



Urząd Patentowy
Rzeczypospolitej
Polskiej

(96) Data i numer zgłoszenia patentu europejskiego:
19.03.2010 10754148.4

(97) O udzieleniu patentu europejskiego ogłoszono:
23.10.2013 Europejski Biuletyn Patentowy 2013/43
EP 2408299 B1

(13) **T3**
(51) Int.Cl.
A01N 31/08 (2006.01)
A61K 31/05 (2006.01)

(54) Tytuł wynalazku:
Kompozycje monoglicerydu kwasu tłuszczowego

(30) Pierwszeństwo:
28.05.2009 US 213313 P
20.03.2009 US 202635 P

(43) Zgłoszenie ogłoszono:
25.01.2012 w Europejskim Biuletynie Patentowym nr 2012/04

(45) O złożeniu tłumaczenia patentu ogłoszono:
31.03.2014 Wiadomości Urzędu Patentowego 2014/03

(73) Uprawniony z patentu:
Stiefel Laboratories, Inc., Coral Gables, US
Stiefel Research Australia Pty Ltd, Rowville, AU

(72) Twórca(y) wynalazku:
JON LENN, Palo Alto, US
BARRY HUNT, Rowville, AU
EDWARD HSIA, Palo Alto, US
HANS HOFLAND, Palo Alto, US

(74) Pełnomocnik:
rzecz. pat. Jadwiga Witusowska
PATPOL
KANCELARIA PATENTOWA SP. Z O.O.
ul. Nowoursynowska 162 J
02-776 Warszawa

PL/EP 2408299 T3

Uwaga:

W ciągu dziewięciu miesięcy od publikacji informacji o udzieleniu patentu europejskiego, każda osoba może wnieść do Europejskiego Urzędu Patentowego sprzeciw dotyczący udzielonego patentu europejskiego. Sprzeciw wnosi się w formie uzasadnionego na piśmie oświadczenia. Uważa się go za wniesiony dopiero z chwilą wniesienia opłaty za sprzeciw (Art. 99 (1) Konwencji o udzielaniu patentów europejskich).

Opis**Dziedzina wynalazku**

[0001] Niniejszy wynalazek dotyczy farmaceutycznych kompozycji do stosowania miejscowego w leczeniu lub zapobieganiu zakażeniom wywołanym przez grzyby.

Podstawa wynalazku

[0002] Zakażenia grzybicze paznokci (znane jako grzybica paznokci) oraz sąsiadującej skóry są nieestetyczne/brzydkie, a w pewnych przypadkach, mogą powodować utratę paznokci. Zakażenia te wywołane są przez dermatofity, *Candida* i niedermatofitowe grzyby pleśniowe. Powszechne dermatofity, które infekują paznokcie i sąsiadującą skórę obejmują *Trichophyton rubrum* i *Trichophyton mentagrophytes*.

[0003] Obecne możliwości leczenia grzybicy paznokci polegają na doustnym leczeniu terbinafiną, itrakonazolem, grizeofulwiną lub flukonazolem. Alternatywne możliwości obejmują miejscowe leczenie amorolfina i cyklopiroksem. Jedną z takich kompozycji do stosowania miejscowego opisano w US 4,957,730, w którym ujawniono lakier do paznokci zawierający nierozpuszczalny w wodzie składnik tworzący błonę i pochodną 1-hydroksy-2-pirydonu (taką jak cyklopiroks).

[0004] US 6,455,592 autorów Laugier i in. ujawnia kompozycję zawierającą farmakologicznie skuteczną ilość chlorowodoru terbinafiny, układ rozpuszczalnika zawierający wodę i co najmniej jeden alkanol C₂-C₈ o łańcuchu prostym lub rozgałęzionym oraz hydrofilowy czynnik penetrujący.

[0005] Opublikowane zgłoszenie Stanów Zjednoczonych US nr 2003/0190340 autorów Bohn i in. ujawnia preparat zawierający hydrofilowy czynnik tworzący żel, wodę i związek, taki jak 1-hydroksy-4-metylo-6-cykloheksylo-2(1H)pirydon.

[0006] Opublikowane zgłoszenie patentowe Stanów Zjednoczonych US nr 2004/0028721 autorów Colombo i in. ujawnia błony jednowarstwowe do podawania składników czynnych na skórę lub przezskórnie, zawierające składnik czynny, substancję tworzącą błonę i hydrofilowy polimer adhezyjny.

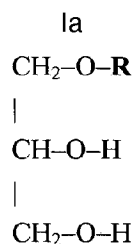
[0007] US 6,596,763 autorów Thormar i in. ujawnia zastosowanie lipidów, w tym monokapryny do leczenia zakażeń HSV-1.

[0008] Niemieckie zgłoszenie patentowe DE 195 40 465 A1 autorów Wolf i in. ujawnia estry kwasu monokarboksylowego i mono-, di- i tri-glicerolu jako środki przeciwgrzybicze do leczenia zakażeń drożdżami, zwłaszcza *Pityrosporum ovale*.

[0009] Pozostaje w dziedzinie potrzeba kompozycji do stosowania miejscowego, które są skuteczne w leczeniu lub zapobieganiu grzybicy paznokci i innym stanom grzybiczym. Niniejszy wynalazek ma na celu zaspokojenie tych potrzeb.

Streszczenie wynalazku

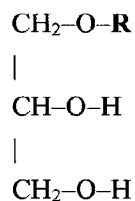
[0010] Zgodnie z jednym aspektem niniejszy wynalazek dostarcza kompozycji farmaceutycznej do stosowania miejscowego w leczeniu lub zapobieganiu stanom grzybiczym wywołanym przez *Trichophyton rubrum*, zawierającej terapeutycznie skuteczną ilość monoestru kwasu tłuszczowego i glicerolu o wzorze ogólnym



(Ia)

w którym **R** oznacza grupę acylową o rozgałęzionym łańcuchu lub prostym łańcuchu posiadającym od 4 do 22 atomów węgla (tzn. -C(O)-C₄₋₂₂), i zawierającej farmaceutycznie dopuszczalny nośnik lub rozcieńczalnik oraz ewentualnie drugi składnik farmaceutycznie czynny.

[0011] Zgodnie z innym aspektem niniejszy wynalazek dostarcza kompozycji farmaceutycznej do stosowania w sposobie leczenia lub zapobiegania stanom grzybiczym wywołanym przez *Trichophyton rubrum* u pacjenta, przy czym sposób obejmuje miejscowe podawanie pacjentowi farmaceutycznie dopuszczalnej kompozycji zawierającej terapeutycznie skuteczną ilość monoestru kwasu tłuszczowego i glicerolu o wzorze ogólnym Ia



(Ia)

w którym **R** oznacza grupę acylową o rozgałęzionym łańcuchu lub prostym łańcuchu posiadającym od 4 do 22 atomów węgla (tzn. -C(O)-C₄₋₂₂), i zawierającej farmaceutycznie dopuszczalny nośnik lub rozcieńczalnik oraz ewentualnie drugi składnik farmaceutycznie czynny.

[0012] Zgodnie z dalszym aspektem niniejszy wynalazek dotyczy zastosowania kompozycji tu opisanych do wytwarzania leku do leczenia lub zapobiegania stanom grzybiczym wywołanym przez *Trichophyton rubrum*.

Krótki opis rysunków

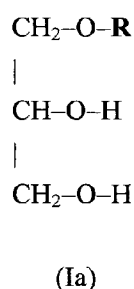
[0013]

Fig. 1 przedstawia minimalne stężenie hamujące (MIC) różnych związków przeciwgrzybiczych w płynie (w bulionie) hodowlanym *Trichophyton rubrum* i *Trichophyton mentagrophytes*, jak opisano w Przykładzie 1. "P" wskazuje, że kultura okazała się pozytywna dla wzrostu grzybów, tzn. stwierdzono więcej niż 2 kolonie na płytce; "-" wskazuje, że nie obserwowano wzrostu.

