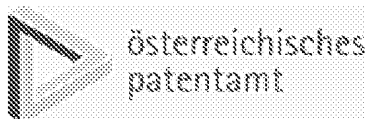


(19)



(10)

AT 516544 A1 2016-06-15

(12)

Österreichische Patentanmeldung

(21) Anmeldenummer: A 50876/2014
(22) Anmeldetag: 02.12.2014
(43) Veröffentlicht am: 15.06.2016

(51) Int. Cl.: **A01N 35/02** (2006.01)
A61K 31/11 (2006.01)

(56) Entgegenhaltungen:
WO 2008134778 A2
US 5219890 A
WO 2011134005 A1
WO 8401894 A1

(71) Patentanmelder:
Universität Innsbruck
6020 Innsbruck (AT)

(72) Erfinder:
Bechtold Thomas Dr.
6850 Dornbirn (AT)

(74) Vertreter:
Schwarz & Partner Patentanwälte
1010 Wien (AT)

(54) **Stoffgemisch und Zubereitung**

(57) Zubereitung zur lokalen Behandlung von Nagelpilz wobei die Zubereitung eine im Wesentlichen wässrige Lösung ist, umfassend eine Aldehydkomponente, ein Tensid und ein mit Wasser mischbares Lösungsmittel.

AT 516544 A1 2016-06-15

Zusammenfassung

Zubereitung zur lokalen Behandlung von Nagelpilz wobei die Zubereitung eine im Wesentlichen wässrige Lösung ist, umfassend eine Aldehydkomponente, ein Tensid und ein mit Wasser mischbares Lösungsmittel.

5

Stoffgemisch und Zubereitung

- Die Erfindung betrifft ein Stoffgemisch und eine Zubereitung, insbesondere als Arzneimittel.
Weiters betrifft die Erfindung ein solches Stoffgemisch und eine solche Zubereitung zur
5 Behandlung von Nagelpilz.

HINTERGRUND DER ERFINDUNG

- Ein Pilzbefall der Zehen oder Fingernägel (Onychomycosis) ist nach Schätzungen bei rund
10 8-10% der europäischen und amerikanischen Bevölkerung zu diagnostizieren. Die
Häufigkeit einer Infektion steigt mit dem Alter der betrachteten Personengruppe, ebenso sind
gesundheitliche wie berufliche Expositionen für eine erhöhte Infektionsrate mit
verantwortlich. Auch Personen die intensiv Sport betreiben sind häufig von
Nagelpilzinfektionen befallen. Der Befall wird durch verschiedene Spezies hervorgerufen,
15 wobei zu den wichtigen Gruppen die Dermatophyten der Gattung *Trichophyton spp.*
(beispielsweise *Trichophyton rubrum*, *T. mentagrophytes*), *Epidermophyton floccosum*
gehören, aber auch Hefepilze (*Candida*-Spezies) können für einen mikrobiellen Befall der
Nagelplatte verantwortlich sein.

- 20 Durch die Infektion kommt es zu einer Schwächung und Schädigung der Nagelplatte, was zu
optischen und strukturellen Veränderungen führt, so werden gelbliche, weiße Veränderungen
des Nagels beobachtet, die bis zum Nagelbett reichen können.

- In den meisten Fällen verläuft die Nagelpilzinfektion schmerzfrei, daher wird in vielen
25 Fällen nach mehreren erfolglosen Behandlungsversuchen die Infektion als chronisch
akzeptiert. Das veränderte Aussehen der Zehennägel führt jedoch bei vielen Personen zu
persönlichen Einschränkungen z.B. bei der Auswahl des Schuhwerks, da die befallenen
Zehen nicht gerne sichtbar gezeigt werden. Auch bei Personen, die viel mit undurchlässigen
Handschuhen arbeiten müssen (z.B. Reinraumpersonal, Personen in medizinischen Berufen
30 etc.) besteht ein erhöhtes Risiko einer Infektion, ebenso bei Personen, die ein hohes Maß an
sportlichen Aktivitäten ausüben.

- Behandlungen des Nagelpilzbefalls richten sich nach der Schwere des Befalls (Stärke der
Infektion, Anzahl der befallenen Nägel) und können lokal durch Auftragen entsprechender
35 Wirksubstanzen, durch komplette Entfernung des Nagels oder systemisch durch
Verabreichung entsprechender Wirkstoffe z.B. in oraler Form erfolgen.

