nehtové ploténky.

K léčení nehtů napadených psoriázou se až dosud používaly, ovšem bez pronikavého úspěchu, kromě terapie světlem PUVA, tyto čtyři metody:

léčebná metoda systémová spočívá v tom, že se perorálně podávají methotrexat, retinoidy nebo cyklosporin A. To vyžaduje dlouhodobé léčení, které podle zkušeností může způsobit intoxikace;

jiná metoda spočívá v tom, že se do léze injikují kortikosteroidy. Tato metoda je přirozeně velmi bolestivá, takže pacienti jsou ochotni spolupracovat jen na začátku, později se ale k léčení nedostavují;

s další metodou, při které se napadené nehty odstraňují chirurgicky, lze sice dosáhnout dobrých léčebných výsledků, při tom je ale třeba uvážit, zda se zákrok při možné recidivě v době jednoho týdne

po novém vytvoření nehtové ploténky opravdu vyplatí;

čtvrtá, zato šetná metoda, spočívá v tom, že se nehty lokálně léčí specifickými, antipsoriaticky účinnými látkami, jako jsou dithranol, analoga vitaminu D nebo kortikosteroidy. V tomto případě se zkoušely nejružnější léčebné metody. Tak se při jedné kombinované léčbě nejdříve nehty ošetřily roztoky antipsoriaticky účinných látek a na noc se vždy přiložily obvazy s krémem. Také tato léčebná metoda je pro pacienta bohužel velmi nepříjemná a psychicky zatěžující. Za prvé je zapotřebí ošetřovat nehty pomocí roztoků vícekrát za den; za druhé musí být ošetřované nehty v noci zakryty obvazy.

To způsobuje, že pacienti mnohdy nevydrží obvyklé několikaměsíční léčení, spíše je odradí a zanedbávají je a tím se úspěch léčení nedostaví. Úspěch léčení při této metodě je dále omezen tím, že roztoky a krémy jsou obvykle mísitelné s vodou, popřípadě jsou hydrofilní a proto při mytí, koupání a sprchování se opět mohou z povrchu nehtu odstranit, popřípadě se z nehtu vyloužit, takže potom musí být znovu nanášeny. Proto je léčení uvedenými topiky neúčinné a navíc velmi nehospodárné.

Proto se mnoho velkých nadějí vkládalo do jiné metody, totiž do léčení napadených nehtů směsí komerčně dostupných lotionů, krémů nebo mastí obsahujících kortikosteroidy, s komerčně dostupnými čirými laky /patentový spis USA 4,250.164/ v poměru 50 : 50. Tato metoda se však, ačkoliv je již dlouho známa, v terapii obecně neujala, poněvadž se nedostavoval uspokojující výsledek těchto směsí, samozřejmě fyzikálně nestabilních, pravděpodobně pro nedostatečnou biologickou dostupnost účinné látky ze systému pevných látek, který vznikl po zaschnutí směsí.

Proto se mnoho případů, především těžkých, léčilo tak, jako předtím výše popsanou chirurgickou metodou nebo injekcemi do lézí, popřípadě kombinovanou terapií s roztoky a krémy.

Spis WC 97/34 644 popisuje topickou formulaci k léčení psoriázy nehtů, která obsahuje antipsoriaticky účinnou látku, nejméně jedno rozpouštědlo upravující distribuci, nejméně jedno těkavé rozpouštědlo a filmotvornou látku. Tento přípravek /lak na nehty/ má tu nevýhodu, že je zapotřebí rozpouštědlo upravující distribuci, což vyžaduje dodatečné náklady při výrobě a jehož farmakologická snášenlivost je pochybná a tak tedy povolení léčiva komplikuje, popřípadě znemožňuje.

Účelem vynálezu je mít k dispozici formulaci, která obsahuje glukokortikoidy a která nemá výše popsané nevýhody nebo jen v zanedbatelném měřítku. Tak by měla formulace zaručit dobrou penetraci glukokortikoidu nehtem a tím i dobrou biologickou dostupnost, a to s použitím ve vodě nerozpustné filmotvorné látky.