Fig. 2 obrazuje żywotność *Trichophyton rubrum* w modelu zakażenia paznokci (opisanym w Przykładzie 2) po aplikacji lakieru do paznokci z 1-monokapryną sporządzonym zgodnie z Przykładem 3 i lakieru do paznokci PENLAC®, a także w próbce placebo i próbce kontrolnej. Wykresy słupkowe wyrażają średnią $\pm$ SEM, n=6.

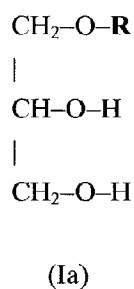
Szczegółowy opis wynalazku

[0014] Zgodnie z jednym aspektem niniejszy wynalazek dostarcza kompozycji farmaceutycznej do stosowania miejscowego w leczeniu lub zapobieganiu stanom grzybiczym wywołanym przez *Trichophyton rubrum*, zawierającej terapeutycznie skuteczną ilość monoestru kwasu tłuszczowego i glicerolu o wzorze ogólnym



w którym **R** oznacza grupę acylową o rozgałęzionym łańcuchu lub prostym łańcuchu posiadającym od 4 do 22 atomów węgla (tzn. -C(O)-C₄₋₂₂), i zawierającej farmaceutycznie dopuszczalny nośnik lub rozcieńczalnik oraz ewentualnie drugi składnik farmaceutycznie czynny.

[0015] Zgodnie z innym aspektem niniejszy wynalazek dostarcza kompozycji farmaceutycznej do stosowania w sposobie leczenia lub zapobiegania stanom grzybiczym wywołanym przez *Trichophyton rubrum*, przy czym sposób obejmuje miejscowe podawanie pacjentowi farmaceutycznie dopuszczalnej kompozycji zawierającej terapeutycznie skuteczną ilość monoestru kwasu tłuszczowego i glicerolu o wzorze ogólnym Ia



w którym **R** oznacza grupę acylową o rozgałęzionym łańcuchu lub prostym łańcuchu posiadającym od 4 do 22 atomów węgla (tzn. $-C(O)-C_{4-22}$), i zawierającej farmaceutycznie dopuszczalny nośnik lub rozcieńczalnik oraz ewentualnie drugi składnik farmaceutycznie czynny.

[0016] Zgodnie z dalszym aspektem niniejszy wynalazek dotyczy zastosowania kompozycji tu opisaney do sporządzania leku do leczenia lub zapobiegania stanom grzybiczym wywołanym przez *Trichophyton rubrum*.

[0017] Zgodnie z jednym z wykonan R oznacza grupę acylową o łańcuchu prostym lub rozgałęzionym posiadającym od 8 to 14 atomów węgla (tzn. $-C(O)-C_{8-14}$).

[0018] W innym wykonaniu **R** oznacza grupę acylową o łańcuchu prostym posiadającym od 8 do 14 atomów węgla, wybraną z grupy składającej się z:

- C(O)-C₇H₁₅ (C₈ z kwasu oktanowego),
- C(O)-C₈H₁₇ (C₉ z kwasu nonanowego),
- C(O)-C₉H₁₉ (C₁₀ z kwasu dekanowego),
- C(O)-C₁₀H₂₁ (C₁₁ z kwasu undekanowego),
- C(O)-C₁₁H₂₃ (C₁₂ z kwasu dodekanowego),
- C(O)-C₁₂H₂₅ (C₁₃ z kwasu tridekanowego), i
- C(O)-C₁₃H₂₇ (C₁₄ z kwasu tetradekanowego).

[0019] W innym wykonaniu, **R** oznacza grupę acylową o łańcuchu prostym wybraną z grupy składającej się z $-C(O)-C_9H_{19}(C_{10})$, $-C(O)-C_{10}H_{21}(C_{11})$ i $-C(O)-C_{11}H_{23}(C_{12})$.

[0020] W jednym wykonaniu, **R** oznacza $-C(O)-C_9H_{19}$.

[0021] W innym wykonaniu, **R** oznacza $-C(O)-C_{10}H_{21}$.

[0022] W innym wykonaniu, **R** oznacza $-C(O)-C_{11}H_{23}$.

[0023] Zgodnie z innym wykonaniem kompozycja zawiera monoester kwasu tłuszczowego i glicerolu o wzorze ogólnym (Ia).

[0024] Zgodnie z jeszcze innym wykonaniem kompozycja zawiera monoester kwasu tłuszczowego i glicerolu o wzorze ogólnym (Ia) i **R** oznacza grupę acylową o łańcuchu prostym posiadającym od 8 do 14 atomów węgla, wybraną z grupy składającej się z:

- C(O)-C₇H₁₅ (C₈ z kwasu oktanowego),
- C(O)-C₈H₁₇ (C₉ z kwasu nonanowego),
- C(O)-C₉H₁₉ (C₁₀ z kwasu dekanowego),
- C(O)-C₁₀H₂₁ (C₁₁ z kwasu undekanowego),
- C(O)-C₁₁H₂₃ (C₁₂ z kwasu dodekanowego),
- C(O)-C₁₂H₂₅ (C₁₃ z kwasu tridekanowego) i
- C(O)-C₁₃H₂₇ (C₁₄ z kwasu tetradekanowego).

[0025] Zgodnie z jeszcze innym wykonaniem kompozycja zawiera monoester kwasu tłuszczowego i glicerolu o wzorze ogólnym (Ia) i **R** oznacza grupę acylową o łańcuchu prostym wybraną z grupy składającej się z $-C(O)-C_9H_{19}(C_{10})$, $-C(O)-C_{10}H_{21}(C_{11})$ i $-C(O)-C_{11}H_{23}(C_{12})$. Zatem zgodnie z tym wykonaniem monoester kwasu tłuszczowego i glicerolu jest wybrany z grupy składającej się z 1-dekanoilo-rac-glicerolu (C_{10}), 1-undekanoilo-rac-glicerolu (C_{11}) i 1-lauroilo-rac-glicerolu (C_{12}).

[0026] W jednym z wykonań kompozycja zawiera monoester kwasu tłuszczowego i glicerolu o wzorze ogólnym (Ia) i **R** oznacza grupę acylową o łańcuchu prostym, którą stanowi $-C(O)-C_9H_{19}$. Zatem zgodnie z tym wykonaniem monoester kwasu tłuszczowego i glicerolu stanowi 1-dekanoilo-rac-glicerol (C_{10}), także znany jako 1-monokapryna. W innym wykonaniu, monoester kwasu tłuszczowego stanowi 1-undekanoilo-rac-glicerol (C_{11}). W jeszcze innym wykonaniu, monoester stanowi 1-lauroilo-rac-glicerol (C_{12}), znany także jako 1-monolauryn (*ang. 1- monolaurin*).

[0027] Zgodnie z wykonaniem wynalazku monoester kwasu tłuszczowego i glicerolu jest obecny w ilości od około 0,1% do około 20% wag. W jednym z wykonań, monoester kwasu tłuszczowego jest obecny w ilości od około 1% do około 10% wag. W innym wykonaniu monoester jest obecny w ilości około 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9% lub 10% wag.

[0028] Kompozycje farmaceutyczne monoesteru kwasu tłuszczowego i glicerolu o wzorze ogólnym Ia można sporządzać w postaci lakieru do paznokci, emalii, farby, roztworu, lotionu, kremu, żelu, pianki aerozolowej, sprayu aerozolowego lub w postaci innych odpowiednich farmaceutycznie dopuszczalnych postaci dawkowania do podawania miejscowego. Zgodnie z wykonaniem wynalazku kompozycja farmaceutyczna jest w postaci lakieru do paznokci. Zgodnie z alternatywnym wykonaniem kompozycję farmaceutyczną stanowi pianka aerozolowa.

