



(19) **RU** <sup>(11)</sup> **2 181 281** <sup>(13)</sup> **C2**  
(51) МПК<sup>7</sup> **A 61 K 9/10, 31/44**

РОССИЙСКОЕ АГЕНТСТВО  
ПО ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

(21), (22) Заявка: 99108755/14, 16.09.1997  
(24) Дата начала действия патента: 16.09.1997  
(30) Приоритет: 27.09.1996 DE 19639816.9  
(43) Дата публикации заявки: 20.02.2001  
(46) Дата публикации: 20.04.2002  
(56) Ссылки: GB 2208149 A, 08.03.1989. WO 96/29056 A, 26.09.1996. EP 0680745 A, 08.11.1995. WO 95/17165 A, 26.06.1995.  
(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную фазу: 27.04.1999  
(86) Заявка РСТ: EP 97/05068 (16.09.1997)  
(87) Публикация РСТ: WO 98/13042 (02.04.1998)  
(98) Адрес для переписки: 103064, Москва, ул. Казакова 16, НИИР Канцелярия "Патентные поверенные Квашнин, Сапельников и партнеры", Д.А.Сапельникову

(71) Заявитель: АВЕНТИС ФАРМА ДОЙЧЛАНД ГмбХ (DE)  
(72) Изобретатель: БОН Манфред (DE), КРЭМЕР Карл Теодор (DE), МАРКУС Астрид (DE)  
(73) Патентообладатель: АВЕНТИС ФАРМА ДОЙЧЛАНД ГмбХ (DE)  
(74) Патентный поверенный: Сапельников Дмитрий Алексеевич

(54) ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ И ПРОФИЛАКТИКИ МИКОЗОВ КОЖИ

(57) Изобретение относится к области медицины и касается фармацевтических средств для лечения и профилактики микозов кожи. Фармацевтическая композиция для лечения и профилактики микозов кожи содержит 1-гидрокси-2-пиридон определенной формулы или физиологически переносимую соль этого соединения в качестве активного вещества, алканол, гидрофильное гелеобразующее вещество, смачивающее

вещество, агент растворения и диминерализованную воду. Композиция обеспечивает высокую эффективность путем достижения высоких концентраций биологически активного вещества в коже, а также позволяет его легко и целенаправленно наносить его на пораженные участки кожи особенно при лечении микозов стоп, проявляя при этом желаемый результат высушивания. 7 з.п.ф-лы.

RU 2 181 281 C2

RU 2 181 281 C2



(19) **RU** <sup>(11)</sup> **2 181 281** <sup>(13)</sup> **C2**  
(51) Int. Cl.<sup>7</sup> **A 61 K 9/10, 31/44**

RUSSIAN AGENCY  
FOR PATENTS AND TRADEMARKS

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(21), (22) Application: 99108755/14, 16.09.1997  
(24) Effective date for property rights: 16.09.1997  
(30) Priority: 27.09.1996 DE 19639816.9  
(43) Application published: 20.02.2001  
(46) Date of publication: 20.04.2002  
(85) Commencement of national phase: 27.04.1999  
(86) PCT application:  
EP 97/05068 (16.09.1997)  
(87) PCT publication:  
WO 98/13042 (02.04.1998)  
(98) Mail address:  
103064, Moskva, ul. Kazakova 16, NIIR  
Kantsel'jarija "Patentnye poverennye  
Kvashnin, Sapel'nikov i partnery", D.A.Sapel'nikovu

(71) Applicant:  
AVENTIS FARMA DOJChLAND GmbKh (DE)  
(72) Inventor: BON Manfred (DE),  
KREHMER Karl Teodor (DE), MARKUS Astrid  
(DE)  
(73) Proprietor:  
AVENTIS FARMA DOJChLAND GmbKh (DE)  
(74) Representative:  
Sapel'nikov Dmitrij Alekseevich

(54) **PHARMACEUTICAL COMPOSITION FOR TREATMENT AND PROPHYLAXIS OF CUTANEOUS MYCOSIS**

(57) Abstract:

