

(19) Országkód:

HU



**MAGYAR
KÖZTÁRSASÁG**

**ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL**

SZABADALMI LEÍRÁS

(11) Lajstromszám:

210 500 B

(21) A bejelentés száma: 847/90
(22) A bejelentés napja: 1990. 02. 19.
(30) Elsőbbségi adatok:
00690/89 1989. 02. 24. CH
04045/89 1989. 11. 09. CH

(51) Int. Cl.⁶

A 61 K 7/043

(40) A közzététel napja: 1990. 10. 28.
(45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi
Közlönyben: 1995. 04. 28. SZKV 95/04

(72) Feltalálók:

dr. Ferro, Alberto, Riehen (CH)
dr. Gerhards, Jürgen, Arlesheim (CH)
dr. Werner, Roland, Bazel (CH)

(73) Szabadalmas:

F. Hoffmann-La Roche AG., Bazel (CH)

(74) Képvisező:

dr. Tóth-Urbán László
és dr. Jalsovszky Györgyné, Budapest

(54) **Antimikotikus hatású körömlakk és eljárás ennek előállítására**

(57) KIVONAT

A találmány szerinti készítmény antimikotikus hatóanyagként 0,25–10 t% 4-{3-[p-(α,α -dimetil-benzil)-fenil]-2-metil-propil}-2,6-dimetil-morfolint vagy 4-{3-[p-(1,1-dimetil-propil)-fenil]-2-metil-propil}-2,6-dimetil-morfolin valamely sóját és vízoldhatatlan filmképzőként 2–30 t% akril- és metakrilsav-észterekből készült, kis mennyiségben kvaterner ammónium-

csoportokat tartalmazó kopolimert, mimellett az ammóniumcsoportoknak a kopolimerben levő egyéb semleges akrilsav-, illetve metakrilsav-észterekhez viszonyított molaránya 1:20 és 1:40 közötti érték, és adott esetben adalékanyagokat – előnyösen lágyítókat, párolgásgyorsítókat vagy párolgáskésleltetőket – tartalmaz.

Találmányunk antimikotikus hatású, körömlakk formájában levő készítményekre és ennek előállítására vonatkozik. A találmányunk szerinti körömlakk legalább egy antimikotikus hatású anyagot és legalább egy vízoldhatatlan filmképzőt tartalmaz.

A 200 908 lajstromszámú magyar szabadalmi leírásban antimikotikus hatású körömlakk került ismertetésre, amely antimikotikus hatóanyagként egy 1-hidroxi-2-piridon-származékot tartalmaz. Ez a körömlakk többek között a körömnek gombás fertőzésekkel szemben történő és ennek oldására szolgáló oldószert vagy oldószerkeletet tartalmaz.

A szabadalmi leírás szerint alkalmazható filmképzők között zsírsav-vinil-észterekből és akrilsavból vagy metakrilsavból képezett kopolimerek is szerepelnek. Ezekben a kopolimerekben azonban kvaterner ammóniumcsoportok nincsenek jelen.

A 298 271 sz. európai közrebecsajtási iratból szintén köröm gombás fertőzéseinek kezelésére szolgáló, antimikotikus hatású körömlakk vált ismertté. Ez a körömlakk hatóanyagként a tioconazol, econazol, oxiconazol, miconazol, tolnaftat és naftifin-hidrokloridból álló csoport tagjai közül kiválasztott valamely imidazol-, tiokarbaminsav- vagy propenil-naftalin-metánamin-származékot és többek között vízoldhatatlan filmképzőt tartalmaz. Az idézett közrebecsajtási iratban filmképzőként akrilsavból és metakrilsavból álló kopolimereket is megemlítenek, ezekben a kopolimerekben azonban kvaterner ammóniumcsoportok nincsenek jelen.

Találmányunk célkitűzése az ismert antimikotikus hatású körömlakkok tulajdonságainak javítása, különösen az alábbi tulajdonságok tekintetében: jó behatoló-képesség, a bőr által való jó elviselhetőség, jó folyási viselkedés, jó felkenhetőség, rövid száradási idő, csupán közepes fényesség, megfelelően nagyfokú keménység és hosszú tartózkodási idő (kb. 3-4 nap).