[0029] Zgodnie z wykonaniem wynalazku kompozycja farmaceutyczna jest wolna od wody lub zasadniczo wolna od wody.

Lakier do paznokci

[0030] Zgodnie z wykonaniem wynalazku kompozycja farmaceutyczna zawiera ponadto co najmniej jeden lotny rozpuszczalnik i składnik tworzący błonę. Zgodnie z tym wykonaniem kompozycję farmaceutyczną stanowi lakier do paznokci. Miejscowe aplikowanie lakieru do paznokci umożliwia nałożenie elastycznej błony na powierzchnię dotkniętą chorobą tj. powstającą po odparowaniu lotnego rozpuszczalnika. Elastyczna błona zabezpiecza zainfekowaną powierzchnię przed wpływami warunków zewnętrznych i/lub ubioru oraz działa jako zbiornik składnika czynnego.

Lotny rozpuszczalnik

[0031] Lakier do paznokci według niniejszego wynalazku zawiera jeden lub więcej lotnych rozpuszczalników. Zatem, gdy lakier do paznokci jest podawany pacjentowi na paznokieć i sąsiadującą skórę, po odparowaniu rozpuszczalnika pozostaje matryca składnika czynnego w

składniku tworzącym błonę na powierzchni paznokcia i sąsiadującej skóry. To z kolei umożliwia łatwą penetrację składnika czynnego do paznokcia i skóry.

[0032] korzystnie lotny rozpuszczalnik wybiera się spośród etanolu, alkoholu propylowego, alkoholu izopropylowego, alkoholu n-butyłowego, alkoholu t-butyłowego, butoksyetanolu, acetonu, octanu etylu, octanu butylu lub ich połączeń lub ich mieszanin. Zgodnie z wykonaniem wynalazku lotny rozpuszczalnik stanowi mieszaninę etanolu i octanu etylu. Zgodnie z alternatywnym wykonaniem lotny rozpuszczalnik stanowi mieszaninę alkoholu izopropylowego i etanolu. Zgodnie z wykonaniem wynalazku lotny rozpuszczalnik jest obecny w ilości od około 40% do około 99,85% wagowych. Zgodnie z innym wykonaniem lotny rozpuszczalnik jest obecny w ilości od około 60% do około 90% wagowych. Zgodnie z jeszcze innym wykonaniem lotny rozpuszczalnik jest obecny w ilości od około 75% do około 85% wagowych.

Składnik tworzący błonę

[0033] Zgodnie z jednym wykonaniem niniejszego wynalazku składnik tworzący błonę stanowi polimer tworzący błonę. Odpowiednie polimery tworzące błonę obejmują hydroksypropylometylocelulozę, hydroksypropylocelulozę, poliwinylpirolidon, karbomer, PVM/MA polimer usieciowany dekadieniem, hydroksypropyloguar, kopolimer akrylanów oktyloakryloamidu, kopolimer metakrylanu aminoalkilu, kopolimer metakrylanu amoniowego, kopolimery PVP/VA, PVA, kopolimer estru alkilowego C₂ - C₄ PVM/MA, szelak lub ich połączenia lub ich mieszaniny.

[0034] Zgodnie z jednym wykonaniem polimer tworzący błonę stanowi polimer hydrofilowy. Odpowiednio polimer hydrofilowy jest wybrany spośród hydroksypropylometylocelulozy, hydroksypropylocelulozy, poliwinylpirolidonu, karbomeru, PVM/MA polimeru usieciowanego dekadieniem lub hydroksypropyloguaru.

[0035] Zgodnie z alternatywnym wykonaniem polimer tworzący błonę stanowi polimer hydrofobowy. Odpowiednio, polimer hydrofobowy jest wybrany spośród kopolimeru akrylanów oktyloakryloamidu, kopolimeru metakrylanu aminoalkilu, kopolimeru metakrylanu amoniowego, kopolimeru PVP/VA, PVA, kopolimeru estru alkilowego C₂-C₄ PVM/MA i szelaku.

[0036] Zgodnie z wykonaniem wynalazku kopolimer estru alkilowego C₂ - C₄ PVM/MA stanowi ester etylowy, ester izopropylowy lub ester butylowy. Zgodnie z jednym z wykonań składnik tworzący błonę stanowi kopolimer estru butylowego PVM/MA.

[0037] Zgodnie z wykonaniem wynalazku składnik tworzący błonę jest obecny w ilości od około 0,05% do około 40% wagowych. W innym wykonaniu, składnik tworzący błonę jest obecny w ilości od około 0,1% do około 25% wagowych. Zgodnie z jeszcze innym wykonaniem, składnik tworzący błonę jest obecny w ilości od około 10% do około 20% wagowych.

[0038] Do leczenia „jeden raz na dobę” korzystne jest stosowanie polimeru hydrofilowego jako składnika tworzącego błonę. Do leczenia „jeden raz na tydzień” korzystne jest stosowanie polimeru hydrofobowego jako składnika tworzącego błonę. Stosowanie takiego polimeru hydrofobowego

powoduje powstawanie błony odpornej na wodę i na ścieranie, odpowiedniej do przedłużonego leczenia (tzn. mniej częstego stosowania).

Kompozycja pianki aerozolowej

[0039] Zgodnie z alternatywnym wykonaniem kompozycja farmaceutyczna zawiera ponadto wodę, będący składnikiem surfaktant i propelent. Zgodnie z tym wykonaniem kompozycja stanowi kompozycję pianki aerozolowej.

[0040] Zgodnie z wykonaniem wynalazku woda jest obecna w kompozycji w ilości od około 80% do około 96% wagowych. W innym wykonaniu woda jest obecna w ilości od około 90% do około 95% wagowych, tak jak około 90%, 91%, 92%, 93%, 94% lub 95% wagowych.

[0041] Kompozycje pianki aerozolowej do stosowania miejscowego według niniejszego wynalazku zawierają składnik będący surfaktantem. Uważa się, że surfaktant emulguje monoester kwasu tłuszczowego i glicerolu w składniku wodnym tzn. tworzy emulsję oleju w wodzie.

[0042] Korzystnie surfaktant jest obecny w kompozycji w ilości od około 0,01% do około 10% wagowych. W innym wykonaniu surfaktant jest obecny w ilości od około 0,25% do około 2% wagowych, tak jak około 0,25%, 0,5%, 0,75%, 1%, 1,25%, 1,5%, 1,75% lub 2% wagowych.

[0043] Równowaga hydrofilowa/lipofilowa (HLB) surfaktanta opisuje jego powinowactwo do wody lub do oleju. Wartości HLB są w zakresie od 1 (całkowicie lipofilowy) do 20 (całkowicie hydrofilowy), przy czym 10 oznacza zrównoważenie obu charakterystyk. Surfactanty lipofilowe mają tendencję do tworzenia emulsji woda-w-oleju (w/o), natomiast surfaktanty hydrofilowe mają tendencję do tworzenia emulsji olej-w-wodzie (o/w). Wartość HLB mieszaniny dwóch surfaktantów równa się wartości uzyskanej przez pomnożenie ułamka wagowego surfaktanta A przez wartość HLB plus ułamek wagowy surfaktanta B pomnożony przez wartość jego HLB (średnia ważona).

[0044] W jednym z wykonania surfaktant jako składnik zawiera surfaktant hydrofilowy. Korzystnie, surfaktant jako składnik jest wolny lub zasadniczo wolny od surfaktanta lipofilowego.

[0045] W innym wykonaniu, surfaktant hydrofilowy stanowi niejonowy surfaktant hydrofilowy. W jednym z wykonania niejonowy surfaktant hydrofilowy stanowi hydrofilowy eter oksyetylenowanego alkoholu tłuszczowego lub hydrofilową pochodną sorbitanu.