Mimořádně žádoucí bylo najít takovou formulaci, která by i bez dodatečné podpory distribuce nebo penetrace zaručila dobrou penetraci glukokortikoidu nehtem a tím i dobrou biologickou dostupnost.

#### Podstata vynálezu

Tuto úlohu řeší podle vynálezu lak na nehty, který obsahuje jeden nebo více glukokortikoidů, fyziologicky snášenlivé, s výhodou snadno těkavé rozpouštědlo nebo směs rozpouštědel a jednu nebo více filmotvorných látek nerozpustných ve vodě.

Antipsoriaticky účinné glukokortikoidy jsou například alklometazon dipropionát, amcinonid, beklomethazondipropionát, bendeakort, betamethazonbenzoát, betamethazondipropionát, betamethazonvalerát, budesonid, chlorchinaldol, kliočinol, klobetasolpropionát, klobetasonbutyrát, desonid, desoxymethazon, dexamethazon, dichlorison, diflorasondiacetát, difluokortolonvalerát, difluprednát, fluazakort, flucinolonacetonid, fluklorolonacetonid, fludroxykortid, flumethazonpivalát, fluocinolonacetonid, fluocinoid, fluokortolon, fluormetholon, flupamezon, flupredniden, fluprednidenacetát, fluradrenolid, halcinonid, halomethazon,

hydrokortamát, hydrokortizonbutyrát, methylprednisolonaceponát, mometazonfuroát, prednikarbát, prednisolon, prednison, tixokortol nebo triamcinolonacetonid.

Glukokortikosteroidy mohou být obsaženy nejen jako volné alkoholy, ale také ve formě svých esterů.

Jako filmotvorné látky, které jsou ve vodě nerozpustné, jsou například vhodné látky na bázi celulózy, jako je nitrát celulózy nebo ethylcelulóza, nebo fyziologicky nezávadné polymery, které jsou například běžné v kosmetických přípravcích. Mohou být uvedeny například polyvinylacetát a částečně zmýdelněný polyvinylacetát, směsné polymery z vinylacetátu a akrylové kyseliny nebo krotonové kyseliny nebo monoalkylesterů maleinové kyseliny, ternární směsné polymery z vinylacetátu a krotonové kyseliny a vinylneodekanoátu, nebo z krotonové kyseliny a vinylpropionátu; směsné polymery z methylvinyletheru a monoalkylesterů maleinové kyseliny, zejména monobutylesteru maleinové kyseliny, směsné polymeru z vinylesterů mastných kyselin a akrylové nebo methakrylové kyseliny, směsné polymery z N-vinylpyrrolidonu, methakrylové kyseliny a alkylesterů methakrylové kyseliny, směsné polymery z akrylové kyseliny a methakrylové kyseliny nebo alkylesterů akrylové kyseliny nebo alkylesterů methakrylové kyseliny, zejména s obsahem kvartérních amoniových skupin, nebo polymery, kopolymery nebo směsi, které obsahují ethylakrylát, methylmethakrylát nebo chlorid trimethylamoniummethakrylátu, nebo polyvinylacetalu a polyvinylbutyralu, alkylsubstituované poly-N-vinylpyrrolidony, alkylestery ze směsných polymerů z olefinů a anhydridu maleinové kyseliny, reakční produkty kalafuny s akrylovou kyselinou, jakož i benzoové pryskyřice. V esterech mají alkylové zbytky obvykle krátké řetězce a většinou neobsahují více než 4 atomy uhlíku.

Jako fyziologicky nezávadná rozpouštědla přicházejí v úvahu látky, které jsou v kosmetických přípravcích běžné, například uhlovodíky, halogenované uhlovodíky, alkoholy, ethery, ketony a estery, zejména estery octové kyseliny s jednomocnými alkoholy,

jako je ethylacetát a butylacetát, popřípadě ve směsi s aromatickými uhlovodíky, jako je toluen a/nebo s alkoholy, jako je ethanol nebo isopropylalkohol.