Relevant für die vorliegende Erfindung sind lokal angewendete Strategien zur Behandlung von Nagelpilz:

- 5 - Verschiebung der biologischen Lebensbedingungen im Bereich der befallenen Nagelbereiche: Hierzu gehören Methoden die durch Anwendung von organischen Säuren eine lokale Verschiebung des pH-Bereiches erreichen und so die Vermehrungsbedingungen für die Nagelpilze so stark verändern, dass ein weiteres Wachstum verhindert oder zumindest verlangsamt wird (US 2014/0142177, WO 2010/019777). Die Verwendung von Salizylsäure wird beispielsweise in US 10 2011/0160166 offenbart.
- Einsatz von Desinfektionsmittel aus der Gruppe der Oxidationsmittel (Peroxide oder halogenhaltige Oxidationsmittel) wird von WO 2010/125398 zur oberflächlichen Behandlung von Pilzinfektionen vorgeschlagen.
- Die lokale Behandlung von Pilzinfektionen durch *in situ* Freisetzung von Stickoxiden 15 durch Reaktion von Nitrit-Salzen mit Säure wird in WO 2011/155887 vorgeschlagen.
- Behandlungen durch Laserstrahlen können zur lokalen Entfernung der befallenen Bereiche eingesetzt werden. Durch Temperaturerhöhungen werden die befallenen Bereiche entfernt.
- Verwendung von Fungizid wirkenden Substanzen: Hierzu gehören Substanzen die eine 20 hohe Toxizität für Pilze aufweisen. Beispiel sind Bifonazol, Clotrimazol, Ciclopirox, Amorolfing oder Metall-Pyrithion (US 2009/0298805). Diese werden lokal beispielsweise als Nagellack aufgetragen. Die Verwendung von Formaldehyd als Bestandteil von pilzbekämpfenden Nagellacken wurde in FR 2805745 als mögliche Behandlungstechnik beschrieben.
- 25 - Auch eine Behandlung mit ätherischen Ölen (z.B. Lavendelöl, Teebaumöl (US 2006/0251593)) und Pflanzenextrakten in unterschiedlicher Zubereitungsform wird zur Behandlung von Nagelpilzinfektionen vorgeschlagen.
- Pulverförmige Zubereitungen welche Pflanzenextrakte, Calciumhydroxid und Bleioxid 30 enthalten werden in IN 2011/MU03010 vorgeschlagen. Fluorid freisetzende Zubereitungen werden ebenfalls in der Literatur vorgeschlagen (US 2002/0102223).

Bei der Formulierung entsprechender Zubereitungen kommen auch weitere Zusätze, wie z.B. Lösungsmittel, Filmbildner, Verdickungsmittel und Quellmittel (permeation enhancer) zum Einsatz (WO 2009/148794). Die Quellmittel sind dabei Mercaptangruppen enthaltende 35 Substanzen, welche in der Lage sind die Nagelstruktur durch Quellung zu erweichen (US 6,123,690 und US 5,696,164).

Auch der Einsatz von oberflächenaktiven Substanzen wurde nach dem Stand der Technik bereits für die Formulierung von antimykotisch wirkenden Zubereitungen in WO 2010/014070 vorgeschlagen, wobei die dort offenbarte Aufgabe in der Stabilisierung der Lipid-Strukturen enthaltenden Zubereitung liegt. Daher sind auch keine spezifischen
5 Anforderungen an die Tenside gestellt, in einer bevorzugten Ausführungsform kommen exemplarisch nichtionische Tenside zum Einsatz.

Die hohe Zahl, der heute in wirtschaftlich hoch entwickelten Ländern nach wie vor vorhandenen Infektionen an Nagelpilzen, bestätigt die bisher mangelhafte Eignung und
10 Wirkung der vorgeschlagenen Lösungen, welche eine Vielzahl von Nachteilen aufweisen.