[0046] Zgodnie z wykonaniem wynalazku niejonowy surfaktant hydrofilowy stanowi hydrofilowy eter oksyetylenowanego alkoholu tłuszczowego. Korzystnie, hydrofilowy eter oksyetylenowanego alkoholu tłuszczowego jest wybrany z grupy składającej się z steareth-10, steareth-20, cetareth-6, cetareth-10, cetareth-12, cetareth-15, cetareth-20, cetareth-21, cetareth-22, cetareth-25, cetareth-30, cetareth-31, cetareth-32, cetareth-33, laureth-5, laureth-9, laureth-10, laureth-12, laureth-15, laureth-20, laureth-21, laureth-22, laureth-23, nonoxynol-9, oleth-10, oleth-20 i ich mieszanin.

[0047] Zgodnie z wykonaniem wynalazku hydrofilowy eter oksyetylenowanego alkoholu tłuszczowego stanowi cetareth-20.

[0048] W innym wykonaniu, hydrofilowy surfaktant niejonowy stanowi hydrofilową pochodną sorbitanu. Korzystnie hydrofilową pochodną sorbitanu wybiera się z polisorbatu 20, polisorbatu 40, polisorbatu 60 lub polisorbatu 80 lub ich połączeń lub mieszanin.

[0049] Kompozycje pianki aerozolowej do stosowania miejscowego według niniejszego wynalazku zawierają propelent w celu wytwarzania pianki podczas wyzwiania pianki. Zgodnie z wykonaniem wynalazku propelent wybiera się z grupy składającej się z węglowodoru, chlorofluorowęglowodoru, eteru dimetylowego, fluorowęglowodoru i ich mieszanin.

[0050] W jednym z wykonania propelent stanowi mieszaninę węglowodorów. W dalszym wykonaniu mieszanina węglowodorów stanowi mieszaninę propanu, n-butanu i izobutanu.

[0051] Propelent jest zwykle obecny w ilości od około 3% do około 15% wagowych. W jednym z wykonania propelent jest obecny w ilości od około 5% do około 10% wagowych, tak jak około 5%, 6%, 7%, 8%, 9% lub 10% wagowych.

[0052] Kompozycję pianki aerozolowej pakuje się w pojemniki ciśnieniowe, takie jak standardowe dozowniki aerozoli.

[0053] Gdy kompozycję uwalnia się z pojemnika ciśnieniowego, stanowi ona piankę aerozolową (znaną także jako mus). W wykonaniu wynalazku pianka aerozolowa łamie się łatwo poprzez ścinanie, tak jak przez łagodne działanie mechaniczne np. przecieranie lub rozprowadzanie.

[0054] Standardowe dozowniki aerozoli do stosowania zgodnie z niniejszym wynalazkiem obejmują pojemniki aluminiowe, ocynowane i szklane.

[0055] W jednym z wykonania pojemniki ciśnieniowe stanowią jednoczęściowe pojemniki aluminiowe, w których powierzchnia wewnętrzna jest obudowana chemicznie obojętną okładziną. Jedną z korzystnych okładzin powierzchni wewnętrznej do stosowania zgodnie z niniejszym wynalazkiem jest poliamido-imid (PAM), taki jak dostępny z Exal Corporation, z Youngstown, Ohio. Pojemnik może być wyposażony w zawór do pionowego używania lub zawór do odwróconego używania oraz konwencjonalny aktywator wylotu pianki.

Dodatkowe środki czynne

[0056] Zgodnie z wykonaniem niniejszego wynalazku, kompozycje farmaceutyczne mogą zawierać drugi środek farmaceutycznie czynny.

[0057] W wykonaniu wynalazku drugi środek farmaceutycznie czynny wybiera się z grupy składającej się ze środka przeciwbakteryjnego, środka przeciwgrzybiczego, kortykosteroidu i analogu witaminy D.

[0058] Zgodnie z dalszym wykonaniem, drugi środek farmaceutycznie czynny stanowi środek przeciwbakteryjny. Korzystnie, środek przeciwbakteryjny jest wybrany z grupy składającej się z gentamycyny, neomycyny, streptomycyny, proksetylu cefpodoksymu, klindamycyny, linkomycyny, erytromycyny, bacytracyny, gramicydyny, wankomycyny, doksycykliny, minocykliny, oksytetracykliny, tetracykliny, fosfomycyny, kwasu fusydowego, mupirocyny, sulfacetamidu, metronidazolu, dapsonu, triklosanu, czwartorzędowych soli amoniowych, soli srebrowej sulfadiazyny, oraz ich soli i estrów.

[0059] Zgodnie z innym wykonaniem drugi środek farmaceutycznie czynny stanowi środek przeciwgrzybiczy. Korzystnie środek przeciwgrzybiczy wybiera się z grupy składającej się z echinokandyn, takich jak anidulafungina, kaspofungina i mikafungina; polienów, takich jak

amfoterycyna B, kandycydyna, filipina, fungichromina, hachimycyna, hamycyna, lucensomycyna, mepartrycyna, natamycyna, nystatyna, pecylocyna, perymycyna; alliloamin takich jak butenafina, naftyfina i terbinafina; imidazoli, takich jak bifonazol, butokonazol, chlormidazol, klokonazol, klotrymazol, ekonazol, enilkonazol, fentikonazol, flutrymazol, izokonazol, ketokonazol, lanokonazol, mikonazol, netykonazol, omokonazol, azotan oksykonazolu, sertakonazol, sulkonazol i tiokonazol; tiokarbaminianów, takich jak liranaftalan, tolcyklat, tolindat i tolnaftat; triazoli, takich jak albakonazol, pramikonazol, flukonazole, itrakonazol, lulikonazol, posakonazol, rawukonazol, saperkonazol, terkonazol i worykonazol; i innych środków przeciwgrzybiczych takich jak akryzorcyna, amorolfina, bifenamina, bromosalicylochloranilid, buklozamid, propionian wapnia, chlorfenezyna, cyklopiroks, kloksychina, koparafinat, eksalamid, flucytozyna, haloprogin, heksetydyna, loflukarban, nifuratel, jodek potasu, kwas propionowy, pirytion, salicyloanilid, propionian sodu, sulbentyna, tenonitrozol, triacetyna, kwas undecylenowy, propionian cynku, grizeofulwina, oligomycyna, pirolnityna, sykanina, wirydian oraz ich sole i estry.

[0060] Zgodnie z wykonaniem wynalazku środek przeciwgrzybiczy stanowi albakonazol.

[0061] Zgodnie z jednym z wykonan monoester kwasu tłuszczowego i glicerolu stanowi 1-dekanoilolac-glicerol (tzn. 1-monokapryna) i drugi środek farmaceutycznie czynny stanowi albakonazol.

[0062] Zgodnie z innym wykonaniem drugi środek farmaceutycznie czynny stanowi kortykosteroid. Korzystnie kortykosteroid wybiera się z grupy składającej się z alklometazonu, amcynonidu, beklometazonu, betametazonu, budezonidu, klobetazolu, klobetazonu, kortizonu, dezonidu, dezoksymetazonu, diflorazonu, diflukortolonu, fluklorolonu, flumetazonu, fluocynolonu, fluocynonidu, fluokortinu butylu, fluokortolonu, fluprednidenu, flurandrenolidu, flurandrenolonu, flutikazonu, halcynonidu, halobetazolu, hydrokortizonu, metyloprednizolonu, mometazonu, prednizonu, acetonidu triamcynolonu, prednikarbatu, ich soli i estrów.

