



Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets

Veröffentlichungsnummer: **0 226 984 B1**

EUROPÄISCHE PATENTSCHRIFT

Veröffentlichungstag der Patentschrift:
06.06.90

Int. Cl.⁸: **A61K 7/043**

Anmeldenummer: 86117377.1

Anmeldetag: 13.12.86

Antimykotisch wirksamer Nagellack.

Priorität: 19.12.85 DE 3544983

Veröffentlichungstag der Anmeldung:
01.07.87 Patentblatt 87/27

Bekanntmachung des Hinweises auf die Patenterteilung:
06.06.90 Patentblatt 90/23

Benannte Vertragsstaaten:
AT BE CH DE ES FR GB GR IT LI LU NL SE

Entgegenhaltungen:
EP-A-0 055 397
EP-A-0 140 325
DE-A-3 140 954
US-A-4 185 106
US-A-4 250 164

CHEMICAL ABSTRACTS, Band 92, Nr. 6, Februar 1980,
Seite 331, Zusammenfassung Nr. 47183b, Columbus,
Ohio, US; W. DITTMAR et al.: "Ciclopirox - substance
with aspects for mycology and cosmetics"

Patentinhaber: HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT,
Postfach 80 03 20, D-6230 Frankfurt am Main 80(DE)

Erfinder: Bohn, Manfred, Dr., Schweriner Weg 10,
D-6238 Hofheim am Taunus(DE)
Erfinder: Dittmar, Walter, Dr., Uhlendstrasse 10,
D-6238 Hofheim am Taunus(DE)
Erfinder: Peil, Heinz Georg, Dr., Homburger Strasse 52,
D-6350 Bad Nauheim(DE)
Erfinder: Futterer, Eberhard, Dr., Im Stücker 50,
D-6233 Kelkheim (Taunus)(DE)
Erfinder: Kraemer, Karl, Dr., Im Buchenhain 37,
D-6070 Langen(DE)

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents im Europäischen Patentblatt kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99(1) Europäisches Patentübereinkommen).

Beschreibung

Pilzkrankungen der Nägel (Onychomykosen) sind hartnäckige Krankheitsformen, die bisher nicht befriedigend behandelt werden konnten. Unter dem Begriff Onychomykosen werden verschiedene Typen von Nagelmykosen zusammengefaßt, von denen die durch Dermatophyten verursachten am schwierigsten zu behandeln sind, während die durch Hefepilze verursachten Nagelmykosen bisher am ehesten erfolgreich therapiert werden konnten.

Die Tücke der durch Dermatophyten bedingten Onychomykosen besteht auch darin, daß sie erheblich zur Verbreitung infektiöser Pilze beitragen. Zu ihrer Behandlung hat man bisher, allerdings ohne durchschlagenden Erfolg, verschiedene Wege beschritten.

Eine Behandlungsmethode, die systemische, bestand darin, daß man pilzhemmende Mittel oral verabreichte. Dies erforderte eine Langzeitbehandlung, die erfahrungsgemäß zu Intoxikationen führen kann.

Eine andere Methode besteht darin, die Nägel chirurgisch oder durch Einwirkung von Chemikalien zu entfernen und zu hoffen, daß gesunde, nicht befallene Nägel nachwachsen. Diese Methode ist naturgemäß sehr aggressiv und gibt außerdem auch keine Gewähr, daß die Nägel in der natürlichen Form nachwachsen; vielmehr sind die nachwachsenden Nägel häufig verunstaltet.

Eine dritte, aber schonende Methode besteht darin, daß man die Nägel lokal mit spezifischen, antimykotisch wirksamen Stoffen behandelt. Hierbei hat man die unterschiedlichsten Behandlungsmethoden versucht. So hat man in einer kombinierten Behandlung die Nägel zunächst mit Lösungen der antimykotisch wirksamen Stoffe behandelt und nachts jeweils Cremeverbände angelegt. Auch diese Behandlungsmethode ist für den Patienten naturgemäß sehr unerfreulich und psychisch belastend. Einmal ist die Behandlung der Nägel mit Lösungen mehrmals täglich erforderlich. Zum anderen müssen sie vor allem nachts mit Verbänden versehen werden. Ferner ist ein ständiges Abfeilen der erkrankten Nägel notwendig, was sowohl mühsam ist als auch zur Verbreitung der Erreger beiträgt. Dies alles führt dazu, daß die gewöhnlich vielmonatige Behandlung von den Patienten vielfach nicht durchgehalten wird, sie vielmehr entmutigt und nachlässig werden und daß damit der Therapieerfolg ausbleibt. Der Behandlungserfolg wird bei dieser Methode weiterhin dadurch beeinträchtigt, daß die Lösungen und Cremes gewöhnlich mit Wasser mischbar bzw. hydrophil sind und daher beim Waschen, Baden und Duschen von der Nageloberfläche wieder entfernt bzw. aus dem Nagel herausgelöst werden können, mithin also danach wieder neu aufgetragen werden müssen.

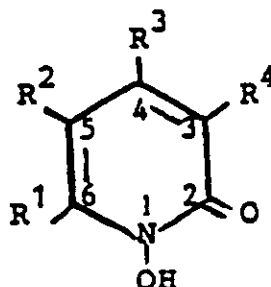
Man hat daher große Hoffnungen in eine völlig andere Methode gesetzt, nämlich in die Behandlung mit einem Nagellack, der den antimykotisch wirksamen Stoff Sulbentin, eine Thiadiazin-Verbindung, enthält. Obwohl diese Methode bereits seit etwa 20 Jahren praktiziert wird, hat sie keinen allgemeinen Eingang in die Therapie gefunden, da mit diesen Nagellacken praktisch nur leichtere Nagelmykosen bekämpft werden können. Ein zufriedenstellender Erfolg blieb dieser Zubereitung vermutlich auch mangels ausreichender Bioverfügbarkeit des Wirkstoffs aus dem nach dem Trocknen des Lackes vorliegenden Feststoffsystem versagt.

Daher hat man viele Fälle, insbesondere die schwereren, nach wie vor mit den oben beschriebenen chirurgischen oder chemischen Methoden bzw. mit der kombinierten Lösungs- und Creme-Therapie behandelt.

Es wurde nun gefunden, daß man Nagelmykosen mit durchschlagendem Erfolg behandeln bzw. den Befall verhindern kann, wenn man den erfindungsgemäßen Nagellack auf die Nägel, insbesondere auf die erkrankten Nägel aufträgt.

Gegenstand der Erfindung ist ein antimykotisch wirksamer Nagellack, enthaltend

a) ein 1-Hydroxy-2-pyridon der allgemeinen Formel I



(I)

in der R¹ einen gesättigten Kohlenwasserstoffrest mit 6–9 Kohlenstoffatomen, einer der Reste R² und R⁴ ein Wasserstoffatom und der andere Wasserstoff, Methyl oder Ethyl und R³ einen Alkylrest mit 1 oder 2 C-Atomen bedeutet, in freier oder in Salz-Form als antimykotisch wirksamen Stoff,

b) einen wasserunlöslichen Filmbildner,

c) ein physiologisch unbedenkliches Lösemittel, sowie gegebenenfalls

d) in Kosmetika gebräuchliche Zusätze.

Der Begriff "gesättigt" bezeichnet hierbei solche Reste, die keine aliphatischen Mehrfachbindungen, also keine äthylenischen oder acetylenischen Bindungen enthalten.

Mit dem erfindungsgemäßen Nagellack läßt sich bei der Behandlung von Nagelmykosen eine durchgreifende Heilung erzielen, wobei der Nagel gewöhnlich ohne Deformierung nachwächst. Im Hinblick auf die bisherigen schlechten Therapieerfahrungen ist dies ein überaus wichtiger Befund.

Der erfindungsgemäße Nagellack eignet sich auch zur prophylaktischen Anwendung gegen Nagelmykosen, wobei ein ausreichend hohes Wirkstoffdepot im Nagel erreicht wird, so daß es im Falle einer Pilzkontamination nicht zum Ausbruch einer durch Pilze hervorgerufenen Nagelerkrankung kommt.

Der Gehalt an Wirkstoff in dem erfindungsgemäßen Nagellack ist von der Struktur eines jeden Wirkstoffs und damit von dessen Freigabe aus dem Lackfilm, seinem Penetrationsverhalten im Nagel und seinen antimikrobiellen Eigenschaften abhängig.

