

РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ



(19) **BG**

ОПИСАНИЕ КЪМ ПАТЕНТ

ЗА

ИЗОБРЕТЕНИЕ

(11) **65953 B1**

(51) Int.Cl.

A 61 K 31/722 (2006.01)

A 61 Q 3/02 (2006.01)

A 61 P 31/10 (2006.01)

ПАТЕНТНО ВЕДОМСТВО

(21) Заявителски № 107493

(22) Заявено на 23.01.2003

(24) Начало на действие
на патента от: 18.07.2001

Приоритетни данни

(31) 10035991 (32) 24.07.2000 (33) DE

(41) Публикувана заявка в
бюлетин № 8 на 31.08.2004

(45) Отпечатано на 31.07.2010

(46) Публикувано в бюлетин № 7
на 31.07.2010

(56) Информационни източници:
WO2000/015202; EP 226984;
WO199/039680

(62) Разделена заявка от рег. №

(73) Патентоприетел(и):

**POLICHEM S. A., L-1526 LUXEMBOURG,
VAL FLEURI 50 (LU)**

(72) Изобретател(и):

**Federico Mailland
20121 Milano (IT)**

(74) Представител по индустриална
собственост:

**Костадин Неделчев Тахтаджиев,
1404 София, кв. "Гоце Делчев"
бл. 233, вх. 1**

(86) № и дата на РСТ заявка:

PCT/EP2001008311, 18.07.2001

(87) № и дата на РСТ публикация:

WO2002/007683, 31.01.2002

(54) СЪСТАВ НА ЛАК ЗА НОКТИ

(57) Съставът съдържа поне едно антимикотично средство и поне едно филмообразуващо средство, производно на хитозан, избрано от хидроксиалкилхитозани и карбоксиалкилхитозани. Изобретението се отнася и до използването на състава като лак за нокти и до използването на водоразтворимо филмообразуващо средство, избрано от хидроксиалкилхитозани и карбоксиалилхитозани, като добавка в лак за нокти.

11 претенции

BG 65953 B1

(54) СЪСТАВ НА ЛАК ЗА НОКТИ

Област на приложение

Настоящото изобретение се отнася до състав, съдържащ поне едно антимикотично средство и поне едно филмообразуващо средство, и неговото използване като лак за нокти. Настоящото изобретение допълнително е насочено към използването на водоразтворимо филмообразуващо средство като добавка в лак за нокти.

Предшестващо състояние на техниката

Микозата на нокътя и нокътните връзки (онихомикоза) е широко разпространено заболяване и може в много случаи да не бъде удовлетворително излекувана. Онихомикозата често се причинява от дерматофити, но може също да бъде причинена от дрожди и *Candida*. Тя включва дерматофитни инфекции на нокътната пластинка, а така също инфекции на ноктите от всякакви гъбички, включително дрожди или плесени. Най-честите причини за дерматофитни инфекции на ноктите са *Trichophyton rubrum*, *T. mentagrophytes* и *Epidermophyton floccosum*.

Развитието на онихомикозата се подпомага от нарушения в кръвообращението, хиперхидроза, носенето на гумени ръкавици или гумени подметки, увреждания при маникюр и чест контакт с вода и сапуни. Обичайно засегнатите професионални групи включват спортистите и хората, работещи в медицинската област.

Възможните начини на лечение на онихомикозата включват: системното лечение, при което антимикотичното средство се прилага перорално, хирургично или химично за лечение на засегнатите нокти, а така също локално лечение на ноктите, при което антимикотичното средство се прилага локално върху ноктите. Локалните лечения са били предпочитани пред другите начини, тъй като те не са агресивни, не притежават толкова много странични ефекти и действат локално върху ноктите.

Множество състави за локално приложение на активното средство са били предложени преди. Например, в WO 2000/015202 са разкрити продукти за локално приложение за нокти, които могат да бъдат използвани за лечението

на онихомикоза. Продуктът е свободен от вода и съдържа един или повече активни агенти, C_1 до C_4 -алкилов естер на млечната киселина, винената киселина или лимонената киселина като носител и евентуално физиологично приемливи спомагателни вещества. Предпочитаната форма за локално приложение са разтворите освен тинктури, емулсиите, гелове, кремове и паста са също възможни.