[0063] Zgodnie z jeszcze innym wykonaniem drugi środek farmaceutycznie czynny stanowi analog witaminy D. Korzystnie analog witaminy D wybiera się z grupy składającej się z kalcydiolu, kalcytriolu, kalcypotrienu, parykalcytolu, 22-oksakalcytriolu, dihydrotachysterolu, kalcyferolu, ich soli i estrów.

[0064] Drugi środek farmaceutycznie czynny jest obecny w ilości terapeutycznie skutecznej. Zgodnie z wykonaniem wynalazku drugi środek farmaceutycznie czynny jest obecny w ilości od około 0,005% do około 15% wagowych.

Inne składniki

[0065] Kompozycje farmaceutyczne według niniejszego wynalazku mogą zawierać dodatkowo substancje pomocnicze takie jak znane ze stanu techniki. Korzystnie substancje pomocnicze wybiera się z substancji regulujących pH, substancji pochłaniających wilgoć, substancji ekspandujących błonę, substancji chelatotwórczych, przeciwutleniaczy, substancji konserwujących, plastyfikatorów, wzmacniaczy penetracji, substancji smakowo-zapachowych, substancji barwiących, substancji powierzchniowo czynnych, emolientów, substancji żelujących, zmiataczy wolnych rodników lub ich połączeń lub mieszanin.

Substancje regulujące pH

[0066] Kompozycje farmaceutyczne według niniejszego wynalazku mogą zawierać dodatkowo substancje regulujące pH. W jednym z wykonanń substancję regulującą pH stanowi zasada. Korzystnie zasady regulujące pH obejmują aminy, wodorowęglany, węglany i wodorotlenki, takie jak wodorotlenki metali alkalicznych i metali ziem alkalicznych, jak również wodorotlenki metali przejściowych. W innym wykonaniu, substancję regulującą pH stanowi kwas lub sól kwasu lub ich mieszaniny. Zgodnie z innym wykonaniem substancję regulującą pH stanowi roztwór buforowy. Korzystnie roztwór buforowy wybiera się spośród cytrynianu/ kwasu cytrynowego, octanu/ kwasu octowego, fosforanu/ kwasu fosforowego, mrówczanu/ kwasu mrówkowego, propionianu/ kwasu propionowego, mleczanu/ kwasu mlekowego, węglanu/ kwasu węglowego, kationu amoniowego/ wody amoniakalnej, wersenianu/ kwasu wersenowego lub ich połączeń lub mieszanin.

[0067] Zgodnie z wykonaniem wynalazku substancja regulująca pH jest obecna w ilości od około 0,01% do około 10% wagowych. Zgodnie z innym wykonaniem, substancja regulująca pH jest obecna w ilości wystarczającej do doprowadzenia pH kompozycji do wartości w zakresie od około 4 do około 6,5.

Substancje pochłaniające wilgoć

[0068] Kompozycje farmaceutyczne według niniejszego wynalazku mogą ponadto zawierać substancję pochłaniającą wilgoć. Nieograniczające przykłady substancji pochłaniających wilgoć użytecznych w tym odniesieniu obejmują glicerol, sorbitol, maltitol, polidekstrozę, triacetynę, glikol propylenowy, estry glikolu polietylenowego (PEG) obejmujące stearynian PEG-20, stearynian PEG-40, stearynian PEG-150, distearynian PEG-150 i stearynian PEG-100, alkoksylowane alkohole obejmujące laureth-12, cetareth-20, laureth-23, glycereth-7, glycereth-12, glycereth-26, PEG-4, PEG-6, PEG-8, PEG-12, PEG-32, PEG-75, PEG-150 lub ich połączenia lub mieszaniny. W korzystnym wykonaniu substancję pochłaniającą wilgoć stanowi glicerol.

[0069] W wykonaniu wynalazku kompozycje według niniejszego wynalazku zawierają około 0,1 % do około 10% wagowych substancji pochłaniającej wilgoć. W dalszym wykonaniu kompozycje według niniejszego wynalazku zawierają około 0,5% do około 5% wagowych substancji pochłaniającej wilgoć.

Substancje ekspandujące błonę

[0070] Kompozycje farmaceutyczne według niniejszego wynalazku, zwłaszcza kompozycje lakierów do paznokci mogą ponadto zawierać co najmniej jedną substancję ekspandującą błonę. Nieograniczające przykłady substancji ekspandujących błonę użytecznych w tym odniesieniu obejmują węglan wapnia, fosforan wapnia, stearynian wapnia, stearynian magnezu, stearynian cynku, siarczan wapnia, ditlenek krzemu koloidalny, kaolin, węglan magnezu, krzemian magnezu, sodu

stearylofumaran, talk, ditlenek tytanu, tlenek cynku lub ich połączenia lub mieszaniny. W wykonaniu wynalazku substancja ekspandująca błonę jest obecna w ilości od około 0,1% do około 2% wagowych.

Substancje chelatujące

[0071] Kompozycje farmaceutyczne według niniejszego wynalazku mogą ponadto zawierać substancję chelatującą. Nieograniczające przykłady substancji chelatujących użytecznych w tym odniesieniu obejmują kwas cytrynowy, (mono) cytrynian izopropylu, cytrynian stearylu, cytrynian lecytyny, kwas glukonowy, kwas winowy, kwas szczawiowy, kwas fosforowy, tetrapirofosforan sodu, monofosforan potasu, heksametafosforan sodu, heksametafosforan wapnia, sorbitol, glicynę (kwas aminooctowy), glukaminian metylu, trietanolaminę (trolaminę), EDTA, DEG (dihydroksyetyloglicynę), DPTA (kwas dietylenotriaminopentaoctowy), NTA (kwas nitrylotrioctowy), HEDTA (kwas N-(hydroksyetylo)-etylenotriaminotrioctowy), aminokarboksylany, dimerkaperol (BAL), kwas laryksynowy (maltol), ligandy jednodonorowe (jony fluorkowe i cyjankowe), difenylotiokarbazon, o-fenantrolinę, difenyloaminosulfonian baru, glukohexaponian sodu, 8-hydroksychinolinę, kompleksy olefin (takie jak dicyklopentadienylożelazo), porfiry, fosfoniany lub ich połączenia lub mieszaniny. W wykonaniu wynalazku substancja chelatująca jest obecna w ilości od około 0,1 % do około 1% wagowych.

Przeciwutleniacze

[0072] Kompozycje farmaceutyczne według niniejszego wynalazku mogą ponadto zawierać przeciwutleniacz. Nieograniczające przykłady substancji działających tu jako przeciwutleniacze obejmują butyloowany hydroksytoluen, butyloowany hydroksyanizol, tokoferol, galusan propylu, witaminę E TPGS lub ich połączenia lub mieszaniny. W wykonaniu wynalazku kompozycje według niniejszego wynalazku zawierają przeciwutleniacz w ilości od około 0,001 % do około 1% wagowych.

Substancje konserwujące

[0073] Kompozycje farmaceutyczne według niniejszego wynalazku mogą ponadto zawierać substancje konserwujące. Nieograniczające przykłady substancji działających tu jako substancje konserwujące obejmują alkohol benzylowy, diazolidinylomocznik, metyloparaben, etyloparaben, propyloparaben, butyloparaben, fenoksyetanol, kwas sorbowy, kwas benzoowy, ich sole lub ich połączenia lub mieszaniny. W wykonaniu wynalazku, kompozycje według niniejszego wynalazku zawierają substancję konserwującą w ilości od około 0,01% do około 2% wagowych.