In dem erfindungsgemäßen Nagellack, also der Lösemittel enthaltenden Anwendungsform, ist der Wirkstoff im allgemeinen in einer Menge von 0,5 bis 20, vorzugsweise 2 bis 15 Gewichtsprozent enthalten. Der Mindestgehalt an Wirkstoff in den medizinischen Nagellacken, also denen zur Behandlung, beträgt meistens 4 Gewichtsprozent; die zur Prophylaxe verwendeten Nagellacke enthalten meistens weniger als 4 und zweckmäßig mindestens 1 Gewichtsprozent Wirkstoff. Jeweils bezogen auf die Menge der nicht flüchtigen Bestandteile, das ist die Summe der Filmbildner, der gegebenenfalls vorhandenen Pigmente, Weichmacher und anderen nicht flüchtigen Zusätze sowie Wirkstoff, ist in den erfindungsgemäßen Nagellacken der Wirkstoff im allgemeinen in einer Menge von 2 bis 80, vorzugsweise von 10 bis 60 und insbesondere von 20 bis 40 Gewichtsprozent enthalten.

In der Formel I ist der Kohlenwasserstoff-Rest R^1 ein Alkyl- oder Cyclohexylrest, der auch über eine Methylen- oder Äthylengruppe an den Pyridonring gebunden sein oder eine Endomethylengruppe enthalten kann. R^1 kann auch einen aromatischen Rest darstellen oder enthalten, der jedoch vorzugsweise über wenigstens ein aliphatisches C-Atom an den Pyridonrest gebunden ist.

Als geeignete Wirkstoffe seien beispielsweise genannt 1-Hydroxy-4-methyl-6-n-hexyl-, -6-iso-hexyl-, -6-n-heptyl- oder -6-iso-heptyl-2-pyridon, 1-Hydroxy-4-methyl-6-octyl- oder -6-iso-octyl-2-pyridon, insbesondere als 1-Hydroxy-4-methyl-6-(2,4,4-trimethylpentyl)-2-pyridon, 1-Hydroxy-4-methyl-6-cyclohexyl-2-pyridon, 1-Hydroxy-4-methyl-6-cyclohexymethyl- oder -6-cyclohexyläthyl-2-pyridon, wobei der Cyclohexylrest jeweils noch einen Methylrest tragen kann, 1-Hydroxy-4-methyl-6-(2-bicyclo[2,2,1] heptyl)-2-pyridon, 1-Hydroxy-3,4-dimethyl-6-benzyl- oder -6-dimethylbenzyl-2-pyridon und 1-Hydroxy-4-methyl-6-(β -phenyl-äthyl)-2-pyridon.

Die erfindungsgemäßen Nagellacke enthalten außer dem in einem Lösemittel oder Lösemittelgemisch gelösten Wirkstoff als notwendige Bestandteile noch einen oder mehrere Filmbildner, die nach dem Trocknen der Zubereitung einen wasserunlöslichen Film auf dem Nagel bilden.

Als Filmbildner eignen sich z.B. Stoffe auf der Basis von Cellulosenitrat oder physiologisch unbedenkliche Polymerisate, wie sie z.B. in Kosmetika üblich sind, vorzugsweise als Gemisch mit Cellulosenitrat. Genannt seien z.B. Polyvinylacetat und partiell verseiftes Polyvinylacetat, Mischpolymerisate aus Vinylacetat einerseits und Acrylsäure oder Crotonsäure oder Maleinsäuremonoalkylester andererseits, ternäre Mischpolymerisate aus Vinylacetat einerseits und Crotonsäure und Vinylneodecanoat, oder Crotonsäure und Vinylpropionat andererseits, Mischpolymerisate aus Methylvinyläther und Maleinsäuremonoalkylester, insbesondere als Maleinsäuremonobutylester, Mischpolymerisate aus Fettsäurevinylester und Acrylsäure oder Methacrylsäure, Mischpolymerisate aus N-Vinylpyrrolidon, Methacrylsäure und Methacrylsäurealkylester, Mischpolymerisate aus Acrylsäure und Methacrylsäure oder Acrylsäurealkylester oder Methacrylsäurealkylester, Polyvinylacetale und Polyvinylbutyrale, alkylsubstituierte Poly-N-vinylpyrrolidone, Alkylester aus Mischpolymerisaten aus Olefinen und Maleinsäureanhydrid und Umsetzungsprodukte von Kolophonium mit Acrylsäure. In den Estern sind die Alkylreste gewöhnlich kurzkettig und haben meistens nicht mehr als vier C-Atome.

Als physiologisch unbedenkliche Lösemittel kommen Stoffe wie in Kosmetika übliche Kohlenwasserstoffe, halogenierte Kohlenwasserstoffe, Alkohole, Äther, Ketone und Ester in Betracht, insbesondere Essigsäureester von einwertigen Alkoholen, wie Äthyl- und Butylacetat, gegebenenfalls im Gemisch mit aromatischen Kohlenwasserstoffen, wie Toluol, und/oder Alkoholen, wie Äthanol oder Isopropanol.

Die Kombination der Lösemittel ist bekanntlich von entscheidender Bedeutung für die Trockenzeit, Verstreichbarkeit und andere wichtige Eigenschaften des Lackes bzw. des Lackfilms. Das Lösemittelsystem besteht vorzugsweise aus einer optimalen Mischung aus Niedrigsiedern (= Lösemittel mit einem Siedepunkt bis 100 °C) und Mittelsiedern (= Lösemittel mit einem Siedepunkt bis 150 °C, gegebenenfalls mit einem kleinen Anteil Hochsiedern (= Lösemittel mit einem Siedepunkt bis 200 °C).

Die erfindungsgemäßen Nagellacke können weiterhin in Kosmetika gebräuchliche Zusätze enthalten, wie Weichmacher auf Phthalat- oder Campherbasis, Farbstoffe bzw. Farbpigmente, Perlglanzmittel, Sedimentationsverzögerer, Sulfonamidharze, Silikate, Riechstoffe, Netzmittel, wie Natriumdioctylsulfosuccinat, Lanolinderivate, Lichtschutzmittel, wie 2-Hydroxy-4-methoxybenzophenon, antibakteriell wirksame Substanzen und Stoffe mit keratolytischer und/oder keratoplastischer Wirkung, wie Ammoniumsulfid, Ester und Salze der Thioglykolsäure, Harnstoff, Allantoin, Enzyme und Salizylsäure.

Gefärbte bzw. pigmentierte Nagellacke haben z.B. den Vorteil, daß die erfindungsgemäße Zubereitung dem Schönheitsempfinden des Patienten angepaßt werden kann.

Die Herstellung des Nagellackes erfolgt in üblicher Weise durch Zusammengeben der einzelnen Komponenten und eine - soweit erforderlich - der jeweiligen Zubereitung angepaßte Weiterverarbeitung.

Die erfindungsgemäßen Nagellacke unterscheiden sich auch grundsätzlich von den aus der europäischen Patentschrift 55 397 bekannten antimykotischen Mitteln, die als Wirkstoffe Azolderivate, insbesondere Imidazol- und Triazol-Derivate, enthalten. Diese antimykotischen Mittel sollen als wasserlöslicher Film aufgetragen werden, eine Depotwirkung aufweisen und eine Kurzzeittherapie ermöglichen. Sie sollen sich auch zur Behandlung von Nagelmykosen eignen und sowohl in Lösungen als auch in Sprays, die nach dem Trocknen einen wasserlöslichen Film bilden, eingesetzt werden. Die Verwendung d-
 5
 10
 15
 20
 25
 30
 35
 40
 45
 50
 55
 60
 65

Die Verwendung wasserunlöslicher filmbildender Polymerer gemäß der vorliegenden Erfindung steht in krassem Gegensatz zu der Aussage in der EP-PS 55 397, wonach dann, wenn man anstelle der dort beschriebenen Formulierungen mit wasserlöslichen Polymeren wasserunlösliche Polymere, z.B. "Methacrylate" verwendet, die Mykose verschlimmert wird. Mit Hilfe der erfindungsgemäßen Nagellacke, die nach dem Trocknen wasserunlöslich werdende filmbildende Polymere enthalten, läßt sich die Nagelmykose dagegen erfolgreich behandeln.

Die oberen Hornschichten haben bekanntlich u.a. die biologische Aufgabe, eindringende Fremdstoffe abzuwehren. Die erfindungsgemäßen Zubereitungen unterscheiden sich auch dadurch, und zwar grundsätzlich, von den bisher zur Nagelbehandlung empfohlenen Zubereitungen, daß sie solche Wirkstoffe enthalten, die von den oberen Hornschichten in einem beachtlichen Maße durchgelassen werden und so in der Tiefe eine lang anhaltende Wirkung ausüben. Die Hornpenetration in wirksamer Konzentration ist danach eine von der antimykotischen Eigenschaft abzutrennende Besonderheit der erfindungsgemäß verwendeten Pyridonverbindungen, die es erstmals erlaubt, Nagelmykosen auf einfache und effektive Weise zu behandeln.