FIELD: medicine, dermatology, organic chemistry, pharmacy. SUBSTANCE: invention relates to pharmaceutical agents used for treatment and prophylaxis of cutaneous mycosis. Pharmaceutical composition used for treatment and prophylaxis of cutaneous mycosis has 1-hydroxy-2-pyridone of the definite formula or physiologically tolerated salt of this compound as an active substance, alkanol, hydrophilic gel-forming

substance, wetting substance, dissolving agent and demineralizing water. The composition provides high efficiency by attainment of high concentration of biologically active substance in skin and ensures its easy and directed application on damaged sites of skin, especially in treatment of foot mycosis and showing the desirable effect of drying. EFFECT: enhanced effectiveness of composition. 8 cl, 4 ex

RU 2 181 281 C2

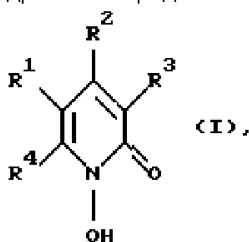
RU ? 181281 C2

Изобретение относится к средствам для лечения и профилактики дерматозов, т.е. заболеваний кожи, более конкретно к фармацевтической композиции для лечения и профилактики микозов кожи.

Известна фармацевтическая композиция для лечения и профилактики дерматозов, в частности угрей, содержащая по меньшей мере одно производное пиридола, по меньшей мере одно вещество с антибактериальной активностью, гидрофильное гелеобразующее вещество, алканол и деминерализованную воду (см. заявку GB 2208149 А, кл. А 61 К 7/48, опубл. 08.03.1989 г.).

Задачей изобретения является разработка фармацевтической композиции для высокоэффективного лечения и профилактики микозов кожи, которая содержит только производное пиридола.

Поставленная задача решается предлагаемой композицией для лечения и профилактики микозов кожи, содержащей 1-гидрокси-2-пиридон общей формулы (I)



где

$R^1$ ,  $R^2$  и  $R^3$ , которые являются одинаковыми или различными, означают атом водорода или алкил с 1-4 атомами углерода, а  $R^4$  означает насыщенный углеводородный остаток с 6-9 атомами углерода,

или физиологически переносимую соль соединения формулы (I) в качестве активного вещества, алканол, гидрофильное гелеобразующее вещество и деминерализованную воду, за счет того, что дополнительно содержит смачивающее средство и агент растворения.

Компоненты предлагаемой фармацевтической композиции предпочтительно взяты в следующем количественном соотношении, мас. %:

Активное вещество - 0,05-2,0

Гидрофильное гелеобразующее вещество - 0,3-2,0

Алканол - 20-25

Смачивающее вещество - 0,05-5

Агент растворения - 1-15

Деминерализованная вода - Остальное

В частности, активное вещество содержится в предлагаемой фармацевтической композиции в количестве 0,1-1 мас. %.

Предпочтительным активным веществом является соединение формулы (I), у которого  $R^4$  означает циклогексильный остаток.

В качестве гидрофильного гелеобразующего вещества можно назвать природные вещества, такие как желатин, пектин, трагант, агар, карраген или альгинат, полусинтетические соединения, такие как простые эфиры целлюлозы, например метилцеллюлоза, этилцеллюлоза, гидроксиэтилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза или натрийкарбоксиметилцеллюлоза,

производные крахмала или производные пектина, а также полностью синтетические гелеобразующие вещества, такие как полиакрилаты, полиметакрилаты, поливиниловый спирт или поливинилпирролидоны, или их смесь.

В качестве агента растворения можно назвать вещество из группы, включающей бензиловый спирт, 2-октилдодеканол, пропиленгликоль, адипаты и глицерин.

В качестве смачивающего агента можно назвать соединение из группы, включающей полиэтиленгликоль-7-глицерилкокоат, полиоксиэтилен(2) сорбитанмоностеарат и диоктилсульфосукцинат натрия. Кроме того, пригодны сульфаты спирта жирного ряда с 10-12 атомами углерода, в частности лаурилсульфат натрия, алкилэфирсульфаты с 12-14 атомами углерода, в частности лаурилэфирсульфат натрия.