Sposoby leczenia

[0074] Kompozycje według niniejszego wynalazku są szczególnie skuteczne w leczeniu zakażeń

specyficznymi dermatofitami *Trichophyton rubrum*. Zgodnie z wykonaniem niniejszy wynalazek dotyczy kompozycji farmaceutycznych zawierających związki o wzorze Ia do stosowania miejscowego w leczeniu lub zapobieganiu zaburzeniom grzybiczym wywołanym przez zakażenia *Trichophyton rubrum*. W jednym z wykonania zaburzenie grzybicze jest wybrane z grupy składającej się z grzybicy paznokci, *tinea pedis* (grzybicy stóp), grzybicy goleni (pachwiny) i dermatofitozy (grzybicy skóry). Zgodnie z jednym z wykonania zaburzeniem grzybiczym jest grzybica paznokci. Kompozycje według niniejszego wynalazku są również skuteczne w leczeniu stanów grzybiczych wywołanych przez *Trichophyton mentagrophytes* i *Epidermophyton floccosum*.

Terapia skojarzona

[0075] W innym wykonaniu kompozycje według niniejszego wynalazku można stosować w połączeniu z dodatkową (osobną) postacią dawkowania do polepszenia leczenia stanów grzybiczych. Dodatkowe postaci dawkowania można podawać lub mogą być przyjmowane w tym samym czasie co kompozycja według niniejszego wynalazku tzn. współpodawane. Alternatywnie, jedną z kompozycji według niniejszego wynalazku lub dodatkową postać dawkowania podaje się rano, a drugą wieczorem (lub na odwrót).

[0076] W wykonaniu wynalazku kompozycje według niniejszego wynalazku podaje się w połączeniu z oddzielną kompozycją doustną zawierającą środek przeciwgrzybiczy, który korzystnie jest inny niż monoestry kwasów tłuszczowych według niniejszego wynalazku. Przykładowe środki przeciwgrzybicze odpowiednie do stosowania w doustnych kompozycjach obejmują, bez ograniczania, terbinafinę, albakonazol, pramikonazol, itraconazol, grizeofulwinę lub flukonazol.

[0077] Zgodnie z alternatywnym wykonaniem kompozycje farmaceutyczne według niniejszego wynalazku stosuje się w terapii podtrzymującej. Terapię podtrzymującą zaczyna się po istotnym lub całkowitym złagodzeniu objawów stanu grzybiczego w następstwie leczenia podstawowego. Zgodnie ze szczególnym wykonaniem kompozycję do terapii podtrzymującej stanowi pianka aerozolowa zawierająca 1-dekanoilo-rac-glicerol (C₁₀), tzn. 1-monokaprynę.

Definicje

[0078] Stosowane tutaj określenia „podawane”, „podawanie” odnoszą się do dowolnego sposobu, w którym zgodnie z dobrą praktyką lekarską, dostarcza się kompozycję pacjentowi w sposób umożliwiający uzyskanie efektu terapeutycznego.

[0079] Należy rozumieć, że stosowane określenia wskazujące na liczbę pojedynczą odnoszą się do „jednego lub więcej” wymienionych składników. Zrozumiałe jest dla specjalisty, że zastosowanie liczby pojedynczej w tym przypadku obejmuje również formę mnogą, jeśli szczególnie nie zaznaczono inaczej. Zatem określenia takie i „co najmniej jeden” stosuje się zamiennie w tym opisie.

[0080] W niniejszym opisie w ujawnieniach różnych wykonań stosuje się wyrażenie „zawierające”, jednakże będzie zrozumiałe dla specjalisty, że w pewnych konkretnych przypadkach wykonanie można alternatywnie opisywać stosując wyrażenia „zawierające zasadniczo” lub „składające się z”.

[0081] Stosowane tutaj frazy „skuteczna ilość” lub „ilość terapeutycznie skuteczna” środka czynnego lub składnika albo środka farmaceutycznie czynnego lub składnika, które są tu synonimami, odnoszą się do ilości środka farmaceutycznie czynnego wystarczającej po podawaniu do uzyskania efektu terapeutycznego. Ilość terapeutycznie skuteczna środka farmaceutycznie czynnego może być, będzie lub jest spodziewane, że będzie odpowiednia do leczenia zaburzeń grzybiczych. Skuteczne ilości środków farmaceutycznie czynnych będą różne w zależności od poszczególnych stanów podlegających leczeniu, ciężkości tych stanów, czasu trwania leczenia i konkretnych składników stosowanej kompozycji.

[0082] Stosowane tutaj określenie „matryca” oznacza przestrzeń wewnątrz struktury usieciowanego polimeru. Przestrzeń ta służy również jako „zbiornik”, w którym składnik czynny lub składniki znajdują się przed podawaniem

[0083] Stosowane tutaj określenie „ich sole” dotyczy soli, które są farmaceutycznie dopuszczalne i wykazują pożądaną działanie farmakologiczne związku macierzystego. Takie sole obejmują: (1) addycyjne sole z kwasami, utworzone z kwasami takimi jak na przykład, kwas octowy, kwas benzoowy, kwas cytrynowy, kwas glukonowy, kwas glutaminowy, kwas glutarowy, kwas glikolowy, kwas chlorowodorowy, kwas mlekowy, kwas maleinowy, kwas jabłkowy, kwas malonowy, kwas migdałowy, kwas fosforowy, kwas propionowy, kwas sorbowy, kwas bursztynowy, kwas siarkowy, kwas winowy, aminokwasy pochodzenia naturalnego i syntetycznego i ich mieszaniny; lub (2) sole utworzone, gdy proton kwasowy obecny w związku macierzystym jest (i) zastąpiony przez jon metalu, np. jon metalu alkalicznego, jon metalu ziem alkalicznych lub jon glinu; albo (ii) protonuje zasadę organiczną, taką jak na przykład etanoloamina, dietanoloamina, trietanoloamina, trometamina i N-metyloglukamina.

[0084] Stosowane tutaj określenie „zasadniczo wolne” od konkretnych składników odnosi się do kompozycji z mniejszą niż około 1% zawartością konkretnego składnika.

[0085] Stosowane tutaj określenie „leczenie” lub „traktowanie” stanu obejmuje złagodzenie co najmniej jednego objawu tego stanu, zmniejszenie ciężkości stanu albo opóźnienie, zapobieganie lub hamowanie progresji stanu. Potrzeba leczenia nie oznacza, że oczekuje się całkowitego wyleczenia stanu. Użyteczna kompozycja według niniejszego wynalazku zapewnia jedynie zmniejszenie ciężkości stanu, zmniejszenie ciężkości objawów jemu towarzyszących, zapewnienie poprawy jakości życia pacjenta albo opóźnienie lub zapobieżenie lub hamowanie wystąpienia stanu.

[0086] W celu lepszego zrozumienia niniejszego ujawnienia i nie ograniczając jego zakresu, jeśli nie jest inaczej wyraźnie zaznaczone, wszystkie liczby określające ilości, procenty lub proporcje oraz inne wartości liczbowe użyte w opisie i w zastrzeżeniach mają być rozumiane jako modyfikowane we wszystkich przypadkach przez określenie „około”.

[0087] Inne określenia tu stosowane są rozumiane zgodnie z ich znaczeniami dobrze znanymi ze stanu techniki. Jeśli nie określono inaczej, wszystkie określenia techniczne i naukowe mają takie

same znaczenia jak zwyczajowo rozumiane przez specjalistę z dziedziny, której dotyczy niniejszy wynalazek.

[0088] Następujące przykłady stanowią ilustrację obecnego wynalazku.