Die Wirkung der erfindungsgemäß verwendeten Verbindungen wurde in Penetrationstests an exzidiert verhornter Haut und in klinischen Behandlungsversuchen an Patienten mit Onychomykosen nachgewiesen. Das Prüfverfahren auf Penetrationsvermögen an exzidiert Haut von Schweinen erlaubt es, Verbindungen auf ihr Penetrationsvermögen in wirksamer Konzentration gegenüber verhorntem Gewebe zu prüfen.

Die vorliegende Erfindung wird durch die folgenden Beispiele näher erläutert. Die prozentualen Mengenangaben sind auf das Gewicht bezogen. T bedeutet Gewichtsteile.

Beispiele 1 - 8 - Prüfung der Wirksamkeit

In den Tests auf das Penetrationsvermögen wurde zunächst die Oberfläche von geschorenen Hautstücken mit 0,3%igen Lösungen der Verbindungen 1 - 8 und ebenso mit 3 ähnlichen nicht beanspruchten Verbindungen, jeweils gelöst in einem Gemisch aus 1 ml Dimethylsulfoxyd und 9 ml Isopropanol, bei Raumtemperatur behandelt und nach 2 Stunden wieder abgewaschen. Sodann wurde der tiefste Bereich der Hornschicht freigelegt, indem die oberflächlichen Schichten durch 10 aufeinanderfolgende Klebstreifenabrisse entfernt wurden. Die nun freiliegende tiefe Hornschicht wurde mit virulenten Erregern von Nagelmykosen (Dermatophyten) inokuliert. Anhand des Grades der gefundenen Wachstumshemmung wurde auf die Höhe des Penetrationsvermögens geschlossen.

In der Tabelle 1 sind die Ergebnisse dieser Versuche vergleichend zu der Wirksamkeit der Pyridon-Verbindungen gegen den hochvirulenten Hautpilz *Trichophyton mentagrophytes* 109(100/25) im In-vitro-Reihenverdünnungstest und im Meerschweinchen-Trichophytie-Modell aufgeführt.

Obwohl bei der Prüfung auf antimycetische Wirksamkeit im Reihenverdünnungstest und auf antimykotische Wirkung im Meerschweinchen-Trichophytie-Modell an oberflächlichen Hornschichten die Verbindungen 1 - 8 ähnliche Ergebnisse wie die Vergleichsverbindungen 1 - 3 zeigen, ergibt sich aus der Wachstumshemmung in dem tiefsten Bereich der Hornschicht von Schweinehaut, daß die Verbindungen 1 - 8 ein wesentlich besseres Penetrationsvermögen aufweisen als die Vergleichsverbindungen 1 - 3.

Beispiele 9 und 10 - Wirksamkeitsprüfung mit Nagellacken

In weiteren Versuchen wurde die wesentlich stärker verhornte menschliche Haut nach dem oben beschriebenen Prüfverfahren mit 3%igen Nagellacken der Verbindungen 9 und 10 und ebenso mit einer ähnlichen nicht beanspruchten Verbindung 4 im Vergleich zu dem bereits früher erwähnten Sulbentin enthaltenden Nagellack 1 bzw. 2 Stunden bei Raumtemperatur behandelt.

Die Lackgrundlage der Beispiele 9 und 10 bzw. des Vergleichs 4 und 5 wurde durch Vermischen folgender Bestandteile hergestellt:

	Isopropylalkohol	34,4%
	Äthylacetat	34,5%
	2-Hydroxy-4-methoxybenzophenon	0,1%
5	Natriumdioctylsulfosuccinat	1,0%
	50%ige Lösung eines Mischpolymerisates aus Methylvinyläther und Maleinsäuremonobutylester in Isopropylalkohol	30,0%

10 Die in der Tabelle 2 aufgeführten Ergebnisse der Versuche mit Lackzubereitungen an der menschlichen Haut stehen in guter Übereinstimmung mit den Ergebnissen von den mit Wirkstofflösungen an Schweinehaut durchgeführten Untersuchungen. Während die Lacke, die die Verbindungen 9 und 10 enthalten, das Wachstum von Trichophyton mentagrophytes in der tiefen Hornschicht der menschlichen Haut nahezu vollständig bzw. vollständig hemmen, zeigen die die Vergleichsverbindung 4 enthaltenden

15 Lacke - ebenso wie der Sulbentin enthaltende Lack - nur ungenügende Hemmwirkung.

Beispiele 11 - 14

20 Einige erfindungsgemäße Verbindungen werden wie folgt zu Nagellacken (Beispiele 11 - 13 farblos, Beispiel 14 pigmentiert) verarbeitet. Die farblosen Nagellacke werden durch Lösen der verschiedenen Komponenten in den Lösemitteln hergestellt.

	11. Isopropylalkohol	57,5%
	Äthylacetat	33,0%
25	Polyvinylbutyral	3,8%
	Cellulosenitrat	3,1%
	Dibutylphthalat	0,6%
	1-Hydroxy-4-methyl-6-(2,4,4-trimethylpentyl)-2-pyridon	2,0%
30		
	12. Isopropylalkohol	27,0%
	Äthylacetat	27,0%
	50%ige Lösung eines Mischpolymerisates aus Methylvinyläther und Maleinsäuremonobutylester in Isopropylalkohol	34,0%
35	1-Hydroxy-4-methyl-6-cyclohexyl-2-pyridon	12,0%
	13. Äthanol	5,0%
40	Äthylacetat	68,5%
	Methylacetat	10,0%
	Polyvinylacetat (z.B. Mowilith® 30)	12,5%
	1-Hydroxy-4-methyl-6-cyclohexyl-2-pyridon	4,0%

45 14. Durch langsames Einrühren von 10 t eines organisch modifizierten Montmorillonits (z.B. Bentone 27 ®, 27 Kronos Titan GmbH, Leverkusen, Deutschland) in 80 t Toluol und anschließende Zugabe von 8 t Netzmittel (z.B. Anti-Terra-U ®, Byk-Mallinckrodt, Wesel, Deutschland) und 2 t Methanol wurde eine Thixotropierungspaste hergestellt. Weiter stellte man durch Lösen von 22 t Collodiumwolle, butanolfeucht (z.B. Typ E 510, Wolff Walsrode AG, Deutschland), und 8 t Toluolsulfonamidharz (z.B. Santolite MS 80 ®, Monsanto, Mülheim-Ruhr, Deutschland) in einer Mischung aus 3 t Dibutylphthalat, 20 t Äthylacetat, 10 t Butylacetat, 7 t Äthylalkohol und 30 t Toluol einen Klarlack her. Außerdem wurden in einer geeigneten Kugelmühle 40 t DC ROT No. 7 Calciumlack (z.B. Farbpigment C 19021, Sun Chemical Corporation, Pigments Division, Fort Lee, USA) und 60 t Dibutylphthalat zu einer Farbpaste mit einer

50 Teilchengröße unter 1 µm verarbeitet.

55 Zur Herstellung des pigmentierten Nagellackes wurden 12 t Thixotropierungspaste und 0,8 t Antiabsetzmittel (z.B. MPA 2000 X ®, Kronos Titan GmbH) in 83,7 t Klarlack dispergiert, wobei eine Temperatur von mindestens 38 °C erreicht werden soll. Anschließend wurde 1 t 1-Hydroxy-4-methyl-6-(2,4,4-trimethylpentyl)-2-pyridon in dem thixotropierten Klarlack gelöst und 2,5 t Farbpaste eingerührt. Der fertige Nagellack wurde durch ein 70-µm-Sieb filtriert.