Bei der systemischen Behandlung werden orale Antimykotika wie z.B. Griseofulvin, Itraconazol, Terbinafin (WO 2010/010470) oder Fluconazol über einen längeren Zeitraum verabreicht. Diese Behandlungen erfordern lange Zeiträume, da eine Einlagerung der
15 Antimykotika in die Nagelstruktur erfolgen muss, wodurch die Infektion eingedämmt werden kann. Die gesundheitlichen Nebenwirkungen durch diese Langzeit-Medikamentengabe sind beachtlich.

Lokal weisen fungizid wirkende Substanzen wie Bifonazol, Clotrimazol, Ciclopirox, Amorolfing nur eine beschränkte Wirkung auf. Dies ist vor allem auf zwei systematische Ursachen zurückzuführen: Die Substanzen sind hochmolekulare und in Wasser unlösliche Substanzen. Dadurch sind die Zubereitungen häufig Systeme mit Lösungsvermittlern oder Emulsionen, welche nur schlecht in die verzweigten und tiefliegenden Wachstumsbereiche in befallenen Nägeln eindringen können. Ein wesentlich kritischerer Nachteil ist jedoch in
20 der zunehmenden Resistenz der Pilze zu sehen, welche immer weniger empfindlich gegenüber den Wirkstoffen werden.

Konzepte zur Verschiebung des pH-Wertes weisen nur eine geringe zeitliche Beständigkeit auf. Durch die körpereigenen Fähigkeiten zur pH-Wert Pufferung, Schweiß und ebenso die
30 Körperreinigung, erfolgt eine Neutralisation der Wirkmechanismen und damit ein Abbruch der Behandlungseffektivität. Dies gilt in analoger Weise für die auf der Wirkung von Oxidationsmitteln basierenden Systeme. Nach dem Zerfall/dem Abbau des Oxidationsmittels verbleibt keine antimykotische Wirkung in den befallenen Bereichen. Dies ist auch bei Wirkprinzipien, welche die Freisetzung von NO-Gasen verwenden, in gleicher Weise der
35 Fall.

Formulierungen, welche die zum Teil äußerst giftigen festen Substanzen wie Blei- oder Quecksilbersalze enthalten, sind aufgrund der hohen Toxizität der Stoffe nachteilig.

5 Die Verwendung von Lack-Polymeren zur Stärkung der Nagelstruktur wurde in der Literatur beschrieben (DE 20 2013 009 976). Werden in die Lackformulierung noch antimykotische Substanzen eingearbeitet, so entsteht ein antimykotischer Nagellack (DE 20 2013 009 988) wobei die Verwendung von Formaldehyd in der in DE 20 2013 009 988 beanspruchten Formulierung explizit ausgeschlossen wird.

10 Formaldehyd kommt im menschlichen Körper als Zwischenprodukt des Stoffwechsels in einer täglichen Menge von rund 50 g vor, ebenso werden in der Atemluft beim Ausatmen bis zu 0.01 mg/m³ Formaldehyd gemessen. Die Verwendung von Formaldehyd (Methanal) als Konservierungsstoff in Zubereitungen von Tensiden für flüssige Reinigungsmittel und ebenso zur Konservierung von Kosmetikprodukten ist nach dem Stand der Technik bekannt
15 und wird entsprechend der Kosmetikverordnung der EU 1223/2009 für kosmetische Mittel Anhang III für die Konservierung von Produkten zugelassen, ebenso ist die Anwendung als Nagelhärter zugelassen.

Durch seine hohe chemische Reaktivität wirkt Formaldehyd stark desinfizierend und ist auch
20 heute noch ein wichtiges Desinfektionsmittel in medizinischen Reinigungsmitteln. Durch die chemische Reaktivität und die Biokompatibilität, bzw. das Vorkommen im Stoffwechsel sind chemische Resistenzen von Mikroorganismen gegenüber Formaldehyd und anderen Aldehyden bzw. Aldehyde abspaltenden Substanzen nicht zu erwarten. Formaldehyd kommt üblicherweise als wässrige Lösung (Formalin) bzw. gasförmig zum Einsatz.

25 Die antimikrobielle Wirkung von Formaldehyd ist zwar bekannt, dennoch sind bislang keine optimalen Zubereitungen zur Behandlung von Nagelpilz bekannt. Bekannt ist aus dem Stand der Technik die Anwendung von wässriger Lösung von Formaldehyd als Nagelhärter (US 3,382,151) sowie nahezu wasserfreie antimykotische Lackformulierungen mit Formaldehyd
30 (FR 2 805 745).