Друг начин за локално приложение, който напоследък е бил предложен, е да се включи антимикотичното средство в лак за нокти, който след това се прилага върху ноктите и нокътните връзки. В ранните състави възникнаха проблеми, че тежка онихомикоза не би могла да бъде лекувана ефективно, което вероятно се дължеше на недостатъчната биодостъпност на активното средство след изсъхването на лака и образуването на твърд състав.

Напоследък са били предложени лакове за нокти или лакови препарати за нокти, които се опитват да преодолеят горните проблеми. Например, WO 1999/039680 разкрива антифунгициден лак за нокти. Този лак е подходящ за лечението на онихомикоза и съдържа ефективни количества от циклопирокс и негови фармацевтично приемливи соли. Лакът се характеризира с водонеразтворим филмообразуващ полимер, който защитава третирания нокът чрез образуването на твърд, прозрачен и водоустойчив филм. Подобно, в EP-A-226984 е описан антимикотичен лак за нокти, съдържащ 1-хидрокси-2-пиридон, напр. циклопирокс оламин, в комбинация с водонеразтворимо филмообразуващо средство и физиологично приемлив разтворител и добавки, обичайни в козметиката.

Въпреки че тези обичайни лакове за нокти могат да бъдат подходящи в предотвратяването и лечението на микози на ноктите и нокътните връзки, те притежават някои дерматологични и естетични недостатъци. Например, когато лакът се прилага, той може да изгаря, по-специално, когато той се прилага върху околонокътното ложе. За отстраняване на лаковия препарат или лака, трябва да бъдат използвани органични разтворители, които могат да имат отрицателен ефект върху изложената съседна кожа. Следователно, тези лакове за нокти могат да не са подходящи за пациенти с чувствителна кожа. Нещо повече, лакът за нокти води до гладък, леп-

лив и лъскав филм, който може и да не е подходящ за всички пациенти с микоза. Поради тяхната гладка природа, търговските антимиотични лакове за нокти също проявяват тенденция да се разцепват лесно. В допълнение, традиционните формулировки на лакове за нокти, поради естеството на техните компоненти, са непроницаеми за влагата и въздуха. Това води до преграждане на лекарственото средство, което не е желателно при лечението на микози.

Следователно, целта на настоящото изобретение е да се предостави състав на лак за нокти, който преодолява гореотбелязаните недостатъци, който лесно може да бъде формулиран, получен и съхраняван, и осигурява добри антимиотични ефекти.

Техническа същност на изобретението

Тази цел на изобретението се постига със състав, съдържащ:

а) поне едно антимиотично средство и

б) поне едно водоразтворимо филмообразуващо средство.

Освен това, настоящото изобретение е насочено към използването на споменатия състав като лак за нокти.

Настоящото изобретение е насочено също към използването на водоразтворимо филмообразуващо средство като добавка в лак за нокти.

Съставът съгласно настоящото изобретение съдържа като компонент а) поне едно антимиотично средство. Антимиотичното средство може да бъде избрано от всяко известно антимиотично средство от синтетичен или природен произход. Активното средство може да бъде в свободна форма, т.е. като свободна киселина или основа, или във формата на неговите соли. Примерите включват:

- 1-хидрокси-2-пиридонови съединения и техните соли, напр. циклопирокс, рилопирокс, пироктон, циклопирокс оламин и 1-хидрокси-2-пиридоновите съединения, разкрити в US 4 957 730;

- имидазолови производни и техните соли, напр. Клотримазол, Еконазол, Изоконазол, Кетоконазол, Миконазол, Тиокконазол, Бифоназол, Фентиконазол и Оксиконазол;

- полиенови производни и техните соли, напр. Нистатин, Натамицин и Амфотерицин;

- алиламинови производни и техните соли, напр. Нафтифин и Тербинафин;

- триазолови производни и техните соли, напр. Флуконазол, Итраконазол, Терконазол и Вориконазол;

- морфолинови производни и техните соли, напр. Аморолфин и морфолини, разкрити в US 5 120 530;

- гризеофулвин и свързани съединения, напр. гризеофулвин;

- киселинни съединения, напр. ундециленова киселина и нейните соли, по-специално, цинковата и калциева сол на ундециленова киселина;

- толнафтат и неговите соли; и

- флуцитозин и неговите соли.

Антимиотичното средство за предпочитане е избрано от 1-хидрокси-2-пиридонови съединения и техните соли.