Przykłady biologiczne

Przykład 1- Próba ciekłego bulionu

[0089] Minimalne stężenie hamujące (MIC) różnych badanych środków testowano zgodnie ze standardową procedurą przeciwko dwóm dermatofitom: *Trichophyton rubrum* i *Trichophyton mentagrophytes*:

1. cyklopiroks
2. terbinafina HCl
3. azotan ekonazolu
4. tiokonazol
5. ketokonazol
6. kwas fusarowy
7. 1-monokapryna (1-dekanoilo-rac-glicerol)

[0090] *Trichophyton rubrum* i *Trichophyton mentagrophytes* hodowano na agarze ziemniaczanym z dekstrozą (PDA) w temperaturze 30°C przez 1-5 tygodni. Jeden klon wybierano losowo i hodowano w bulionie sabouraud z dekstrozą (SDB) do gęstości 1×10^6 jednostek tworzących kolonię (cfu) na ml. Badane związki dodawano w różnych stężeniach do kultur dermatofitów i inkubowano przez okres do 4 tygodni. W każdym tygodniu pobierano porcje cieczy hodowlanej i umieszczano na płytkach PDA, po czym inkubowano przez okres do 3 tygodni w celu oceny wzrostu. Płytki badano i fotografowano w każdym tygodniu. Kultury uznawano za pozytywne, gdy więcej niż dwie kolonie znajdowano na płytce.

[0091] Wyniki oceny aktywności przeciwgrzybiczej różnych środków w cieczy (bulionie) hodowli *Trichophyton rubrum* i *Trichophyton mentagrophytes* przedstawiono na fig. 1.

[0092] Wyniki oceny ciekłego bulionu sugerują, że ranking aktywności przeciwgrzybiczej w bulionie dermatofitów przedstawia się następująco: 1) terbinafina i ekonazol, 2) tiokonazol, 3) ketokonazol, 4) cyklopiroks, 5) 1-monokapryna i 6) kwas fusarowy.

[0093] Terbinafina i ekonazol były najbardziej aktywne w tej próbie i wykazywały minimalne stężenia hamujące (MIC) poniżej najniższego badanego stężenia ($< 3,9 \mu\text{g/ml}$).

[0094] Kwas fusarowy był najmniej aktywny z MIC $500 \mu\text{g/ml}$.

[0095] 1-Monokapryna wykazała MIC $250 \mu\text{g/ml}$, cyklopiroks wykazał MIC $31,3 \mu\text{g/ml}$.

Przykład 2 – Model zakażenia paznokcia

[0096] Następujący przykład dostarcza porównania skuteczności kompozycji przedstawionej w Tabeli 1 a) z dostępną handlowo kompozycją porównawczą lakieru do paznokci PENLAC®.

[0097] W badaniu wykorzystano do porównania *in vitro* model zakażenia paznokci. W celu oznaczenia skuteczności badanych formułacji w badaniu stosowano próbki paznokci pochodzące ze zwłok zakażone *Trichophyton rubrum*. Oznaczenia przeprowadzano w warunkach zbliżonych do sytuacji klinicznych, a zatem miały bardziej praktyczne odniesienie niż próba ciekłego bulionu, jak opisano powyżej. W celu przedstawienia skuteczności różnych formułacji w zmniejszaniu żywotności komórek grzybów, jako biologiczne markery w oznaczeniu wykorzystano poziomy ATP odzyskane z żywych organizmów.

[0098] Fig. 2 przedstawia różnice w ATP uwolnionego z *Trichophyton rubrum* próbek zakażonych paznokci po aplikacji kompozycji przedstawionej w Tabeli 1a), dostępnego handlowo porównawczego lakieru do paznokci (lakieru do paznokci PENLAC®), próbek placebo i próbek kontrolnych (wszystkie zestawy badań testowano w powtórzeniach n=6). Obserwowano, że ilość ATP odzyskana z próbek zakażonych paznokci po aplikacji kompozycji według niniejszego wynalazku była znacząco mniejsza niż ilość ATP odzyskana z *Trichophyton rubrum* z próbek zakażonych paznokci traktowanych lakierem do paznokci PENLAC®. To pokazuje, że w porównaniu do dostępnego handlowo porównawczego lakieru do paznokci, kompozycje według niniejszego wynalazku są znacząco bardziej skuteczne w zmniejszaniu żywotności komórek *Trichophyton rubrum* w próbkach paznokci.

Przykłady formułacji

Przykład 3 – lakier do paznokci z 1-monokapryną

[0099] Następujące przykłady przedstawiają kompozycje lakieru do paznokci według niniejszego wynalazku, dostarczając w % wag/wag.:

Tabele 1a i 1b

a) Składnik	% wag./wag.	b) Składnik	% wag./wag.
1-monokapryna	6%	1-monokapryna	6%
Octan etylu	34%	albakonazol	3%
Kopolimer ester butylowy PVM/MA (Gantrez ES-425)	29%	Octan etylu	31%
Etanol (bezwodny)	31%	Kopolimer ester butylowy PVM/MA (Gantrez ES-425)	29%
		Etanol (bezwodny)	31%
Całość	100%	Całość	100%

Uwaga: Gantrex ES-425 jest dostarczany jako 50% roztwór w etanolu, tzn. 29% Gantrez ES-425 stanowi ekwiwalent 14,5% żywicy polimerowej. Zatem, w Tabeli 1a przedstawiono kompozycję zawierającą 6% 1-monokapryny, 34% octanu etylu, 45,5% etanolu i 14,5% składnika tworzącego błonę. Podobnie w Tabeli 1b przedstawiono kompozycję zawierającą 6% 1-monokapryny, 3% albakonazolu, 31% octanu etylu, 45,5% etanolu i 14,5% składnika tworzącego błonę.

[0100] Lakiery do paznokci sporządzano następująco:

1. rozpuścić 1-monokaprynę w rozpuszczalniku stanowiącym etanol, podczas mieszania (a następnie, jeśli ma to zastosowanie, rozpuścić drugi środek czynny w rozpuszczalniku stanowiącym etanol)
2. gdy składnik(i) czynny(e) jest (są) w całości rozpuszczone, dodać rozpuszczalnik octan etylu, podczas mieszania
3. mieszając dodać Gantrez ES-425 i mieszać do uzyskania klarownego roztworu.

Przykład 4 – kompozycja pianki aerozolowej 1-monokapryny

[0101] Następujący przykład ilustruje kompozycję pianki aerozolowej według niniejszego wynalazku. Pianka jest odpowiednia do leczenia podstawowego grzybicy paznokci lub w terapii podtrzymującej.

Tabela 2

Pianka aerozolowa	% wag./wag.	% wag./wag.
1-monokapryna	2	1,9
Cetomakrogol 1000 (Cetareth 20)	0,5	0,475
Woda	97,5	92,625
Propelent węglowodorowy (P40/45)	-	5
Całość	100,00	100,00

[0102] Bazę pianki aerozolowej sporządza się następująco:

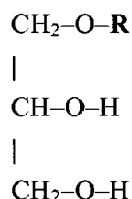
1. ogrzać 1-monokaprynę (2%) z cetomakroglem 1000 (0,5%) do uzyskania klarownego roztworu
2. dodać gorącą wodę (47,5 % wag./wag.) do klarownego roztworu z etapu 1 uzyskując półprzezroczysty, nieco opalizujący roztwór
3. dodać zimną wodę (50 % wag./wag.) do uzyskania bardziej opalizującego roztworu, który stanowi bazę pianki

Wytwarzanie pianki aerozolowej:

[0103] Przenieść bazę pianki do pojemnika aerozolu, wstawić zawór, podłączyć do próżni pojemnik aerozolu i dodać odpowiedni propelent węglowodorowy do uzyskania kompozycji pianki aerozolowej.

Zastrzeżenia patentowe

1. Kompozycja do stosowania miejscowego w leczeniu lub zapobieganiu stanom grzybiczym wywołanym przez *Trichophyton rubrum* u pacjenta, zawierająca terapeutycznie skuteczną ilość monoestru kwasu tłuszczowego i glicerolu o wzorze ogólnym Ia:



(Ia)

w którym **R** oznacza grupę acylową o rozgałęzionym łańcuchu lub prostym łańcuchu posiadającym od 4 to 22 atomów węgla, i zawierająca farmaceutycznie dopuszczalny nośnik lub rozcieńczalnik oraz ewentualnie drugi środek farmaceutycznie czynny.