Durch die Fähigkeit des Formaldehyd mit dem Nagelkeratin vernetzende Reaktionen einzugehen wurde diese Substanz zur Härtung der Nagelstruktur bei brüchigen bzw. mechanisch schwachen Nägeln eingesetzt. US 3,382,151 beschreibt eine Kombination aus
35 Formaldehyd, Knoblauchöl und Tensiden sowie weiteren Pflanzenölen als Rezeptur zur Härtung der Nagelstruktur. Zur Emulgierung der ansonsten unlöslichen Ölkomponenten werden dabei Kokosfettsäureethanolamide vorgeschlagen. Die Aufgabe der stärkeren

Durchdringung der Nagelsubstanz wird dabei durch den Tensidzusatz erreicht, ebenso wurde eine durch Formaldehyd bekanntermaßen gegebene aseptische und antimykotische Wirkung als Nebeneffekt genannt. Die in US 3,382,151 genannten Bestandteile vermindern jedoch den erforderlichen Zutritt der Wirkstoffe zu den betroffenen Bereichen bei einer
5 wiederholten Anwendung in nachteiliger Weise.

Die nach dem Stand der Technik üblichen Zubereitungen hinterlassen auf und im befallenen Nagelbereich Rückstände, welche bei einer nachfolgenden wiederholten Anwendung die Wirkung der neuerlich aufgetragenen Wirkstoffe im Zuge einer Anwendung zur Behandlung
10 von Nagelpilz nachteilig behindern.

BESCHREIBUNG DER ERFINDUNG

Es stellt sich also die Aufgabe, eine Zubereitung bereit zustellen, die zur lokalen Behandlung
15 von Nagelpilz geeignet ist, in ihrer Handhabung einfach ist und das Eindringen in die befallene Nagelstruktur erreicht.

Die Aufgabe wird gelöst durch ein Stoffgemisch, umfassend eine wässrige Lösung enthaltend eine Aldehydkomponente und ein Tensid und ein mit Wasser mischbares
20 Lösungsmittel.

Die Aufgabe wird auch gelöst durch eine Zubereitung zur lokalen Behandlung von Nagelpilz, welche dadurch gekennzeichnet ist, dass die Zubereitung eine im Wesentlichen wässrige Lösung ist, umfassend einen Aldehydkomponente und ein Tensid und ein mit
25 Wasser mischbares Lösungsmittel.

Das Stoffgemisch oder die erfindungsgemäße Zubereitung stellt eine überraschend einfache Lösung bereit, die zur lokalen Behandlung von Nagelpilz geeignet ist, in ihrer Handhabung praktisch ist und das Eindringen in die befallene Nagelstruktur erreicht. Obwohl der Einsatz
30 von Formaldehyd, also einer Aldehydkomponente zur Behandlung von Nagelpilz bekannt ist, unterscheidet sich die vorliegende Erfindung vom Stand der Technik, dadurch, dass es sich um eine im Wesentlichen wässrige Lösung handelt und neben der Aldehydkomponente, ein Tensid und ein weiteres Lösungsmittel zugesetzt sind.

35 Die erfindungsgemäße Zubereitung ist zur direkten lokalen Behandlung von Nagelpilz gedacht und kann als kosmetische oder pharmazeutische Zubereitung bereitgestellt werden.

Das erfindungsgemäße Stoffgemisch kann dabei zur Herstellung einer solchen Zubereitung dienen oder selber als solche Zubereitung eingesetzt werden.

5 Eine Aldehydkomponente kann erfindungsgemäß ein Aldehyd sein oder eine Verbindung, die ein Aldehyd freisetzt. Die antimikrobielle Wirkung wird dem freien Aldehyd oder der Aldehyd freisetzende Verbindung zugeschrieben. Aldehyde sind für ihre Fähigkeit bekannt, reversible Additionsprodukte mit Verbindungen wie Wasser oder Alkoholen einzugehen. So liegt Formaldehyd in wässriger Lösung zumindest teilweise als Hydrat (Methandiol) vor. Es kann auch ein Additionsprodukt mit Alkoholen gebildet werden, die in der Zubereitung
10 umfasst sein können (s. weiter unten zu Lösungsmittel). Unter den Begriff Aldehydkomponente fallen Stoffe, die selbst Aldehydgruppen enthalten, also Aldehyde bzw. chemische Verbindungen, welche in der Lage sind, Aldehyde abzuspalten. Hierzu gehören beispielsweise Acetale wie Dimethylformal, Halbacetale und Aminale. Eine bevorzugte Aldehydkomponente ist Formaldehyd.