Антимиотичното средство може също да

бъде избрано от природни източници, по-специално растителни екстракти. Примери за тези екстракти включват масло от чаено дърво (*Melaleuca alternifolia*), лавандулово масло (*Lavandula officinalis chaix*) и екстракт от листата на тропическото дърво ниим (*Azadirachta indica*).

Антимиотичното средство може да бъде използвано самостоятелно или в комбинация с други антимиотични средства. По-специално, ако антимиотичното средство е от природен произход, се предпочита то да се използва в комбинация. Една предпочитана смес е комбинация от масло от чаено дърво, лавандулово масло и екстракт от листата на ниимово дърво.

Количеството на антимиотичното средство (компонент а)) ще варира в зависимост от неговата структура и неговата антимиотична активност, скоростта на освобождаване от филма, дифузионните характеристики и проникващото му поведение в ноктя. Изобщо, едно ефективно количество от антимиотичното средство, т.е., едно количество, което е ефикасно за убиването на инфектиращия микроорганизъм, което обикновено ще бъде от няколко, до няколко десетки до стотици пъти по-голямо от средната инхибираща концентрация (MIC), може да бъде използвано в състава съгласно настоящото изобретение. Така, предпочита се количеството на компонент а) да е в обхвата от 0.1 до 15 тегл. %, по-предпочитано от 0.3 до 15 тегл. %, най-предпочитано от 0.5 до 10 тегл. %, спрямо общото тегло на състава.

Съставът съгласно настоящото изобретение съдържа също като компонент b) поне едно водоразтворимо филмообразуващо средство. Водоразтворимото филмообразуващо средство може да бъде избрано от всяко водоразтворимо филмообразуващо средство, известно в областта. Филмообразуващи средства са по дефиниция (виж напр. DIN 55945 (12/1988)) компоненти на свързващо вещество, които са съществени за образуването на филм, т.е. тънък слой или покритие.

Терминът "водоразтворимо" означава в този контекст, че филмообразуващото средство е напълно съвместимо с вода, така че при 20°C една част от филмообразуващото средство се разтваря в 100 части или по-малко, за предпочитане 50 части или по-малко, по-предпочитано 30 части или по-малко, най-предпочитано 10 части или по-малко вода.

Поради присъствието на водоразтворимо филмообразуващо средство, е възможно използването на широко множество разтворители, като така се осигурява лесно приложение на лекарството и опростяване също на съхранението на формулировката. Тъй като филмообразуващото средство може да бъде използвано в комбинация с широко множество разтворители, формулировките могат да бъдат избрани така, че съставът на лака за нокти съгласно настоящото изобретение да не предизвиква изгаряне, да е лесно отстраним без използването на органични разтворители и да може да бъде приложен към околоноктното ложе, където размножаването на гъбичните клетки е благоприятствано от присъствието на хифите. Съставът съгласно настоящото изобретение следователно е подходящ за лак за нокти даже и ако пациентът страда от чувствителна кожа, която може да реагира неблагоприятно на определени органични разтворители. Нещо повече, водоразтворимото филмообразуващо средство, когато е използвано в състава съгласно настоящото изобретение, осигурява негладък, нелеплив и много пластичен филм, който притежава матов и естествен вид, ползващ се с предпочитания от мнозинството пациенти с микоза. Като допълнително предимство, претендиращият състав, когато е използван като лак за нокти, е пропусклив за влага и въздух, като по този начин предоставя едно ефективно средство за лечение на микози.

Като филмообразуващо средство, използ-

звано в съответствие с настоящото изобретение, могат да бъдат използвани типични макромолкулни съединения от синтетичен или природен произход, които са водоразтворими или са били модифицирани с функционални групи, за да се придаде водоразтворимост. За предпочитане се използват водоразтворими производни на природно срещащи се полимери, или производни на природно срещащи се полимери. Особено предпочитано е да се използват водоразтворими производни на хитозан, като последният е деацилираният продукт на хитин и сам по себе си е водонеразтворим. Хитинът е природна субстанция, изграждаща например, черупката на ракообразните и много насекоми.

Особено подходящи са хидроксиалкилхитозаните и карбоксиалкилхитозаните. Хидроксиалкилхитозаните включват хитозани, които са модифицирани с C_{1-6} алкилови групи, притежаващи 1 до 3 хидроксигрупи. Като пример може да бъде споменат хидроксипропилхитозан. Карбоксиметилхитозаните включват хитозани, които са модифицирани с C_{1-6} алкилови групи, притежаващи 1 до 3 карбоксигрупи. Като пример може да бъде споменат карбоксиметилхитозанът.