Kombinace rozpouštědel má, jak známo, rozhodující význam pro dobu schnutí, roztíratelnost a jiné důležité vlastnosti laku, popřípadě lakového filmu. Systém rozpouštědel sestává s výhodou z optimální směsi nízkovroucích rozpouštědel /= rozpouštědla s teplotou varu až do 100 °C/ a středněvroucích rozpouštědel /= rozpouštědla s teplotou varu až do 150 °C/, popřípadě s malým podílem rozpouštědel vysokovroucích /= rozpouštědla s teplotou varu až do 200 °C.

Pod pojmem snadno těkavá rozpouštědla se rozumějí sloučeniny, které mají teplotu varu pod 80 °C.

Laky na nehty podle vynálezu mohou dále obsahovat přísady upotřebitelné v kosmetických přípravcích, jako jsou změkčovadla na bázi ftalátů nebo kafru, barviva, popřípadě barevné pigmenty, prostředky s perleťovým leskem, zpoždovadla sedimentace, sulfonamidové pryskyřice, silikáty, vonné látky, deriváty lanolinu, ochranné prostředky proti světlu, jako je 2-hydroxy-4-methoxybenzofenon, antimikrobiálně účinné substance a látky s keratolytickým a/nebo keratoplastickým účinkem, jako je siřičitan amonný, estery a soli thioglykolové kyseliny, močovina, alantoin, enzymy a salicylová kyselina.

S pomocí laku na nehty podle vynálezu je možno při ošetřování psoriatických nehtů dosáhnout pronikavého vyléčení, při němž nehet obvykle dorůstá bez deformace. Se zřetelem k dosavadním špatným terapeutickým zkušenostem je toto nanejvýš důležité zjištění.

Lak na nehty podle vynálezu je vhodný také k profylaktickému použití u psoriatických nehtů, při němž se v nehtu vytvoří dostatečně vysoké depot, takže nemůže propuknout případná recidiva.

Obsah účinné látky v laku na nehty podle vynálezu závisí na struk-

tuře každé účinné látky a tím i na jejím uvolňování z lakového filmu, na jejím chování při penetraci v nehtu a na síle jejího účinku.

V laku na nehty podle vynálezu, tedy v aplikační formě, která obsahuje rozpouštědla, je účinná látka obvykle obsažena v množství od 0,5 do 20 % hmot., s výhodou od 2 do 15 % hmot. Nejnižší obsah účinné látky v léčivých lacích na nehty, tedy k terapii, je s výhodou 8 % hmot.; laky na nehty, které se používají k profylaxi, obsahují s výhodou od 1 do 4 % hmot. účinné látky.

Barvené nebo pigmentované laky na nehty mají například tu výhodu, že přípravek podle vynálezu může být přizpůsoben estetickému cítění pacienta.

Výroba laku na nehty se realizuje obvyklým způsobem smísením jednotlivých složek a pokud je to potřebné, dalším zpracováním, které se přizpůsobí danému přípravku.

Složení laku na nehty podle vynálezu vyplývá z následujících příkladů provedení.

#### Příklady provedení vynálezu

##### Příklad 1

klobetasol-17-propionát	8,0 %
50% roztok kopolymeru methylvinyletheru a monobutylesteru maleinové kyseliny v isopropylalkoholu	30,0 %
isopropylalkohol	31,0 %
ethylacetát	31,0 %

Procentuální údaje o množství jsou vztaženy na celkovou hmotnost.

Lak na nehty se připraví rozpuštěním jednotlivých komponent v uvedených rozpouštědlech.