Találmányunk értelmében a fenti célkitűzést oly módon valósítjuk meg, hogy vízoldhatatlan filmképzőként akril- és metakrilsav-észterekből készült, kis mennyiségben kvaterner ammónium-csoportokat tartalmazó kopolimert alkalmazunk. Ilyen kopolimerek pl. a 2 677 679 sz. amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásból és az 1 617 751 sz. német szövetségi köztársaságbeli közzétételi iratból ismertek; azonban antimikotikus hatású körömlakkokban filmképzőként történő felhasználásunkról említés sem történt.

Találmányunk tárgya eljárás legalább egy antimikotikus hatású anyagot és legalább egy vízoldhatatlan filmképzőt tartalmazó körömlakk előállítására, mely azzal jellemezhető, hogy antimikotikus hatóanyagként a 4-{3-[p-(α,α -dimetil-benzil)-fenil]-2-metil-propil}-2,6-dimetil-morfolin vagy a 4-{3-[p-(1,1-dimetil-propil)-fenil]-2-metil-propil}-2,6-dimetil-morfolin valamely sóját és vízoldhatatlan filmképzőként akril- és metakrilsav-észterekből készült, kis mennyiségben kvaterner ammóniumcsoportokat tartalmazó kopolimert alkalmazunk, mimellett az ammóniumcsoportoknak a kopolimerben levő egyéb semleges akrilsav-, illetve metakrilsav-észterekhez viszonyított mólaránya 1:20 és 1:40 között érték, és a kopo-

limert oldott állapotban az antimikotikus hatású anyaggal és adott esetben adalékanyagokkal – előnyösen lágyítóval, párolgásgyorsítóval vagy párolgáskéleltetővel – keverjük össze.

5 Találmányunk értelmében a kopolimer kvaterner ammóniumcsoport-tartalmát célszerűen oly módon választjuk meg, hogy az ammóniumcsoportok és a kopolimerben levő egyéb semleges (azaz ammóniumcsoportokat nem tartalmazó) akrilsav- illetve metakrilsav-észterek [az (I) általános képletben $-\text{COOR}^2$] mólaránya 1:20 és 1:40 közötti érték.

A fenti kopolimerek átlagos molekulatömege kb. 150 000. A kopolimerek az (I) általános részképlettel jellemezhetők (mely képletben R_1 jelentése hidrogénatom vagy metilcsoport és R_2 jelentése metil- vagy etilcsoport).

A fenti kopolimerek 12,5%-os lakk-oldatok vagy oldószertmentes szilárd anyagok alakjában EUDRAGIT[®] RL és RS néven a kereskedelembe beszerezhetők (lásd 20 Römp: Kémiai Lexikon, 8. kiadás, 1211. oldal).

A fenti anyagok az adott követelményeknek megfelelően egymással összekeverhetők.

A fenti kopolimerek duzzadóképeségük és átteresztőképeségük alapján a hatóanyag magasfokú diffúzióját és áthatolását teszik lehetővé.

A fenti kopolimerek alkalmazása korábbiakban részletezett tulajdonságaik mellett a lakk-bevonatot mechanikus sérülésekkel és lemosással szemben nagymértékben ellenállóvá teszik, és pedig a teljes pH-tartományban. Ennek eredményeként az antimikotikus hatású anyagot tartalmazó bevonat-film több napon át a körömön marad és ezért két lakk-oldat felvitele között több nap is eltelhet.

A találmányunk szerinti készítmény célszerűen a kopolimert és antimikotikus hatású anyagot és adott esetben további segédanyagokat (pl. lágyítókat, párolgáskéleltető és/vagy párolgásgyorsító szereket) tartalmaz, inert szerves oldószerekben – különösen etanolban vagy metilén-kloridban – oldva.

40 Az alábbi lágyítókat alkalmazhatjuk: glicerin-acetátok (pl. tiracetin), ftalátok vagy kámfor-alapú lágyítók. A különösen előnyös etanol és metilén-kloridon kívül oldószerként pl. acetone és izopropanol is felhasználható.

A találmányunk szerinti készítmény antimikotikus hatású anyagként 4-{3-[p-(α,α -dimetil-benzil)-fenil]-2-metil-propil}-2,6-dimetil-morfolint vagy a 4-{3-[p-(1,1-dimetil-propil)-fenil]-2-metil-propil}-2,6-dimetil-morfolint tartalmazhat só formájában, előnyösen hidroklorid vagy nitrát alakjában. A fenti vegyületek cisz-izomerjei különösen előnyösnek bizonyultak. A cisz-izomerek a 24 334 sz. európai közrebecsajtási iratban kerültek ismertetésre, és pedig a második vegyület mint 4-{3-[p-(α,α -dimetil-benzil)-fenil]-2-metil-propil}-2,6-dimetil-morfolin. E vegyület cisz-izomerje igen előnyösen alkalmazható, különösen hidroklorid formájában.