Водоразтворимото филмообразуващо средство (компонент b)) може да бъде използвано във всяко количество, ако може да бъде осигурено образуването на филм от претендиращия състав. Типично, количеството на компонент b) е в обхвата от 0.1 до 10 тегл. %, по-предпочитано 0.3 до 8 тегл. %, най-предпочитано 0.5 до 5 тегл. %, спрямо общото тегло на състава.

Съставът съгласно настоящото изобретение допълнително съдържа обикновено като компонент c), поне един физиологично приемлив разтворител. Разтворителят обикновено е разтворител на база вода, за да се избегне често и повтарящо се излагане на ноктите и съседната кожа на агресивни органични разтворители. Така, физиологично приемливият разтворител включва вода и смеси на вода със съразтворители.

Съразтворителят, който може да бъде използван в комбинация с вода в състава съгласно настоящото изобретение, не е особено критичен, но е избран от обичайните, физиологично безопасни органични разтворители, извес-

тни в областта. Типично, съразтворителят е хидрофилен разтворител и за предпочитане, той е избран от алкохоли.

Подходящи алкохоли са разклонени или линейни алкохоли, имащи 1 до 3 хидроксилни групи и 2 до 6 въглеродни атома, при което хидроксилните групи могат частично да бъдат превърнати в етери. Особено подходящи алкохоли са етанол, 1-пропанол, 2-пропанол (изопропанол). Особено подходящи са етанол или изопропанол. За предпочитане общото количество от съразтворителя, използван в комбинация с водата, присъстваща в състава съгласно настоящото изобретение, е достатъчно, така че летливото вещество да обезпечи приемливи времена за съхнене на лака за нокти. Обикновените времена за съхнене, т.е. времето, необходимо да се постигне сух лак при докосване, са по-малки от около 5 min, за предпочитане по-малко от около 2 min.

Когато е използвана вода в комбинация с един или повече съразтворители, е важно индивидуалните разтворители да са съвместими един с друг и да образуват бистър разтвор, който е стабилен срещу фазово разделяне във времето. Нещо повече, разтворителните системи използвани съгласно настоящото изобретение, не само би трябвало да осигурят еднакви скорости на изпарение и добра стабилност, но също позволяват да има добри вискозитетни характеристики на течение, за да улесни приложението на лака за нокти.

Поне единият физиологично приемлив разтворител (компонент с)) обикновено е използван в количество, подходящо за да придаде гореотбелязаните свойства. Предпочита се компонентът с) да присъства в състава съгласно настоящото изобретение в количество от 40 до 99.8 тегл. %, по-предпочитано 60 до 99 тегл. %, най-предпочитано 80 до 95 тегл. %, спрямо общото тегло на състава. Водното съдържание в компонент с) типично е 5 до 60 тегл. %, за предпочитане 10 до 40 тегл. % от теглото на компонент с), за да придадат желаните свойства. Следователно, съразтворителят, използван в комбинация с вода присъства типично в количество от 20 до 95 тегл. %, за предпочитане 60 до 90 тегл. % от теглото на компонент с), за да придаде горе отбелязаните свойства.

Съставът в съответствие с настоящото

изобретение може допълнително да съдържа и други активни агенти, освен антимикотичното средство, напр. антибиотични средства, противовъзпалителни средства, антисептични средства и/или местни анестезиращи средства.

Примери на антибиотични средства, които могат да бъдат изброени в състава съгласно настоящото изобретение, включват амоксицилин, ампицилин, бензилпеницилин, цефаклор, цефадроксил, цефалексин, хлорамфеникол, ципрофлоксацин, клавуланова киселина, клиндамицин, доксициклин, еноксациклин, флуклоксациклин, канамицин, линкомицин, миноциклин, нафцилин, налидиксинова киселина, неомицин, норфлоксацин, офлоксацин, оксациклин, феноксиметилпеницилин, тетрациклин и меклоциклин сулфосалицилат.

Тези антибиотични средства могат да бъдат използвани в съответните количества, обичайни в областта. Антибиотичните средства обикновено се използват в количество от 0.1 до 10 тегл. %.