60

Tabelle I

Beispiel	Formel I gemäß Patentanspruch 1				Wirkung gegen T. mentagrophytes		
	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	in vitro MHK (µg/ml)	in vivo Hemmung (2) in auf der Haut	in vitro Hemmung (2) in der Hornschicht
1	n-C ₇ H ₁₅	H	CH ₃	H	1,95	89,4	97,0
2	C ₆ H ₉ -CH- C ₂ H ₅	H	CH ₃	H	1,95	85,6	85,8
3	CH ₃ -C(CH ₃) ₂ -CH ₂ -CH ₂ - CH ₃	H	CH ₃	H	1,95	91,9	99,6
4	- 	H	CH ₃	H	1,95	88,0	98,0
5	-CH ₂ -CH ₂ - 	H	CH ₃	H	1,95	88,0	81,2
6	- 	H	CH ₃	H	1,95	88,0	79,9
7	-CH ₂ -  -CH ₃	H	CH ₃	CH ₃	1,95	88,8	80,0
8	-CH ₂ -CH ₂ - 	H	CH ₃	H	1,95	88,0	81,9
Vergleich							
1	-CH(CH ₃) ₂	H	CH ₃	H	1,95	75,0	35,7
2	-C ₁₁ H ₂₃	H	CH ₃	H	3,90	100,0	9,8
3	-(CH ₂) ₄ - 	H	CH ₃	H	3,90	88,0	24,2

* Minimale Hemmkonzentration (MHK) im Reihenverdünnungstest

** Prozentuale Hemmung an der Hautoberfläche im Meerschweinchen-Trichophytie-Modell (W. Dittmar, Mykosen 18 (8), 351 - 361 (1975))

*** Hornpenetration: Prozentuale Wachstums-Hemmung der in den tiefsten Teil der Hornschicht penetrierten Substanz

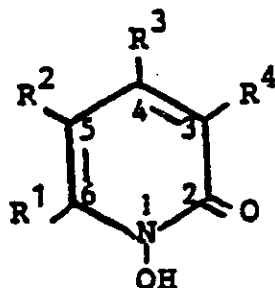
Tabelle 2

Beispiel	Formel I gemäß Patentanspruch 1	Wirkung gegen T. montagrophytes Hemmung (Z) in der tiefen Hornschicht		
		Schwein (0,3% Lösungen)		Mensch (3% Lacke)
		Einwirkungs- zeit* (min)		
		120	60	120
9	$ \begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}_3 - \text{C} - \text{CH}_2 - \text{CH} - \text{CH}_2 - \\ \quad \\ \text{CH}_3 \quad \text{CH}_3 \end{array} $	99,6	99,0	99,9
10		98,0	100,0	100,0
Vergleich				
4	-C ₁₁ H ₂₃	9,8	51,4	49,4
5	Leerlack	-	1,0	0,0
6	unbehandelt	0,0	0,0	0,0
7	Sulbentin enthaltender Nagellack	-	30,0	22,4

* Zeit zwischen Produktanwendung und Hautabstrippung

Patentansprüche

1. Antimykotisch wirksamer Nagellack, enthaltend
a) ein 1-Hydroxy-2-pyridon der allgemeinen Formel I

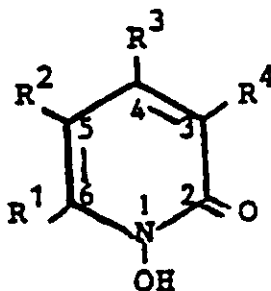


(I)

- in der R¹ einen gesättigten Kohlenwasserstoffrest mit 6–9 Kohlenstoffatomen, einer der Reste R² und R⁴ ein Wasserstoffatom und der andere Wasserstoff, Methyl oder Ethyl und R³ einen Alkylrest mit 1 oder 2 C-Atomen bedeutet, in freier oder in Salz-Form als antimykotisch wirksamen Stoff,
b) einen wasserunlöslichen Filmbildner,
c) ein physiologisch unbedenkliches Lösemittel, sowie gegebenenfalls
d) in Kosmetika gebräuchliche Zusätze.
2. Nagellack gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff in den Positionen R² und R⁴ Wasserstoff enthält.
3. Nagellack gemäß Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff in der Position R¹ einen cyclischen Rest enthält.
4. Nagellack gemäß Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß R¹ vorzugsweise ein Cyclohexylrest ist.
5. Nagellack gemäß Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff in der Position R¹ einen Octylrest, insbesondere der Formel $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ enthält.
6. Nagellack gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff in einer Menge von 2 bis 80, vorzugsweise von 10 bis 60 und insbesondere von 20 bis 40 Gew.-%, bezogen auf die Menge der nicht-flüchtigen Bestandteile enthalten ist.
7. Nagellack gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß er den Wirkstoff in einer Menge von 0,5 bis 20, vorzugsweise von 2 bis 15 Gew.-%, bezogen auf die Menge der flüchtigen und der nicht-flüchtigen Bestandteile, enthält.
8. Verfahren zur Herstellung eines Nagellacks mit einem Gehalt an einem wasserunlöslichen Filmbildner und einem antimykotisch wirksamen Stoff gemäß den Ansprüchen 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß man einen wasserunlöslichen Filmbildner mit einem antimykotisch wirksamen Stoff der Formel I (wie in Anspruch 1 definiert) sowie ggf. mit anderen für die Herstellung von Nagellack üblichen Komponenten vermischt.
9. Verwendung einer oder mehrerer Verbindungen der Formel I, wie in Anspruch 1 definiert, als Zusatzmittel in Nagellack(en).

Claims

1. An antimycotic nail varnish containing
a) a 1-hydroxy-2-pyridone of the formula I



(I)

in which R¹ is a saturated hydrocarbon radical having 6–9 carbon atoms, one of the radicals R² and R⁴ is a hydrogen atom and the other is hydrogen, methyl or ethyl and

R³ is an alkyl radical having one or two carbon atoms, in the free form or in salt form, as the anti-mycotic substance,

- b) a water-insoluble film-forming agent,
- c) a physiologically acceptable solvent, and if appropriate
- d) additives customary in cosmetics.

2. A nail varnish as claimed in claim 1, wherein the active compound contains hydrogen in the positions R² and R⁴.

3. A nail varnish as claimed in claim 1 or 2, wherein the active compound contains a cyclic radical in the position R¹.

4. A nail varnish as claimed in claim 3, wherein R¹ is preferably a cyclohexyl radical.

5. A nail varnish as claimed in claim 1 or 2, wherein the active compound contains an octyl radical, in particular of the formula $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)_3$, in the position R¹.

6. A nail varnish as claimed in one or more of claims 1 to 5, which contains the active compound in an amount of 2 to 80, preferably 10 to 60 and in particular 20 to 40% by weight, based on the amount of non-volatile constituents.

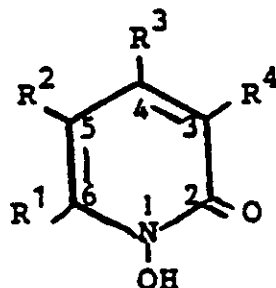
7. A nail varnish as claimed in one or more of claims 1 to 6, which contains the active compound in an amount of 0.5 to 20, preferably 2 to 15% by weight, based on the amount of volatile and non-volatile constituents.

8. A process for the preparation of a nail varnish containing a water-insoluble film-forming agent and an antimycotic substance, as claimed in claims 1 to 7, which comprises mixing a water-insoluble film-forming agents with an antimycotic substance of the formula I (as defined in claim 1) and if appropriate with other components customary for the preparation of nail varnish.

9. The use of one or more compounds of the formula I as defined in claim 1 as an additive in a nail varnish.

Revendications

1. L'objet de l'invention est un vernis à ongles à action antimycosique, contenant
- a) une 1-hydroxy-2-pyridone de formule générale I



(I)

dans laquelle R¹ représente un reste hydrocarboné saturé ayant de 6 à 9 atomes de carbone, l'un des restes R² et R⁴ représente un atome d'hydrogène et l'autre représente un atome d'hydrogène ou le groupe méthyle ou éthyle, et

R³ représente un reste alkyle ayant 1 ou 2 atomes de carbone, sous forme libre ou sous forme de sel, en tant que substance à action antimycosique,

- b) un agent filmogène insoluble dans l'eau,
- c) un solvant physiologiquement acceptable, ainsi qu'éventuellement
- d) des additifs utilisés habituellement dans des cosmétiques.

2. Vernis à ongles selon la revendication 1, caractérisé en ce que la substance active contient un atome d'hydrogène en positions R² et R⁴.

3. Vernis à ongles selon la revendication 1 ou 2, caractérisé en ce que la substance active contient un reste cyclique en position R¹.

4. Vernis à ongles selon la revendication 3, caractérisé en ce que R¹ est de préférence un reste cyclohexyle.

5. Vernis à ongles selon la revendication 1 ou 2, caractérisé en ce que la substance active contient en position R¹ un reste octyle, en particulier de formule $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)_3$.

6. Vernis à ongles selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, caractérisé en ce que la substance active est contenue en une quantité allant de 2 à 80, de préférence de 10 à 60 et en particulier de 20 à 40% en poids, par rapport à la quantité des composants non volatils.

7. Vernis à ongles selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, caractérisé en ce qu'il contient la substance active en une quantité allant de 0,5 à 20, de préférence de 2 à 15% en poids, par rapport à la quantité des composants volatils et des composants non volatils.