Találmányunk szerinti készítmény előnyösen 0,25–10 tömeg%, különösen előnyösen 5 tömeg% a körömlakk-alapanyagra vonatkoztatva – antimikotikus hatású anyagot, különösen a fenti morfolin-származékot tartalmaz.

A találmányunk szerinti készítményt célszerűen 2–30 tömeg%, előnyösen 10–20 tömeg%, különösen előnyösen kb. 12,5 tömeg% vízdoldhatatlan kopolimert tartalmaz.

A találmányunk tárgyát képező eljárás szerint a készítményt oly módon állíthatjuk elő, hogy a kopolimert oldott állapotban a hatóanyaggal és adott esetben segédanyagokkal (pl. lágyítóval, párolgásgyorsítóval vagy párolgáskésleltetővel stb.) összekeverjük.

Találmányunk további részleteit az alábbi példák-
kal ismertetjük anélkül, hogy találmányunkat a példák-
ra korlátoznánk.

1. példa

Oldószerként metilén-kloridot tartalmazó, alábbi össze-
tételű találmányunk szerinti készítményt állítunk elő:

Komponens	Mennyiség
Hatóanyag	5,574 g
EUDRAGIT [®] RL 100	12,5 g
Triacetin	2,5 g
Butil-acetát	15,0 g
Metilén-klorid	ad 100,0 ml

2. példa

Oldószerként etanolt tartalmazó, alábbi összetételű
találmányunk szerinti készítményt állítunk elő:

Komponens	Mennyiség
Hatóanyag	5,574 g
EUDRAGIT [®] RL 100	12,5 g
Butil-acetát	5,0 g
Etil-acetát	15,0 g
Etanol	ad 100,0 ml

A példákban hatóanyagként cisz-4-{3-[p-(1,1-di-
metil-propil)-fenil]-2-metil-propil}-2,6-dimetil-morfo-
lin-hidrokloridot vagy cisz-4-{3-[p-(α,α -dimetil-ben-
zil)-fenil]-2-metil-propil}-2,6-dimetil-morfolin-hidro-
kloridot alkalmazunk.

Az EUDRAGIT[®] RL 100 akril- és metakrilsav-ész-
terekből készült, 1:20 molarányban ammóniumcsopor-
tokat tartalmazó kopolimer (lásd Röhm Pharma
GMBH, Weiterstadt, Német szövetségi Köztársaság
cégprospektusa: „EUGRAGIT[®] RL és RS felhasználá-
sa a gyógyszergyártásban”, 1982). A fenti kopolimer
helyett szerkezetileg hasonló más kopolimer is fel-
használható, pl. trimetil-metakriloxi-etil-ammónium-
kloridból, metakrilsav-metil-észterből és akrilsav-me-
til-észterből készült, kis mennyiségben ammóniumcsop-
ortokat tartalmazó kopolimer.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás legalább egy antimikotikus hatású anya-
got és legalább egy vízdoldhatatlan filmképzőt tartalma-

zó körömlakk előállítására, *azzal jellemezve*, hogy anti-
mikotikus hatóanyagként a körömlakkalapanyagra
vonatkoztatva 0,25–10 tömeg%, előnyösen 5 tömeg%
mennyiségben a 4-{3-[p-(α,α -dimetil-benzil)-fenil]-2-
metil-propil}-2,6-dimetil-morfolin valamely sóját és
vízdoldhatatlan filmképzőként 2–30 tömeg%, előnyösen
10–20 tömeg%, különösen előnyösen 12,5 tömeg%
mennyiségben akril- és metakrilsav-észterekből ké-
szült, kvaterner ammóniumcsoportokat tartalmazó ko-
polimert alkalmazunk, mimellett az ammóniumcsopor-
toknak a kopolimerben levő egyéb semleges akrilsav-
illetve metakrilsav-észterekhez viszonyított mólaránya
1:20 és 1:40 közötti érték, és a kopolimert oldott álla-
potban az antimikotikus hatású anyaggal és adott eset-
ben adalékanyagokkal – előnyösen lágyítóval, párol-
gásgyorsítóval vagy párolgáskésleltetővel – keverjük
össze. (Elsőbbség: 1989. 02. 24.)

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemez-
ve*, hogy kb. 150 000 átlagos molekulatömegű kopolim-
ert alkalmazunk. (Elsőbbség: 1989. 02. 24.)