Противовъзпалителното средство, което може да бъде използвано в състава съгласно настоящото изобретение, включва стероидни и нестероидни противовъзпалителни средства.

Примери на стероидни противовъзпалителни средства включват 21-ацетоксипрегненолон, алклометазон или неговата дипропионатна сол, алгестон, амцинонид, беклометазон или неговата дипропионатна сол, бетаметазон и неговите соли, включително например, бетаметазон бензоат, бетаметазон дипропионат, бетаметазон натриев фосфат, бетаметазон натриев фосфат и ацетат, и бетаметазон валерат; клобетазол или неговата пропионатна сол, клокортолон пивалат, хидрокортизон и неговите соли, включително например, хидрокортизон ацетат, хидрокортизон бутират, хидрокортизон ципионат, хидрокортизон фосфат, хидрокортизон натриев фосфат, хидрокортизон натриев сукцинат, хидрокортизон тебутат и хидрокортизон валерат; кортизон ацетат, дезонид, дезоксиметазон, дексаметазон и неговите соли, например, ацетат и натриев фосфат; дифлоразон диацетат, флуорокортизон ацетат, флунизолд, флуоцинолон ацетонид, флуоцинонид, флуорометолон, флуандренолид, халцинонид, медризон, метилпреднизолон и неговите соли, напр. ацетат, натриев сукцинат; мометазон фураат, параметазон ацетат, преднизон

лон и неговите соли, напр., ацетат, диетиламинаоцетат, натриев фосфат, натриев сукцинат, тебутат, триметилацетат; преднизон, триамцинолон и негови производни, напр. ацетонид, бенетонид, диацетат, хексацетонид.

Примери на нестероидни противовъзпалителни средства включват ацетилсалицилова киселина, индометацин, супрофен, фенилбутазон, сулиндак, ибупрофен, напроксен, кетопрофен, флурбипрофен, пироксикам и диклофенак.

Тези противовъзпалителни средства могат да бъдат използвани в съответните количества, обичайни в областта. Противовъзпалителните средства обикновено се използват в количество от 0.1 до 5 тегл. %.

Примери на антисептични средства, които могат да бъдат използвани в състава съгласно настоящото изобретение, включват бензалкониев хлорид, бензетониев хлорид, цетримониев бромид, хлорхексидин, деквалиниев хлорид, триклокарбан, триклозан, салицилова киселина, бензоена киселина и техните соли, р-хидроксibenzoена киселина и нейните естери.

Тези антисептични средства могат да бъдат използвани в съответните количества, обичайни в областта. Антисептичните средства обикновено се използват в количество от 0.01 до 5 тегл. %.

Примери на местни анестезиращи средства, които могат да бъдат използвани в състава съгласно настоящото изобретение включват бензокаин, бутамбен и неговият пикрат, пиперокаин хидрохлорид, оксibuпрокаин хидрохлорид, тетракаин хидрохлорид, лидокаин хидрохлорид, цинхокаин хидрохлорид, оксетакаин, пропипокаин хидрохлорид, бупивакаин хидрохлорид, мепивакаин хидрохлорид, диклонин хидрохлорид, фомокаин хидрохлорид, квинизокаин хидрохлорид, полидокан и бензилов алкохол.

Тези местни анестезиращи средства могат да бъдат използвани в съответните количества обичайни в областта. Местните анестезиращи средства обикновено се използват в количество от 0.3 до 10 тегл. %.

В допълнение, съставът съгласно настоящото изобретение може да съдържа други традиционни добавки, присъстващи обичайно в козметичните или медицински лакове за нокти, поспециално средства за увеличаване на проникващата способност. Средствата за увеличаване на проникващата способност включват всяко

съединение, известно в областта, което може да усили проникването на фармакологично активното съединение през кожата или през ноктя. С други думи, средството усилващо проникването подобрява дълбочината на дифузия на лекарството. Подходящи средства, усилващи проникването включват етилацетат, диметилсулфоксид (DMSO), диметилацетамид и средствата, усилващи проникването, разкрити в WO 1999/039680. Етилацетатът е особено предпочитан.

Средствата, усилващи проникването могат да бъдат използвани в количество от 0 до 10 тегл. %, за предпочитане 0.1 до 8 тегл. %, най-предпочитано 1 до 5 тегл. %, спрямо общото тегло на състава.