8. Procédé pour la préparation d'un vernis à ongles ayant une teneur en un agent filmogène insoluble dans l'eau et en une substance à action antimycosique selon les revendications 1 à 7, caractérisé en ce que l'on mélange un agent filmogène insoluble dans l'eau avec une substance active antimycosique de formule I (telle que définie dans la revendication 1) ainsi qu'éventuellement avec d'autres composants usuels pour la préparation de vernis à ongles.

9. Utilisation d'un ou de plusieurs composés de formule I, telle que définie dans la revendication 1, en tant qu'additifs dans un ou des vernis à ongles.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

REGISTER ENTRY FOR EP0226984 ✓

European Application No EP86117377.1 filing date 13.12.1986 ✓

Application in German

Priority claimed:

19.12.1985 in Federal Republic of Germany - doc: 3544983

Designated States BE CH DE ES FR GB GR IT LI LU NL SE AT

Title ANTIMYCOTIC NAIL VARNISH

Applicant/Proprietor

HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT, Postfach 80 03 20, D-6230 Frankfurt am Main
80, Federal Republic of Germany [ADP No. 50332584001]

Inventors

DR. MANFRED BOHN, Schweriner Weg 10, D-6238 Hofheim am Taunus, Federal
Republic of Germany [ADP No. 54902473001]

DR. WALTER DITTMAR, Uhlandstrasse 10, D-6238 Hofheim am Taunus, Federal
Republic of Germany [ADP No. 54902481001]

DR. HEINZ GEORG PEIL, Homburger Strasse 52, D-6350 Bad Nauheim, Federal
Republic of Germany [ADP No. 54902499001]

DR. EBERHARD FUTTERER, Im Stückes 50, D-6233 Kelkheim (Taunus), Federal
Republic of Germany [ADP No. 54902507001]

DR. KARL KRAEMER, Im Buchenhain 37, D-6070 Langen, Federal Republic of
Germany [ADP No. 54902515001]

Classified to

A5B
A61K

Address for Service

HOECHST UK LIMITED, Hoechst House, Salisbury Road, Hounslow, Middlesex,
United Kingdom [ADP No. 00500322001]

Publication No EP0226984 dated 01.07.1987 and granted by EPO 06.06.1990.

Publication in German

Examination requested 13.12.1986

Patent Granted with effect from 06.06.1990 (Section 25(1)) with title
ANTIMYCOTIC NAIL VARNISH.. Translation filed 13.08.1990

08.05.1990 File raised.

Entry Type 10.1 Staff ID. JM1 Auth ID. AA

17.08.1990 HOECHST UK LIMITED, Hoechst House, Salisbury Road, Hounslow,
Middlesex, United Kingdom [ADP No. 00500322001]

registered as address for service

Entry Type 8.11 Staff ID. SLP1 Auth ID. AA

REGISTER ENTRY FOR EP0226984 (Cont.)

TIMED: 06/07/92 13:30:35

PAGE: 2

**** END OF REGISTER ENTRY ****

OA80-01
EP

OPTICS - PATENTS

06/07/92 13:31:06
PAGE: 1

RENEWAL DETAILS

PUBLICATION NUMBER EP0226984 ✓

PROPRIETOR(S)

HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT, ✓ Postfach 80 03 20, W-6230 Frankfurt am
Main 80, Federal Republic of Germany

DATE FILED 13.12.1986 ✓

DATE GRANTED 06.06.1990 ✓

DATE NEXT RENEWAL DUE 13.12.1992

DATE NOT IN FORCE

DATE OF LAST RENEWAL 21.11.1991

YEAR OF LAST RENEWAL 06

STATUS PATENT IN FORCE ✓

GREAT BRITAIN)
ENGLAND)
LONDON)

IN THE MATTER OF an Application
for a Hong Kong Registration
Patent

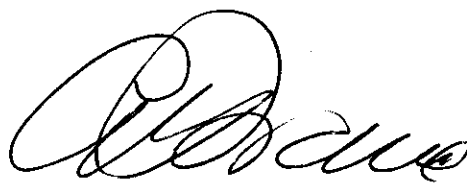
I, Stephen DRANE, B.Sc., Ph.D., B.D.Ü.,
do hereby certify:

THAT I am a Technical Translator to Randall Woolcott Services
plc of Europa House, Marsham Way, Gerrards Cross,
Buckinghamshire, England and known as such to the undersigned
Notary Public;

THAT I have a competent knowledge of the German and English
languages;

AND THAT the attached document is a true and correct translation
of the European Patent in the name of
HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT
granted under No. 0,226,984 ✓

Signed by STEPHEN DRANE)
This 22nd day of July)
1992)



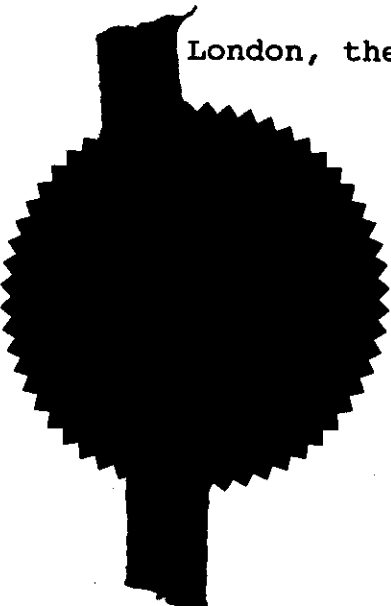
STEPHEN DRANE

I hereby certify the authenticity of the above signature of
STEPHEN DRANE whose identity I attest

London, the 22nd day of July 1992



NOTARY PUBLIC OF LONDON ENGLAND



19 European Patent Office
European Patent Office
European Patent Office

11 Publication No.: 0 226 984
B1

12 EUROPEAN PATENT SPECIFICATION

45 Date of publication of the
patent specification:
06.06.90

51 Int. Cl.⁵: A61K 7/043

21 Application No.: 86117377.1

22 Filing date: 13.12.86

54 Antimycotic nail varnish.

30 Priority: 19.12.85 DE 3544983

73 Patent proprietor:
HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT
P.O. Box 80 03 20,
D-6230 Frankfurt am Main 80(DE)

43 Date of publication of the
application:
01.07.87 Patent Journal 87/27

45 Publication of the notice
of the patent grant:
06.06.90 Patent Journal 90/23

72 Inventor: Dr. Manfred Bohn,
Schweriner Weg 10,
D-6238 Hofheim am Taunus(DE)
Inventor: Dr. Walter Dittmar,
Uhlandstrasse 10,
D-6238 Hofheim am Taunus(DE)
Inventor: Dr. Heinz Georg Pell,
Homburger Strasse 52,
D-6350 Bad Nauheim(DE)
Inventor: Dr. Eberhard Futterer,
Im Stückes 50,
D-6233 Kelkheim (Taunus)(DE)
Inventor: Dr. Karl Kraemer,
Im Buchenheim 37,
D-6070 Langen(DE)

84 Designated contracting States:
AT BE CH DE ES FR GB GR IT LI LU NL SE

56 Cited documents:
EP-A-0 055 397
EP-A-0 140 325
DE-A-3 140 854
US-A-4 185 106
US-A-4 250 164

CHEMICAL ABSTRACTS, volume 92, No.6, February 1980
page 331, Abstract No.47183b, Columbus, Ohio, US;
W. DITTMAR et al.: "Ciciopirox - substance with aspects
for mycology and cosmetics"

Note: Within nine months from the publication of the notice of the grant of the European patent in the European Patent Journal, any person may lodge opposition to the granted European patent at the European Patent Office. The opposition shall be filed in writing and the grounds thereof shall be stated. It shall be deemed to have been filed only when the opposition fee has been paid.
(Art. 99 (1) of the European Patent Convention).

ACTORUM AG

EP 0226 984 B1

Description

Fungal diseases of the nails (onychomycoses) are persistent disease forms which it has as yet not been possible to treat satisfactorily. The term onychomycoses summarizes various types of nail mycoses, of which those
5 caused by dermatophytes are most difficult to treat, whilst those nail mycoses caused by yeast fungi have hitherto been the most likely to be successfully treated.

The problem with onychomycoses caused by dermatophytes
10 is also that they make a considerable contribution to the spread of infectious fungi. Various avenues have so far been explored to treat them, but without impressive success.

One treatment method, the systemic method, consisted of
15 oral administration of fungus-inhibiting agents. This required long-term treatment, which experience shows can lead to intoxication.