Ниже приводятся конкретные примеры предлагаемой фармацевтической композиции.

Пример 1

Компоненты - Содержание, мас. %

1-гидрокси-4-метил-6-(2,4,4-триметилпентил)-2(1H)-пиридон - 0,50

Гидроксизтилцеллюлоза - 1,50

Полиэтиленгликоль-7-глицерилкокоат - 5,00

1,2-Пропилгликоль - 10,00

Изопропиловый спирт - 20,00

Деминерализованная вода - 63,00

Пример 2

Компоненты - Содержание, мас. %

1-Гидрокси-4-метил-6-циклогексил-2(1H)-пиридон - 1,00

Полимер полиакриловой кислоты (например, карбомер 934 P) - 0,70

Гидроксид натрия - 0,20

Диоктилсульфосукцинат натрия - 0,05

2-Октилдодеканол - 7,50

Изопропиловый спирт - 25,00

Деминерализованная вода - 65,55

Пример 3

Компоненты - Содержание, мас. %

1-Гидрокси-4-метил-6-циклогексил-2(1H)-пиридон - 0,50

Полимер полиакриловой кислоты (например, карбомер 940) - 0,50

Гидроксид натрия - 0,20

Полиоксиэтилен(20)сорбитанмоностеарат - 3,50

Изопропилмиририлат - 10,00

Энанол - 20,00

Деминерализованная вода - 65,30

Активность предлагаемой

фармацевтической композиции иллюстрируется следующим примером.

В этом примере используют еще сравнительные композиции А-С следующего состава:

Сравнительная композиция А

Компоненты - Содержание, мас. %

1-Гидрокси-4-метил-6-циклогексил-2(1H)-пиридон - 1,00

Полимер полиакриловой кислоты (например, карбомер 934 P) - 0,70

Гидроксид натрия - 0,20

2-Октилдодеканол - 7,50

Изопропиловый спирт - 25,00

Деминерализованная вода - 65,60

Сравнительная композиция Б

Компоненты - Содержание, мас. %

1-Гидрокси-4-метил-6-циклогексил-2(1H)-пиридон - 1,00

иридон - 1,00

Полимер полиакриловой кислоты  
(например, карбомер 934 P) - 0,70

Гидроксид натрия - 0,20

Диоктилсульфосукцинат натрия - 0,05

Изопропиловый спирт - 25,00

Деминерализованная вода - 73,05

Сравнительная композиция В

Компоненты - Содержание, мас. %

1-Гидрокси-4-метил-6-циклогексил-2(1H)-п

иридон - 1,00

Полимер полиакриловой кислоты  
(например, карбомер 934 P) - 0,70

Гидроксид натрия - 0,20

Изопропиловый спирт - 25,00

Деминерализованная вода - 73,10

Пример 4

Тест на высвобождение биологически активного вещества фармацевтической композиции на модели проникания с иссеченной свиной кожей

Испытание высвобождения биологически активного вещества из предлагаемой композиции по примерам 1-3 и сравнительных композиций А-В осуществляют на модели проникания с иссеченной свиной кожей. При этом вывод делают косвенно, через определение глубины проникания с помощью микробиологического метода определения по высвобождению биологически активного вещества из композиций. У убойных свиней перед ошпариванием забитых животных иссекают большие куски кожи спины, обертывают влажной бумагой и полимерной пленкой и до эксперимента подвергают глубокому замораживанию при - 20°C.

Перед экспериментом поверхность кожи освобождают от жировой ткани, бреют и с целью дезинфекции в течение 60 минут обрабатывают изопропанолом. Для каждого изучаемого состава используют отдельный кусок кожи (приблизительно 2x3 см). На поверхность кожи наносят 0,2 г композиций по примерам 1-3 и сравнительных композиций А-В. По окончании различных отрезков времени воздействия (0,5, 1 и 4 часа) в инкубаторе при температуре 30°C кожу промывают и сушат. Для изучения способности проникания биологически активных веществ или способности высвобождения их из композиций в каждом случае на три лежащие рядом друг с другом полоски кожи наносят прозрачную пленку соответствующего размера. Затем каждую полоску десятикратно точечно инокулируют суспензией из *Trichophyton mentagrophytes* 100/25 (около 200 микроконидий на точку заражения). После этого куски кожи инкубируют 7 дней при 28°C на водном агаре с добавкой пенициллина, стрептомицина и циклогексимида. Начиная с четвертого дня инкубирования, ежедневно макроскопически определяют рост грибов.