Като допълнителен спомагателен агент, съставът съгласно настоящото изобретение може да съдържа цетилстеарилов алкохол. Намерено бе, че присъствието на цетилстеарилов алкохол ефективно предотвратява възможната кристализация на антимикотичното средство. Кристализацията на антимикотичното средство не е желана по естетични причини, тъй като настъпва образуване на бели петна в лака за нокти. По-важно е, че биодостъпността на антимикотичното средство ще бъде драстично намалена, ако антимикотичното средство изкристализира.

Предпочита се да се използва цетилстеарилов алкохол в количество от 0 до 5 тегл. %, по-предпочитано 0.1 до 3 тегл. %, най-предпочитано 0.5 до 1.5 тегл. %, спрямо общото тегло на състава.

Други традиционни добавки, които обичайно присъстват в козметични или медицински лакове за нокти могат да включват забавители на утаяването, хелатообразуващи средства, антиоксиданти, силикати, ароматизиращи субстанции, овлажняващи средства, ланолинови производни, светостабилизатори и антибактериални субстанции.

Съставът съгласно настоящото изобретение може да бъде приготвен съгласно типичните процедури, използвани нормално в областта на лаковете за нокти. Специфично, поне едното антимикотично средство и поне едното водоразтворимо филмообразуващо средство могат да бъдат доведени в контакт с разтворител или смес от разтворители и други течни компоненти или едновременно, или поотделно с обикновени тех-

ники на смесване. Не се изисква специфичен ред за прибавяне на съответните ингредиенты. Предпочитано е да има разбъркване, за да се осигури пълното разтваряне на ingredientите. Ако някой от тях е в твърда форма, особено пред-

почитано е такъв ingredient да се прибавя постепенно към течните компоненти, за да се предотврати образуването на бучки.

Съставът съгласно настоящото изобретение се прилага като филм върху нокътя, за да се предотвратят и/или лекуват онихомикози и други гъбични заболявания на ноктите. Обикновено лакът за нокти ще бъде прилаган нееднократно в период от няколко седмици или няколко месеца, в зависимост от тежестта на инфекцията, количеството на активното средство и състоянието на ноктите на пациента. Лакът за нокти може също да бъде прилаган профилактично нееднократно, за предпазване от онихомикози и други гъбични заболявания на ноктите. Антимикотичното средство прониква добре в тъканта на нокътя и дермата и не може лесно да бъде махнато. Следователно, приложението на антимикотичния лак за нокти не е нужно да бъде повтаряно твърде често. Обикновено приложеният лак за нокти ще съдържа достатъчно активно вещество, което да дифузира в нокътя и кожата така, че прилагането на антимикотика би трябвало да се повтаря само веднъж или два пъти на ден, за да се осигури неговата ефективност.

Предпочитаните филмообразуващи средства от настоящото изобретение наистина показват изненадващ синергичен ефект, когато са използвани с антимикотични средства. Този ефект е по-специално заявен с хидроксисалкилхитозани и карбоксисалкилхитозани. Допълнително, този ефект по-специално присъства, когато е използван циклопирокс или негова сол, като антимикотично средство.

Докато самите филмообразуващи средства не показват антимикотичен ефект, когато са изследвани в подходящи системи, ефектът на антимикотичното средство само по себе си, за предпочитане циклопирокс, е увеличен, когато то се използва в комбинация с филмообразуващите средства в настоящото изобретение.

Примери за изпълнение на изобретението

Следващите примери илюстрират състава от настоящото изобретение и неговото използ-

ване като лак за нокти. Всички количества в %, са тегл. %.

Пример 1.

Получен бе състав на лак за нокти, както е показан по-долу, който съдържа 8 % циклопирокс във формулировка на лак.

Циклопирокс	8 g
Етанол 95%	73 g
Пречистена вода	13 g
Етилацетат	4 g
Хидроксипропилхитозан	1 g
Цетилстеарилов алкохол	1 g
	100 g

Формулировката бе приготвена с използване на подходящ затворен съд, снабден с бъркалка. В този съд бяха прибавени етанол, де-йонизирана вода и етилацетат, до образуване на смес. После бяха прибавени цетилстеарилов алкохол и след разтварянето му, циклопирокс. Накрая бе добавен хидроксипропилхитозан и получената смес бе разбърквана 24 h или до разтваряне.