Another method consists in removing the nails surgically or by the action of chemicals and hoping that healthy
20 unaffected nails subsequently grow. This method is of course very aggressive and also gives no guarantee that the nails subsequently grow in the natural form; rather, the nails which subsequently grow are frequently misshapen.

A third but gentler method consists in treating the nails
25 locally with specific antimycotic substances. The most diverse treatment methods have been attempted here. Thus, in a combined treatment, the nails have first been treated with solutions of the antimycotic substances and
30 in each case cream dressings have been applied at night. This treatment method is also of course very unpleasant and mentally disturbing to the patient. On the one hand, it is necessary to treat the nails with solutions several times a day. On the other hand, they must be covered with

dressings, especially at night. Furthermore, continuous filing of the diseased nails is necessary, which is both tiresome and also contributes to spreading of the pathogens. This all means that the treatment, which usually
5 lasts many months, is frequently not endured by the patient, but rather discourages the patient and makes him negligent, so that the therapy is unsuccessful. The success of the treatment with this method is furthermore impaired by the fact that the solutions and creams are
10 usually water-miscible or hydrophilic and can therefore be removed again from the nail surface or dissolved out of the nail during washing, bathing and showering, and consequently must be subsequently applied again.

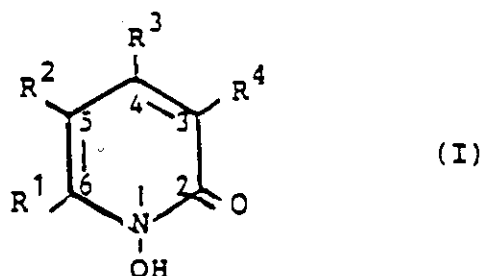
Great hopes have therefore been placed in a completely
15 different method, that is to say in treatment with a nail varnish which contains the antimycotic substance sulbentine, a thiadiazine compound. Although this method has already been practiced for about twenty years, it has not found general acceptance in therapy, since almost
20 exclusively milder nail mycoses can be combated with these nail varnishes. This formulation probably also failed to achieve satisfactory success due to a lack of sufficient bioavailability of the active compound from the solid system present after the varnish dries.

25 Many cases, in particular the more severe, have therefore continued to be treated with the surgical or chemical methods described above or with the combined solution and cream therapy.

It has now been found that nail mycoses can be treated
30 with impressive success or the attack can be prevented if the nail varnish according to the invention is applied to the nails, in particular to the diseased nails.

The invention relates to an antimycotic nail varnish containing

- a) a 1-hydroxy-2-pyridone of the formula I



in which R¹ is a saturated hydrocarbon radical having 6-9 carbon atoms,
one of the radicals R² and R⁴ is a hydrogen atom and the other is hydrogen, methyl or ethyl and
5 R³ is an alkyl radical having one or two carbon atoms, in the free form or in salt form, as the antimycotic substance,

- b) a water-insoluble film-forming agent,
c) a physiologically acceptable solvent, and if
10 appropriate
d) additives customary in cosmetics.

The term "saturated" here designates those radicals which contain no aliphatic multiple bonds, that is to say no ethylenic or acetylenic bonds.

15 A radical cure can be achieved in the treatment of nail mycoses with the nail varnish according to the invention, the nail usually subsequently growing without deformation. In view of the previous poor experiences of therapy, this is an extremely important finding.

20 The nail varnish according to the invention is also suitable for prophylactic use against nail mycoses, a sufficiently high depot of active compound in the nail being achieved, so that in the event of fungal contamination, a nail disease caused by fungi cannot
25 break out.

The content of active compound in the nail varnish according to the invention depends on the structure of each active compound and hence on the release thereof from the film of varnish, its penetration properties in the nail and its antimicrobial properties.

The nail varnish according to the invention, that is to say the use form containing solvents, in general contains the active compound in an amount of 0.5 to 20, preferably 2 to 15, percent by weight. The minimum content of active compound in the medicinal nail varnishes, that is to say those for treatment, is usually 4 percent by weight; the nail varnishes used for prophylaxis usually contain less than 4 and advantageously at least 1 percent by weight of active compound. The nail varnishes according to the invention in general contain the active compound in an amount of 2 to 80, preferably 10 to 60 and in particular 20 to 40 percent by weight, in each case based on the amount of non-volatile constituents, that is to say the sum of film-forming agents, any pigments and plasticizers present and other non-volatile additives as well as the active compound.

In the formula I, the hydrocarbon radical R^1 is an alkyl or cyclohexyl radical which can also be bonded to the pyridone ring by a methylene or ethylene group or can contain an endomethylene group. R^1 can also represent or contain an aromatic radical, but this is preferably bonded to the pyridone radical by at least one aliphatic carbon atom.

Examples which may be mentioned of suitable active compounds are 1-hydroxy-4-methyl-6-n-hexyl, -6-iso-hexyl, -6-n-heptyl- or -6-iso-heptyl-2-pyridone, 1-hydroxy-4-methyl-6-octyl- or -6-iso-octyl-2-pyridone, in particular as 1-hydroxy-4-methyl-6-(2,4,4-trimethylpentyl)-2-pyridone, 1-hydroxy-4-methyl-6-cyclohexyl-2-pyridone, 1-

hydroxy-4-methyl-6-cyclohexylmethyl- or -6-cyclohexyl-ethyl-2-pyridone, it being possible for the cyclohexyl radical in each case to carry a further methyl radical, 1-hydroxy-4-methyl-6-(2-bicyclo[2,2,1]heptyl)-2-pyridone, 5 1-hydroxy-3,4-dimethyl-6-benzyl- or -6-dimethylbenzyl-2-pyridone and 1-hydroxy-4-methyl-6-(β -phenyl-ethyl)-2-pyridone.

10 The nail varnishes according to the invention also contain, as necessary constituents and in addition to the active compound dissolved in a solvent or solvent mixture, one or more film-forming agents which form a water-soluble film on the nail after the formulation has dried.

15 Examples of suitable film-forming agents are substances based on cellulose nitrate or physiologically acceptable polymers, such as are customary, for example, in cosmetics, preferably as a mixture with cellulose nitrate. Examples which may be mentioned are polyvinyl acetate and partially hydrolyzed polyvinyl acetate, copolymers of vinyl acetate on the one hand and acrylic acid or crotonic acid or maleic acid monoalkyl esters on the other 20 hand, ternary copolymers of vinyl acetate on the one hand and crotonic acid and vinyl neodecanoate, or crotonic acid and vinyl propionate on the other hand, copolymers of methyl vinyl ether and maleic acid monoalkyl esters, 25 in particular as maleic acid monobutyl ester, copolymers of fatty acid vinyl esters and acrylic acid or methacrylic acid, copolymers of N-vinyl pyrrolidone, methacrylic acid and methacrylic acid alkyl esters, copolymers of acrylic acid and methacrylic acid or acrylic acid alkyl esters or methacrylic acid alkyl esters, polyvinyl acetals and polyvinyl butyrals, alkyl-substituted poly-N-vinylpyrrolidones, alkyl esters of copolymers of olefins and maleic anhydride and reaction products of colophony with acrylic acid. The alkyl radicals in the 30 esters are usually shortchain and usually have not more than 4 carbon atoms.

Possible physiologically acceptable solvents are substances such as the hydrocarbons, halogenated hydrocarbons, alcohols, ethers, ketones and esters customary in cosmetics, in particular acetic acid esters of monohydric alcohols, such as ethyl and butyl acetate, if appropriate mixed with aromatic hydrocarbons, such as toluene, and/or alcohols, such as ethanol or isopropanol.

As is known, the combination of the solvents is of decisive importance for the drying time, brushability and other important properties of the varnish or varnish film. The solvent system preferably consists of an optimum mixture of low-boiling constituents (= solvents with a boiling point up to 100°C) and medium-boiling constituents (= solvents with a boiling point up to 150°C), if appropriate with a small amount of high-boiling constituents (= solvents with a boiling point up to 200°C).

The nail varnishes according to the invention can furthermore contain the additives customary in cosmetics, such as plasticizers based on phthalate or camphor, dyestuffs or colored pigments, nacreous agents, sedimentation retarders, sulfonamide resins, silicates, aroma substances, wetting agents, such as sodium dioctyl sulfosuccinate, lanolin derivatives, light stabilizers, such as 2-hydroxy-4-methoxybenzophenone, antibacterial substances and substances with a keratolytic and/or keratoplastic action, such as ammonium sulfite, esters and salts of thioglycolic acid, urea, allantoin, enzymes and salicylic acid.

Colored or pigmented nail varnishes have the advantage, for example, that the formulation according to the invention can be adapted to suit the cosmetic sense of the patient.