3. Eljárás legalább egy antimikotikus hatású anya-
got és legalább egy filmképzőt tartalmazó körömlakk
előállítására, *azzal jellemezve*, hogy antimikotikus ha-
tóanyagként a körömlakkalapanyagra vonatkoztatva
0,25–10 tömeg%, előnyösen 5 tömeg% mennyiségben
a 4-{3-[p-(1,1-dimetil-propil)-fenil]-2-metil-propil}-
2,6-dimetil-morfolin valamely sóját és vízdoldhatatlan
filmképzőként 2–30 tömeg%, előnyösen 10–20 tö-
meg%, különösen előnyös 12,5 tömeg% mennyiségben
akril- és metakrilsav-észterekből készült, kis mennyi-
ségben kvaterner ammóniumcsoportokat tartalmazó
kopolimert alkalmazunk, mimellett az ammóniumcsop-
ortoknak a kopolimerben levő egyéb semleges akril-
sav- illetve metakrilsav-észterekhez viszonyított mól-
aránya 1:20 és 1:40 közötti érték, és a kopolimert
oldott állapotban az antimikotikus hatású anyaggal és
adott esetben adalékanyagokkal – előnyösen lágyító-
val, párolgásgyorsítóval vagy párolgáskésleltetővel –
keverjük össze. (Elsőbbség: 1989. 11. 09.)

4. A 3. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*,
hogy kb. 150 000 átlagos molekulatömegű kopolimert
alkalmazunk. (Elsőbbség: 1989. 11. 09.)

5. Körömlakk, amely legalább egy antimikotikus
hatású anyagot legalább egy vízdoldhatatlan filmképzőt
és adott esetben adalékanyagokat előnyösen lágyítókat,
párolgásgyorsítókat vagy párolgáskésleltetőket tartal-
maz, *azzal jellemezve*, hogy antimikotikus hatású
anyagként a körömlakkalapanyagra vonatkoztatva
0,25–10 tömeg%, előnyösen 5 tömeg% mennyiségben
a 4-{3-[p-(α,α -dimetil-benzil)-fenil]-2-metil-propil}-
2,6-dimetil-morfolin valamely sóját és vízdoldhatatlan
filmképzőként 2–30 tömeg%, előnyösen 10–20 tö-
meg%, különösen előnyösen 12,5 tömeg% mennyiség-
ben akril- és metakrilsav-észterekből készült, kis
mennyiségben kvaterner ammóniumcsoportokat tartal-
mazó kopolimert tartalmaz, mimellett az ammónium-
csoportoknak a kopolimerben levő egyéb semleges akril-
sav- illetve metakrilsav-észterekhez viszonyított
mólaránya 1:20 és 1:40 közötti érték. (Elsőbbség:
1989. 02. 24.)

6. Az 5. igénypont szerinti körömlakk, *azzal jellemezve*, hogy kb. 150 000 átlagos molekulatömegű kopolimert tartalmaz. (Elsőbbség: 1989. 02. 24.)

7. Körömlakk, amely legalább egy antimikotikus hatású anyagot, legalább egy vízdohatatlan filmképzőt és adott esetben adalékanyagokat előnyösen lágyítókat, párolgásyorsítókat vagy párolgáskésleltetőket tartalmaz *azzal jellemezve*, hogy antimikotikus hatású anyagként a körömlakk-alapanyagra vonatkoztatva 0,25–10 tömeg%, előnyösen 5 tömeg% mennyiségben a 4-{3-[p-(1,1-dimetil-propil)-fenil]-2-metil-propil}-2,6-dimetil-morfolin valamely sóját és vízdohatatlan

filmképzőként 2–30 tömeg%, előnyösen 10–20 tömeg%, különösen előnyösen 12,5 tömeg% mennyiségben akril- és metakrilsav-észterekből készült, kis mennyiségben kvaterner ammóniumcsoportokat tartalmazó kopolimert tartalmaz, mimellett az ammóniumcsoportoknak a kopolimerben levő egyéb semleges akrilsav- illetve metakrilsav-észterekhez viszonyított molaránya 1:20 és 1:40 közötti érték. (Elsőbbség: 1989. 11. 09.)

10 8. A 7. igénypont szerinti körömlakk, *azzal jellemezve*, hogy kb. 150 000 átlagos molekulatömegű kopolimert tartalmaz. (Elsőbbség: 1989. 11. 09.)