Результаты

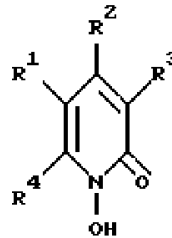
На всех образцах, обработанных композициями примеров 1-3 и прошедших 30-минутное воздействие в инкубаторе, рост грибов не наблюдался. На образцах, обработанных сравнительными композициями 1-3 и прошедших 30-минутное, соответственно одночасовое, воздействие в инкубаторе, рост грибов наблюдался, тогда как на образцах, обработанных сравнительными композициями А-В и прошедших 4-часовое воздействие в

инкубаторе рост грибов не наблюдался.

Результаты опытов свидетельствуют о том, что предлагаемая композиция, соответственно активное вещество, быстрее проникает в кожу, чем сравнительные композиции, соответственно активное вещество.

### Формула изобретения:

1. Фармацевтическая композиция для лечения и профилактики микозов кожи, содержащая 1-гидрокси-2-пиридон общей формулы (I)



(I)

где R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> и R<sup>3</sup>, которые являются одинаковыми или различными, означают атом водорода или алкил с 1-4 атомами углерода;

R<sup>4</sup> означает насыщенный углеводородный остаток с 6-9 атомами углерода,

или физиологически переносимую соль соединения формулы (I) в качестве активного вещества, алканол, гидрофильное гелеобразующее вещество, и деминерализованную воду, отличающаяся тем, что дополнительно содержит смачивающее средство и агент растворения.

2. Фармацевтическая композиция по п. 1, отличающаяся тем, что содержит компоненты в следующем количественном соотношении, мас. %:

Активное вещество - 0,05-2,0

Гидрофильное гелеобразующее вещество - 0,3-2,0

Алканол - 20-25

Смачивающее вещество - 0,05-5

Агент растворения - 1-15

Деминерализованная вода - Остальное

3. Фармацевтическая композиция по п. 2, отличающаяся тем, что содержит соединение формулы (I) в количестве 0,1-1 мас. %.

4. Фармацевтическая композиция по пп. 1-3, отличающаяся тем, что содержит

соединение формулы (I), у которого R<sup>4</sup> означает циклогексильный остаток.

5. Фармацевтическая композиция по одному или нескольким пп. 1-4, отличающаяся тем, что в качестве гидрофильного гелеобразующего вещества содержит природные вещества, такие, как желатин, пектин, трагант, агар, карраген или альгинат, полусинтетические соединения, такие, как простые эфиры целлюлозы, например, метилцеллюлоза, этилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза или натрийкарбоксиметилцеллюлоза, производные крахмала или производные пектина, а также полностью синтетические гелеобразующие вещества, такие, как полиакрилаты, полиметакрилаты, поливиниловый спирт или поливинилпирролидоны, или их смесь.

6. Фармацевтическая композиция по п. 5, отличающаяся тем, что в качестве гидрофильного гелеобразующего вещества содержит полиакрилат.

7. Фармацевтическая композиция по одному или нескольким пп. 1-6, отличающаяся тем, что в качестве агента растворения содержит вещество из группы, включающей бензиловый спирт, 2-октилдодеканол, пропиленгликоль, адипаты и глицерин.

8. Фармацевтическая композиция по

одному или нескольким из пп. 1-7, отличающаяся тем, что в качестве смачивающего агента содержит соединение из группы, включающей полиэтиленгликоль-7-глицерилкокоат, полиоксиэтилен(2)сорбитанмоностеарат и диоктилсульфосукцинат натрия.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

-5-

RU 2 1 8 1 2 8 1 C 2

RU ? 1 8 1 2 8 1 C 2