## Příklad 2

desoxymetazon	5,0 %
ethylakrylát-methylmethakrylát-chlorid trimethyl- amoniumethyl-methakrylátu v molárním poměru 1 : 2 : 0,2 /EUDRAGIT <sup>R</sup> RL 100/	12,0 %
ethanol 96%	60,0 %
ethylacetát	13,0 %
butylacetát	10,0 %

## Příklad 3

betamethazondipropionát	5,0 %
ethylcelulóza	11,0 %
ethylacetát	30,0 %
butylacetát	34,0 %
ethanol 96%	20,0 %

## Příklad 4

prednikarbát	7,5 %
polyvinylbutyral	4,7 %
nitrát celulózy	4,3 %
dibutylftalát	0,6 %
ethylacetát	10,0 %
ethanol 96%	72,9 %

## Příklad 5

halcinonid	2,0 %
kopolymer kyselina methakrylová-ethylakrylát 1 : 1	6,5 %
ethanol 96%	71,5 %
ethylacetát	20,0 %

Účinek laku na nehty podle vynálezu se prokazuje v testech permeability na destičkách z kravského rohu a v léčebných pokusech



na probandech. Test permeability na destičkách z kravského rohu dovoluje zkoušet uvolňování účinné látky z určitého přípravku a s tím související permeabilitu keratinovým materiálem.

V současnosti nejsou ještě známy topické přípravky k léčení psoriázy nehtů pomocí glukokortikoidů, ze kterých se účinná látka uvolňuje v dostatečném množství, proniká do nehtů a tak může působit v terapeutické dávce na matici uloženou pod nimi, nebo na nehtové lůžko.

Pro kontrolní příklad se rozpustí

klobetasol-17-propionát	8,0 %
v isopropylalkoholu	92,0 %.

A/ Test permeability na destičkách z kravských rohů

Měření permeability účinné látky se provádí časově rozloženou technikou ATR /Time resolved infrared attenuated total reflection - viz Th. M. Bayerl se sp.: J. Invest. Dermatol. 105:291 - 295, 1995/.

Na horní straně destičky z kravského rohu tloušťky 0,5 mm se na definovanou plochu nanese 100  $\mu$ l zkoušeného přípravku /zkoušený přípravek nebo kontrolní příklad/. Po schnutí po dobu 15 min byla destička z kravského rohu s lakovou vrstvou vložena na měřicí krystal a přitlačena pomocí vnějšího zařízení. Velikost přitlačení a hloubka proniknutí měrného paprsku byly při tom voleny tak, aby IČ-spektrum nezachycovalo žádné podíly destičky z kravského rohu. Po dobu 48 h byla snímána spektra lakové vrstvy a úbytek pásů účinné látky, který lze vztahovat na pronikání účinné látky do keratinového materiálu, byl zhodnocen.

Při tom se ukázalo, že charakteristický pás klobetasol-17-propionátu při  $1660 \text{ cm}^{-1}$  v čirém lakovém filmu z laku na nehty podle vynálezu po dobu měření 48 h poklesl na 60 % výchozí hodnoty, zatímco účinná látka z kontrolního příkladu po odpaření rozpouštědla se téměř kvantitativně vysráží a tedy nemůže již proniknout do

keratinového materiálu.

Navíc mohl být na protilehlé straně použité destičky z kravského rohu po nanesení laku na nehty podle vynálezu kvalitativně prokázán klobetasol-17-propionát, zatímco po nanesení kontrolního přípravku nemohl být tento důkaz podán.

Ačkoliv jsou ve spise EP 0 226 984 popsány podobné penetrační vlastnosti některých antimykoticky účinných hydroxypyridonových sloučenin z pevných lakových filmů, je toto nicméně překvapující nález, poněvadž nebylo možno předvídat, že glukokortikoidy, které představují uzavřený tuhý čtyřjaderný systém cyklopentanperhydrofenantrenu, jsou lépe biologicky dostupné ze systému pevných látek, který vznikne po vysušení lakového přípravku a pronikají do keratinového materiálu, popřípadě skrze tento materiál lépe, než z roztoku v isopropylalkoholu.