The nail varnish is prepared in the customary manner by bringing the individual components together and - if necessary - subjecting them to further processing suitable for the particular formulation.

5 The nail varnishes according to the invention also differ in principle from the antimycotic agents known from European Patent 55,397, which contain azole derivatives, in particular imidazole derivatives and triazole derivatives, as active compounds. These antimycotic agents are
10 said to be applied as a water-soluble film, have a depot action and permit short-term therapy. They are also said to be suitable for the treatment of nail mycoses and to be used both in solutions and in sprays which form a water-soluble film after drying. The use of such water-
15 soluble binders has the effect of course that the agent applied is removed to a greater or lesser degree each time the nails are washed.

The use of water-insoluble film-forming polymers according to the present invention is in stark contrast
20 to the information in European Patent 55,397, according to which, if water-soluble polymers, for example "methacrylates", are used instead of the formulations containing water-soluble polymers described therein, the mycosis is worsened. In contrast, nail mycosis can be
25 successfully treated with the aid of the nail varnishes according to the invention which contain film-forming polymers which become water-insoluble after drying.

As is known, the upper horny layers have the biological task, inter alia, of warding off penetrating foreign
30 substances. The formulations according to the invention also differ, and do so in a fundamental manner, from the formulations previously recommended for nail treatment in that they contain those active compounds which are admitted to a considerable degree by the upper horny
35 layers and thus exert a long-lasting action in the deeper

layers. Penetration of the horny layers in an effective concentration is accordingly a peculiarity of the pyridone compounds used according to the invention which is to be separated from the antimycotic property and which, for the first time, allows nail mycoses to be treated in a simple and effective manner.

The action of the compounds used according to the invention has been demonstrated in penetration tests on excised horny skin and in clinical treatment trials on patients with onychomycoses. The test method for penetration capacity on excised skin from pigs enables testing of the capacity of an effective concentration of compounds to penetrate horny tissue.

The present invention is illustrated in more detail by the following examples. The percentage amounts given are based on the weight. P denotes parts by weight.

Examples 1 - 8 - Testing of the efficacy

In the tests for the penetration capacity, the surface of shaved pieces of skin was first treated with 0.3% strength solutions of the compounds 1 - 8 and likewise with three similar compounds not claimed, in each case dissolved in a mixture of 1 ml of dimethyl sulfoxide and 9 ml of isopropanol, at room temperature and was washed again after 2 hours. The lowest region of the horny layer was then exposed by removing the superficial layers by peeling off with adhesive strips ten times in succession. The deep-lying horny layer now exposed was inoculated with virulent pathogens of nail mycoses (dermatophytes). Conclusions as to the level of the penetration capacity were drawn on the basis of the degree of growth inhibition found.

The results of these experiments are shown in Table 1 in comparison with the efficacy of the pyridone compounds

against the highly virulent skin fungus *Trichophyton mentagrophytes* 109 (100/25) in the in vitro series dilution test and in the guinea pig trichophytosis model.

5 Although the compounds 1 - 8 showed similar results to comparison compounds 1 - 3 in the testing for antimycetic efficacy in the series dilution test and for antimycotic action in the guinea pig trichophytosis model on superficial horny layers, the growth inhibition in the lowest region of the horny layer of pig skin shows that
10 compounds 1 - 8 have a considerably better penetration capacity than comparison compounds 1 - 3.

Examples 9 and 10 - Testing of the efficacy with nail varnishes

15 In further experiments, the substantially thicker horny human skin was treated by the test method described above at room temperature for 1 or 2 hours with 3% strength nail varnishes of compounds 9 and 10 and likewise with a similar compound 4, which is not claimed, in comparison with the abovementioned nail varnish containing sulben-
20 tine. The varnish base of examples 9 and 10 and of comparison 4 and 5 was prepared by mixing the following constituents:

	Isopropyl alcohol	34.4 %
	Ethyl acetate	34.5 %
25	2-Hydroxy-4-methoxybenzophenone	0.1 %
	Sodium dioctyl sulfosuccinate	1.0 %
	50% strength solution of a copolymer of methyl vinyl ether and monobutyl maleate in isopropyl alcohol	30.0 %

30 The results of the experiments with varnish formulations on human skin shown in Table 2 are in good agreement with the results of the studies carried out with active compound solutions on pig skin. Whilst the varnishes

which contain compounds 9 and 10 almost completely or completely inhibit the growth of Trichophyton mentagrophytes in the deep-lying horny layer of human skin, the varnishes containing comparison compound 4 - like the
5 varnish containing sulbentine - have only an inadequate inhibiting effect.

Examples 11 - 14

Some compounds according to the invention are processed to give nail varnishes as follows (examples 11 - 13 colorless, example 14 pigmented). The colorless nail
10 varnishes are prepared by dissolving the various components in the solvents.

	11. Isopropyl alcohol	57.5 %
	Ethyl acetate	33.0 %
15	Polyvinyl butyral	3.8 %
	Cellulose nitrate	3.1 %
	Dibutyl phthalate	0.6 %
	1-Hydroxy-4-methyl-6-(2,4,4-trimethylpentyl)- 2-pyridone	2.0 %
20	12. Isopropyl alcohol	27.0 %
	Ethyl acetate	27.0 %
	50% solution of a copolymer of methyl vinyl ether and monobutyl maleate in isopropyl alcohol	34.0 %
25	1-Hydroxy-4-methyl-6-cyclohexyl-2-pyridone	12.0 %
	13. Ethanol	5.0 %
	Ethyl acetate	68.5 %
	Methyl acetate	10.0 %
	Polyvinyl acetate (for example Mowilith® 30)	12.5 %
30	1-Hydroxy-4-methyl-6-cyclohexyl-2-pyridone	4.0 %

14. A thixotropic paste was prepared by slowly stirring
10 p of an organically modified montmorillonite (for

example Bentone 27°, Kronos Titan GmbH, Leverkusen, Germany) into 80 p of toluene and subsequently adding 8 p of wetting agent (for example Anti-Terra-U°, Byk-Mallinckrodt, Wesel, Germany) and 2 p of methanol. A
5 clear varnish was also prepared by dissolving 22 p of butanol-moist collodion cotton (for example type E 510, Wolff Walsrode AG, Germany) and 8 p of toluene sulfonamide resin (for example Santolite MS 80°, Monsanto, Mülheim-Ruhr, Germany) in a mixture of 3 p of dibutyl
10 phthalate, 20 p of ethyl acetate, 10 p of butyl acetate, 7 p of ethyl alcohol and 30 p of toluene. 40 p of DC ROT No. 7 calcium varnish (for example color pigment C 19021, Sun Chemical Corporation, Pigments Division, Fort Lee, USA) and 60 p of dibutyl phthalate were also processed to
15 give a color paste with a particle size of less than 1 μm .

To prepare the pigmented nail varnish, 12 p of thixotropic paste and 0.8 p of anti-settling agent (for example MPA 2000 x °, Kronos Titan GmbH) were dispersed in 83.7 p
20 of clear varnish, during which operation a temperature of at least 38°C was to be reached. 1 p of 1-hydroxy-4-methyl-6-(2,4,4-trimethylpentyl)-2-pyridone was then dissolved in the thixotropic clear varnish and 2.5 p of color paste was stirred in. The finished nail varnish was
25 filtered through a 70 μm sieve.

Table 1

Example	formula I according to patent claim 1 R ¹ R ² R ³ R ⁴	Action against <i>I. mentagrophytes</i>	
		in vitro MIC (µg/ml)	in vivo inhibition (%) on skin inhibition (%) in the horny layer
1	$n-C_{15}H_{31}$	1,95	89,4 97,0
2	$C_6H_5-CH_2-$ C_2H_5	1,95	85,6 85,8
3	$CH_3-C(CH_3)_2-CH_2-CH_2-CH_2-$ CH_3	1,95	91,9 99,6
4	$-C_6H_5$	1,95	88,0 98,0
5	$-CH_2-CH_2-C_6H_5$	1,95	88,0 81,2
6	$-C_6H_5$	1,95	88,0 79,9
7	$-CH_2-C_6H_4-CH_3$ CH_3	1,95	88,8 80,0
8	$-CH_2-CH_2-C_6H_5$	1,95	88,0 81,9
Comparison			
1	$-CH(CH_3)_2$	1,95	75,0 35,7
2	$-C_11H_{23}$	3,90	100,0 9,8
3	$-(CH_2)_4-C_6H_5$	3,90	88,0 24,2

* Minimum inhibitory concentration (MIC) in the series dilution test
 ** Percentage inhibition on the skin surface in the guinea pig *Trichophytosis* model (W. Dittmar, Mykosen 18 (8), 351-361 (1975))
 *** Horny layer penetration: percentage growth inhibition by the substance which has penetrated into the lowest part of the horny layer.