Полученият състав на лак за нокти имаше прозрачен и хомогенен вид даже след продължително съхранение. Освен това, лакът бе способен да образува матов, нелеплив и пластичен филм, който можеше здраво да се залепва към ноктите. Когато бе приложен, влаго- и въздушно-пропускливият лак не изгори и не причини възпаление на съседната кожа или околоноктното ложе.

Пример 2.

Получен бе състав на лак за нокти, както е показан по-долу, съдържащ 8 % циклопироксоламин във формулировка на лак.

Циклопироксоламин	8 g
Етанол	57 g
Пречистена вода	33 g
Хидроксипропилхитозан	1 g
Цетилстеарилов алкохол	1 g
	100 g

Съставът бе получен, както е показано в Пример 1 и полученият лак за нокти показваше същите свойства, както бе споменато в Пример 1.

Пример 3.

Получен бе състав на лак за нокти, както е показан по-долу, съдържащ 5% хидрохлорид на аморолфин база във формулировка на лак.

Хидрохлорид на аморолфин база 5 %	
Хидроксипропилхитозан	1 %

Етанол 70 %
 Етилацетат 4 %
 Цетилстеарилов алкохол 1 %
 Пречистена вода до 100 %
 Съставът бе получен, както е показано в
 Пример 1 и полученият лак за нокти показваше
 същите тези свойства, както бе споменато в При-
 мер 1.

Пример 4.

Получен бе състав на лак за нокти, както е
 показан по-долу, съдържащ 8 % циклопирокс
 във формулировката на лака.

Циклопирокс 8 %
 Карбоксиметилхитозан 1 %
 Етанол 60 %
 Етилацетат 2 %
 Цетилстеарилов алкохол 0.5 %
 Пречистена вода до 100 %

Съставът бе получен, както е показано в
 Пример 1 и полученият лак за нокти показваше
 същите свойства, както бе споменато в Пример 1.

Пример 5.

Получен бе състав на лак за нокти, както е
 показан по-долу, съдържащ 8 % циклопирокс и
 2 % лидокаин хидрохлорид монохидрат във фор-
 мулировка на лак.

Циклопирокс 8 %
 Лидокаин хидрохлорид
 монохидрат 2 %
 Хидроксипропилхитозан 1 %
 Етанол 70 %
 Етилацетат 4 %
 Цетилстеарилов алкохол 1 %
 Пречистена вода до 100 %

Съставът бе получен, както е показано в
 Пример 1 и полученият лак за нокти показваше
 същите свойства, както бе споменато в Пример 1.

Пример 6.

Получен бе състав на лак за нокти, както е
 показан по-долу, съдържащ 8 % циклопирокс и
 1.46 % меклоциклин 5-сулфосалицилат във фор-
 мулировка на лак.

Циклопирокс 8 %
 Меклоциклин 5-сулфосалицилат 1.46 %
 Хидроксипропилхитозан 1 %
 Етанол 70 %
 Етилацетат 4 %
 Цетилстеарилов алкохол 1 %
 Пречистена вода до 100 %

Съставът бе получен, както е показано в
 Пример 1 и полученият лак за нокти показваше
 същите свойства, както бе споменато в Пример 1.

Пример 7.

Получен бе състав на лак за нокти, както
 е показан по-долу, съдържащ 8 % циклопирокс,
 0.15 % динатриева сол на дексаметазон фосфат
 и 0.5 % неомидин сулфат във формулировка на
 лак.

Циклопирокс 8 %
 Динатриева сол на дексаметазон
 фосфат 0.15 %
 Неомидин сулфат 0.5 %
 Хидроксипропилхитозан 1 %
 Етанол 70 %
 Цетилстеарилов алкохол 1 %
 Изопропанол 5 %
 Пречистена вода до 100 %

Пример 8.

Получен бе състав на лак за нокти, както
 е показан по-долу, съдържащ 0.2 % миконазол
 нитрат във формулировка на лак.

Миконазол нитрат 0.2 %
 Хидроксипропилхитозан 1 %
 Етанол 73 %
 Етилацетат 4 %
 Цетилстеарилов алкохол 1 %
 Пречистена вода до 100 %

Съставът бе получен, както е показано в

Пример 1 и полученият лак за нокти показваше
 същите свойства, както бе споменато в Пример 1.

Пример 9.