2. Kompozycja do stosowania według zastrz. 1, w której **R** oznacza grupę acylową o łańcuchu prostym posiadającym od 8 to 14 atomów węgla wybraną z grupy składającej się z -C(O)-C₇H₁₅, -C(O)-C₈H₁₇, -C(O)-C₉H₁₉, -C(O)-C₁₀H₂₁, -C(O)-C₁₁H₂₃, -C(O)-C₁₂H₂₅, i -C(O)-C₁₃H₂₇.

3. Kompozycja do stosowania według zastrz. 1 albo 2, w której **R** oznacza grupę acylową o łańcuchu prostym stanowiącą -C(O)-C₉H₁₉.

4. Kompozycja do stosowania według dowolnego z zastrz. 1 do 3, w której monoester kwasu tłuszczowego i glicerolu jest obecny w ilości od 0,1 % do 20% wagowych.
5. Kompozycja do stosowania według dowolnego z zastrz. 1 do 4, którą stanowi lakier do paznokci.
6. Kompozycja do stosowania według zastrz. 5, którą stanowi lakier do paznokci i która zawiera ponadto co najmniej jeden lotny rozpuszczalnik i składnik tworzący błonę.
7. Kompozycja do stosowania według zastrz. 6, w której co najmniej jeden lotny rozpuszczalnik stanowi mieszaninę octanu etylu i etanolu.
8. Kompozycja do stosowania według zastrz. 6 albo 7, w której składnik tworzący błonę stanowi kopolimer estru butylowego PVM/MA.
9. Kompozycja do stosowania według dowolnego z zastrz. 1 do 4, którą stanowi pianka aerozolowa.
10. Kompozycja do stosowania według zastrz. 9, która stanowi piankę aerozolową i zawiera ponadto wodę, składnik stanowiący surfaktant i propelent.
11. Kompozycja do stosowania według dowolnego z zastrz. 1 do 10, która to kompozycja zawiera drugi środek farmaceutycznie czynny, korzystnie albakonazol.
12. Kompozycja do stosowania według dowolnego z zastrz. 1 do 11, gdzie stan grzybiczy jest wybrany z grupy składającej się z grzybicy stóp, grzybicy gołeni, dermatofitozy i grzybicy paznokci.
13. Kompozycja do stosowania według zastrz. 12, gdzie stan grzybiczy stanowi grzybica paznokci.

Substancja czynna		1:2	1:4	1:8	1:16	1:32	1:64	1:128	1:256	Organizm
	1000 μg/ml	500 μg/ml	250 μg/ml	125 μg/ml	62.5 μg/ml	31.3 μg/ml	15.6 μg/ml	7.8 μg/ml	3.9 μg/ml	
Cyklopiroks	-	-	-	-	-	-	P	P	P	<i>T. rubrum</i>
	-	-	-	-	-	-	P	P	P	<i>T. mentagrophytes</i>
Terbinafina HCl	-	-	-	-	-	-	-	-	-	<i>T. rubrum</i>
	-	-	-	-	-	-	-	-	-	<i>T. mentagrophytes</i>
Azotan ekonazolu	-	-	-	-	-	-	-	-	-	<i>T. rubrum</i>
	-	-	-	-	-	-	-	-	-	<i>T. mentagrophytes</i>
Tiokonazol	-	-	-	-	-	-	-	-	P	<i>T. rubrum</i>
	-	-	-	-	-	-	-	P	P	<i>T. mentagrophytes</i>
Ketokonazol	-	-	-	-	-	-	-	P	P	<i>T. rubrum</i>
	-	-	-	-	-	-	P	P	P	<i>T. mentagrophytes</i>
Kwas fusarowy	-	-	P	P	P	P	P	P	P	<i>T. rubrum</i>
	-	-	P	P	P	P	P	P	P	<i>T. mentagrophytes</i>
Monokapryna	-	-	-	P	P	P	P	P	P	<i>T. rubrum</i>
	-	-	-	P	P	P	P	P	P	<i>T. mentagrophytes</i>

Figura 1

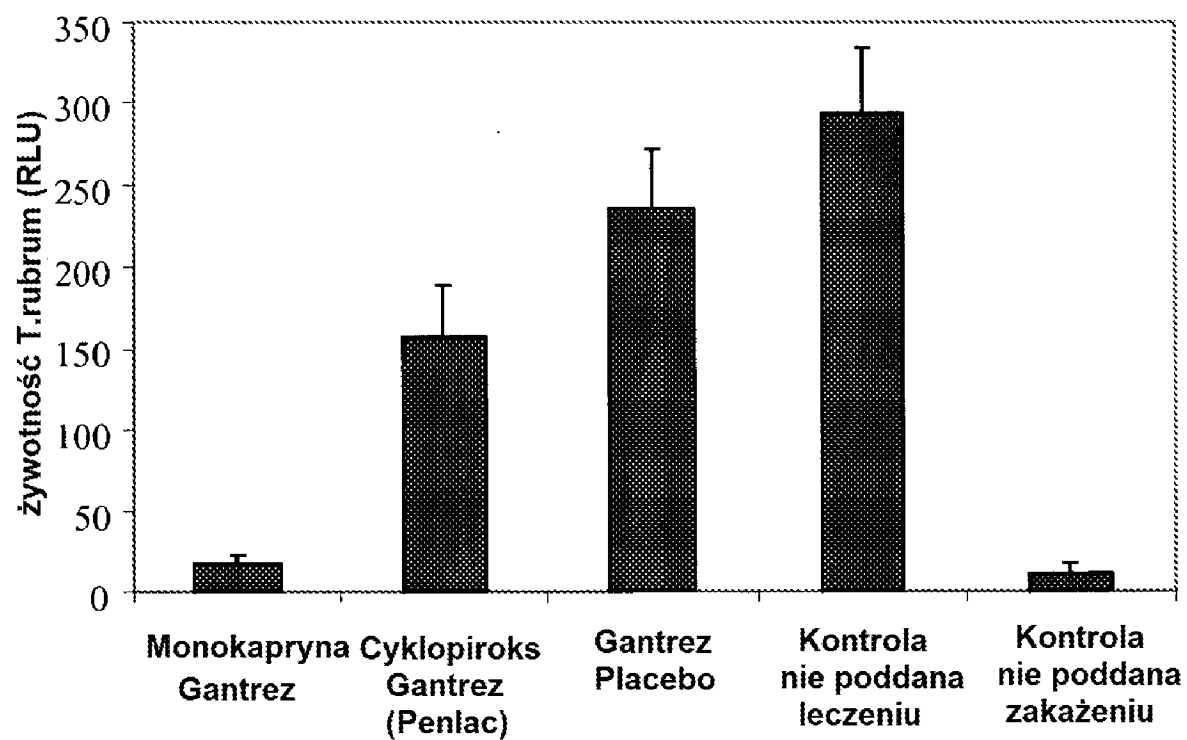


Figura 2

ODNOŚNIKI CYTOWANE W OPISIE

Poniższa lista odnośników cytowanych przez zgłaszającego ma na celu wyłącznie pomoc dla czytającego i nie stanowi części dokumentu patentu europejskiego. Pomimo, że dołożono największej staranności przy jej tworzeniu, nie można wykluczyć błędów lub przeoczeń i EUP nie ponosi żadnej odpowiedzialności w tym względzie.

Dokumenty patentowe cytowane w opisie

- US 4957730 A [0003]
- US 6455592 B, Laugier [0004]
- US 20030190340 A, Bohn [0005]
- US 20040028721 A, Colombo [0006]
- US 6596763 B, Thormar [0007]
- DE 19540465 A1, Wolf [0008]