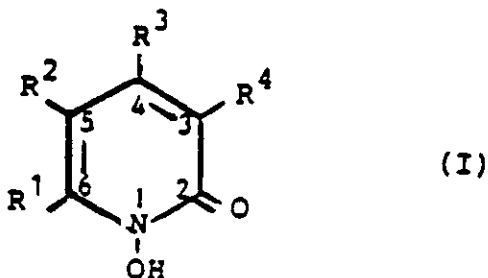
Table 2

Example	Formula I according to patent claim 1				Action against <i>I. mentagrophytes</i>		
	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Inhibition (%) in the deep horny layer		
					Pig (0.3% strength solutions)	Humans (3% strength varnishes)	
					Action time* 120 60 120		
9	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}_3 - \text{C} - \text{CH}_2 - \text{CH} - \text{CH}_2 - \\ \quad \\ \text{CH}_3 \quad \text{CH}_3 \end{array}$	M	CH ₃	M	99.6	99.0	99.9
10		M	CH ₃	M	98.0	100.0	100.0
Comparison							
4	-C ₁₀ H ₂₁	M	CH ₃	M	9.8	51.4	49.4
5	blank varnish				-	1.0	0.0
6	untreated				0.0	0.0	0.0
7	nail varnish containing sulbentine				-	30.0	22.4

* Time between application of the product and stripping of the skin

Patent claims

1. An antimycotic nail varnish containing
 - a) a 1-hydroxy-2-pyridone of the formula I



in which R^1 is a saturated hydrocarbon radical having 6-9 carbon atoms, one of the radicals R^2 and R^4 is a hydrogen atom and the other is hydrogen, methyl or ethyl and R^3 is an alkyl radical having one or two carbon atoms, in the free form or in salt form, as the antimycotic substance,

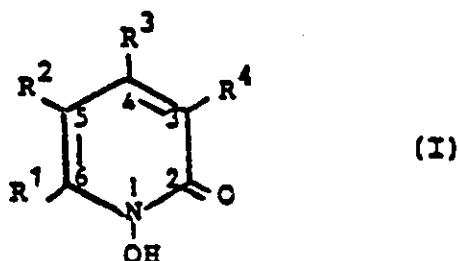
- b) a water-insoluble film-forming agent,
 - c) a physiologically acceptable solvent, and if appropriate
 - d) additives customary in cosmetics.
2. A nail varnish as claimed in claim 1, wherein the active compound contains hydrogen in the positions R^2 and R^4 .
3. A nail varnish as claimed in claim 1 or 2, wherein the active compound contains a cyclic radical in the position R^1 .
4. A nail varnish as claimed in claim 3, wherein R^1 is preferably a cyclohexyl radical.
5. A nail varnish as claimed in claim 1 or 2, wherein the active compound contains an octyl radical, in particular of the formula $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)_3$, in the position R^1 .

6. A nail varnish as claimed in one or more of claims 1 to 5, which contains the active compound in an amount of 2 to 80, preferably 10 to 60 and in particular 20 to 40 % by weight, based on the amount of non-volatile constituents.
7. A nail varnish as claimed in one or more of claims 1 to 6, which contains the active compound in an amount of 0.5 to 20, preferably 2 to 15 % by weight, based on the amount of volatile and non-volatile constituents.
8. A process for the preparation of a nail varnish containing a water-insoluble film-forming agent and an antimycotic substance, as claimed in claims 1 to 7, which comprises mixing a water-insoluble film-forming agent with an antimycotic substance of the formula I (as defined in claim 1) and if appropriate with other components customary for the preparation of nail varnish.
9. The use of one or more compounds of the formula I as defined in claim 1 as an additive in a nail varnish.

AS PRINTED

Claims

1. An antimycotic nail varnish containing
a) a 1-hydroxy-2-pyridone of the formula I



in which R¹ is a saturated hydrocarbon radical having 6-9 carbon atoms, one of the radicals R² and R⁴ is a hydrogen atom and the other is hydrogen, methyl or ethyl and

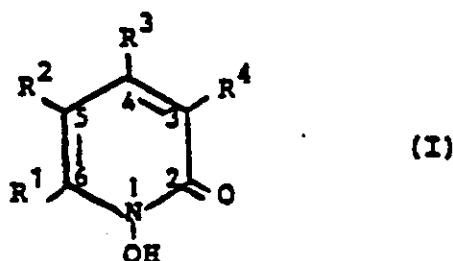
R³ is an alkyl radical having one or two carbon atoms, in the free form or in salt form, as the antimycotic substance,

- b) a water-insoluble film-forming agent,
- c) a physiologically acceptable solvent, and if appropriate
- d) additives customary in cosmetics.
2. A nail varnish as claimed in claim 1, wherein the active compound contains hydrogen in the positions R² and R⁴.
3. A nail varnish as claimed in claim 1 or 2, wherein the active compound contains a cyclic radical in the position R¹.
4. A nail varnish as claimed in claim 3, wherein R¹ is preferably a cyclohexyl radical.
5. A nail varnish as claimed in claim 1 or 2, wherein the active compound contains an octyl radical, in particular of the formula $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)_3$, in the position R¹.
6. A nail varnish as claimed in one or more of claims 1 to 5, which contains the active compound in an amount of 2 to 80, preferably 10 to 60 and in particular 20 to 40% by weight, based on the amount of non-volatile constituents.
7. A nail varnish as claimed in one or more of claims 1 to 6, which contains the active compound in an amount of 0.5 to 20, preferably 2 to 15% by weight, based on the amount of volatile and non-volatile constituents.
8. A process for the preparation of a nail varnish containing a water-insoluble film-forming agent and an antimycotic substance, as claimed in claims 1 to 7, which comprises mixing a water-insoluble film-forming agents with an antimycotic substance of the formula I (as defined in claim 1) and if appropriate with other components customary for the preparation of nail varnish.
9. The use of one or more compounds of the formula I as defined in claim 1 as an additive in a nail varnish.

AS PRINTED

Revendications

1. L'objet de l'invention est un vernis à ongles à action antimycosique, contenant
a) une 1-hydroxy-2-pyridone de formule générale I



dans laquelle R¹ représente un reste hydrocarboné saturé ayant de 6 à 9 atomes de carbone, l'un des restes R² et R⁴ représente un atome d'hydrogène et l'autre représente un atome d'hydrogène ou le groupe méthyle ou éthyle, et

R³ représente un reste alkyle ayant 1 ou 2 atomes de carbone, sous forme libre ou sous forme de sel, en tant que substance à action antimycosique,

- b) un agent filmogène insoluble dans l'eau,
 - c) un solvant physiologiquement acceptable, ainsi qu'éventuellement
 - d) des additifs utilisés habituellement dans des cosmétiques.
2. Vernis à ongles selon la revendication 1, caractérisé en ce que la substance active contient un atome d'hydrogène en positions R² et R⁴.
3. Vernis à ongles selon la revendication 1 ou 2, caractérisé en ce que la substance active contient un reste cyclique en position R¹.
4. Vernis à ongles selon la revendication 3, caractérisé en ce que R¹ est de préférence un reste cyclohexyle.
5. Vernis à ongles selon la revendication 1 ou 2, caractérisé en ce que la substance active contient en position R¹ un reste octyle, en particulier de formule $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)_3$.
6. Vernis à ongles selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, caractérisé en ce que la substance active est contenue en une quantité allant de 2 à 80, de préférence de 10 à 60 et en particulier de 20 à 40% en poids, par rapport à la quantité des composants non volatils.
7. Vernis à ongles selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, caractérisé en ce qu'il contient la substance active en une quantité allant de 0,5 à 20, de préférence de 2 à 15% en poids, par rapport à la quantité des composants volatils et des composants non volatils.
8. Procédé pour la préparation d'un vernis à ongles ayant une teneur en un agent filmogène insoluble dans l'eau et en une substance à action antimycosique selon les revendications 1 à 7, caractérisé en ce que l'on mélange un agent filmogène insoluble dans l'eau avec une substance active antimycosique de formule I (telle que définie dans la revendication 1) ainsi qu'éventuellement avec d'autres composants usuels pour la préparation de vernis à ongles.
9. Utilisation d'un ou de plusieurs composés de formule I, telle que définie dans la revendication 1, en tant qu'additifs dans un ou des vernis à ongles.