Изследвания на проникването

Лакът, съдържащ циклопирокс съгласно

Пример 1 бе приложен на ноктите на пръстите
 на ръцете на трима възрастни доброволци и кон-
 центрацията на активния ингредиент в ноктя бе
 измерена чрез сравняване на стойностите за дяс-
 ната ръка (неизмита) непосредствено след
 прилагането, със стойностите за лявата ръка след
 измиване след 6 h. Резултатите са пояснени в
 Таблица 1. Забелязано бе добро проникване в
 ноктите откато 18 до 35 % от приложената до-
 за от антимикотичното средство все още при-
 състваше в ноктите след измиването на ръката
 след 6 h. Следователно, може да бъде видяно,
 че съставът съгласно изобретението е подходящ
 като антимикотичен лак за нокти, въпреки че
 филмообразуващото средство е водоразтво-
 римо.

Пример 10.

Инхибирането на патогена, отговорен за онихомикозата в хора бе изследвано в съответствие със стандартните процедури на стандартни плаки. Сравнението на антимикотичния ефект на циклопирокс (8 %) самостоятелно и хидроксипропилхитозан (1 %) самостоятелно с комбинацията от тези две съединения (8 и 1 %, съответно), по отношение развитието на Tricophytes

Mentagrophytes на Sabourand Dex. при 30°C, даде следните резултати (количествата, приложени във всеки случай са 10, 20 и 30 microl):

хидроксипропилхитозан : няма инхибиране
циклопирокс : добро инхибиране
циклопирокс с

хидроксипропилхитозан : по-добро инхибиране, отколкото с циклопирокс самостоятелно

Таблица 1

Стойности на концентрацията (µg/mg от нокътя)									
Субект	V01		V02		V03		Средно		Отношение
Ръка	Лява	Дясна	Лява	Дясна	Лява	Дясна	Лява	Дясна	%
Пръсти									
Палец	0.39	2.06	0.97	3.98	0.46	1.74	0.61	2.59	23.39
Показалец	0.78	4.64	1.83	3.02	0.58	2.28	1.06	3.31	32.09
Среден	0.76	4.52	0.78	5.06	0.66	2.67	0.73	4.08	17.96
Безименен	1.35	5.72	3.16	5.99	1.29	4.82	1.93	5.51	35.09
Кутре	1.12	3.81	2.84	3.49	1.79	4.71	1.92	7.34	26.12

Забележка: Лявата ръка бе измита след 6 часа от полагането на лака

Патентни претенции

1. Състав, съдържащ

а) поне едно антимикотично средство и

б) поне едно водоразтворимо филмообразуващо средство,

в който компонент б) е производно на хитозан, избрано от хидроксиалкилхитозани и карбоксиалкилхитозани.

2. Състав съгласно претенция 1, в който компонент а) присъства в количество от 0.1 до 15 тегл. %.

3. Състав съгласно претенции 1 или 2, в който компонент а) е избран от 1-хидрокси-2-пиридонови съединения, имидазолови производни, полиенови производни, алиламинови производни, триазолови производни, морфоли-

35 нови производни, гризеофулвинови съединения, киселинни съединения, толнафтат, флуцитозин и негови соли.

4. Състав съгласно всяка една от предшестващите претенции, в който компонент а) е циклопирокс или негова сол.

5. Състав съгласно всяка една от предшестващите претенции, в който компонент б) присъства в количество от 0.1 до 10 тегл. %.

6. Състав съгласно всяка една от предшестващите претенции, в който компонент б) е хидроксипропилхитозан.

7. Състав съгласно всяка една от предшестващите претенции, който допълнително съдържа с) поне един физиологично приемлив разтворител.

8. Използване на състава съгласно всяка една от предшестващите претенции като лак за нокти.

9. Използване на водоразтворимо филмо-
образуващо средство, избрано от хидроксиал- 5
килхитозани и карбоксиалкилхитозани като до-
бавка в лак за нокти.

10. Състав съгласно която и да е от пре-
тенции 1, 2, 5, 6 или 7, при който компонентата
а) е миконазол или негова сол.

11. Състав съгласно която и да е от пре-
тенции 1, 2, 5, 6 или 7, при който компонентата
а) е аморолфин или негова сол.

Издание на Патентното ведомство на Република България
1797 София, бул. "Д-р Г. М. Димитров" 52-Б

Експерт: Р. Курукафова

Пор. № 65953

Тираж: 40 СР