#### B/ Zkouška účinnosti

1/ Antipsoriaticky účinné vlastnosti laku na nehty podle vynálezu byly zkoušeny na dvou lidech s dlouhotrvající oboustrannou psoriázou nehtů na palcích. Denní léčení postižených nehtů po dobu čtyř měsíců lakem na nehty z příkladu 1 podle vynálezu způsobilo, že vyrostly nehty bez symptomů.

2/ Při dalším léčebném pokusu na 14 pacientech s psoriázou nehtů bylo prokázáno, že při aplikaci dvakrát týdně bylo možno dosáhnout s pomocí laku na nehty z příkladu 1 podle vynálezu po šesti měsících trvalé zlepšení a dokonce úplné odeznění symptomů v 86 % případů.

## P A T E N T O V É   N Á R O K Y

1. Lak na nehty, který obsahuje nejméně jeden glukokortikoid, nejméně jedno fyziologicky nezávadné rozpouštědlo a nejméně jednu filmotvornou látku nerozpustnou ve vodě.
2. Lak na nehty podle nároku 1, v y z n a č u j í c í   s e   t í m , že jako glukokortikoid obsahuje alklomethazondipropionát, amcinonid, beklomethazondipropionát, bendakort, betamethazonbenzoát, betamethazondipropionát, betamethazonvalerát, bude-sonid, chlorchinaldol, klichinol, klobetasolpropionát, klobetasolbutyrát, desonid, desoxymethazon, dexamethazon, dichlorison, diflorasondiacetát, diflukortolonvalerát, difluprednát, fluazakort, flucinolonacetonid, fluklorolonacetonid, fludroxykortid, flumathazonpivalát, fluocinolonacetonid, fluocinoid, fluokortolon, fluormetholon, flupamezon, flupredniden, fluprednidenacetát, flurandrenolid, halcinonid, halomethazon, hydrokortamát, hydrokortizonbutyrát, methylprednisolonaceponát, mometazonfuroát, prednikarbát, prednisolon, prednison, tixokortol nebo triamcinolonacetonid.
3. Lak na nehty podle jednoho nebo více nároků 1 a 2, v y z n a - č u j í c í   s e   t í m , že jako účinnou látku obsahuje klobetasolpropionát, desoxymethazon, betamethazondipropionát, prednikarbát nebo halcinonid.
4. Lak na nehty podle jednoho nebo více nároků 1 až 3, v y z n a - č u j í c í   s e   t í m , že obsahuje účinnou látku, popřípadě účinné látky, v celkové koncentraci od 0,5 % hmot. do 20 % hmot., vztaženo na celkovou hmotnost formulace.
5. Lak na nehty podle jednoho nebo více nároku 1 až 4, v y z n a - č u j í c í   s e   t í m , že obsahuje účinnou látku, popřípadě účinné látky, v celkové koncentraci od 2 % hmot. do 15 % hmot., vztaženo na celkovou hmotnost formulace.

6. Lak na nehty podle jednoho nebo více nároků 1 až 5, v y z n a -  
č u j í c í s e t í m , že jako ve vodě nerozpustnou filmo-  
tvornou látku obsahuje kopolymer methylvinyletheru s monobutyl-  
esterem maleinové kyseliny, ethylakrylát-methylmethakrylát-chlo-  
rid trimethylamoniumethyl-methakrylátu v molárním poměru 1 : 2 :  
0,2, ethylcelulózu, polyvinylbutyral, nitrát celulózy nebo kopo-  
lymer methakrylové kyseliny s ethylakrylátem.

7. Způsob výroby laku na nehty podle jednoho nebo více nároků 1  
až 6, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se ve vodě neroz-  
pustná filmotvorná látka smíchá s glukokortikoidem, jakož popří-  
padě i s jinými komponentami, obvyklými při výrobě laku na nehty.

8. Použití laku na nehty podle jednoho nebo více nároků 1 až 7 ja-  
ko léčiva proti psoriáze nehtů.