15

Ein Tensid ist ein Stoff, der die Grenzflächenspannung der wässrigen Lösung herabsetzt. Erfindungsgemäß heißt das, die Oberflächenspannung der erfindungsgemäßen Stoffgemische oder Zubereitungen ist niedriger, als sie ohne Tensid wäre.

20 Ein mit Wasser mischbarer Lösungsmittel ist erfindungsgemäß so zu verstehen, dass ein von Wasser verschiedenes Lösungsmittel zugesetzt wird. Mit Wasser mischbar sind dabei solche Lösungsmittel, die in Wasser löslich sind, so dass sich eine homogene Mischung ergibt. Erfindungsgemäß sind mit Wasser mischbare Lösungsmittel bei Raumtemperatur mindestens zu einem Anteil von bis ca. 30 Gew. % in Wasser löslich.

25

Die erfindungsgemäße Zusammensetzung hat unter anderem den Effekt, dass die Viskosität der Mischung gegenüber anderen Zubereitungen mit Aldehydkomponente verringert wird. Durch die Verminderung der Oberflächenspannung und die niedrige Viskosität wird das tiefe Eindringen der Zubereitung in die geschädigten Nagelbereiche erleichtert. Es konnte
30 überraschenderweise gefunden werden, dass durch den Zusatz von wassermischbaren Lösungsmittel und Tensid eine sehr hohe antimykotische Wirkung erreicht werden kann. Dieser Effekt wird dadurch erklärt, dass die besondere Eindringtiefe einer erfindungsgemäßen Zubereitung, die ein Aldehyd enthält, in die geschädigten Nagelbereiche so weit erhöht werden kann, dass eine vollständige Beseitigung des unerwünschten
35 Pilzbefalls gelingt.

Durch die verringerte Oberflächenspannung der erfindungsgemäßen Zubereitung kann die Behandlungslösung ausreichend tief in die sehr feinen Wachstumskanäle in den befallenen Nagelbereichen eindringen. Durch die hohe Eindringtiefe wird eine vollständige Behandlung der befallenen Bereiche erreicht. Es scheint, die Erfindung ermöglicht auch eine Behandlung und Beseitigung von Pilzsporen. Durch die Reaktion des Formaldehyds mit dem Nagelkeratin wird eine oberflächliche Versiegelung der Hornstruktur erreicht und ein neuerlicher Befall wird durch die Depotwirkung erschwert.

Außerdem wird die erfindungsgemäße Zubereitung als im Wesentlichen wässrige Lösung bereitgestellt, also als eine homogene Mischung. Für das Stoffgemisch ergibt sich dabei eine vorteilhafte physikalische und chemische Stabilität. Im Gegensatz zum Stand der Technik ist die hier beschriebene Zubereitung frei von festen oder öligen Bestandteilen, welche zu Instabilitäten führen können und sich nachteilig auf das Eindringen und Durchdringen der Nagelstruktur auswirken können.

In einer Ausführungsform ist vorgesehen, dass die Aldehydkomponente mindestens eine freie Aldehydgruppe aufweist.

Bevorzugte Aldehyde, die hier offenbart sind, haben eine gute Wasserlöslichkeit. Aufgrund des niedrigen Molekulargewichts, können sie tief in die Nagelstruktur eindringen. Beispielsweise ist in einer bevorzugten Ausführungsform die Aldehydkomponente, die mindestens eine freie Aldehydgruppe aufweist, Formaldehyd, Glutaraldehyd oder Glyoxal.

In alternativen Ausführungsformen ist aus der Aldehydkomponente ein Aldehyd freisetzbar ist. Wie bereits erwähnt können sich Additionsprodukte mit anderen Komponenten des Stoffgemisch oder der Zubereitung bilden, aus denen das Aldehyd freisetzbar ist. Erfindungsgemäß kann der Fachmann auch Aldehydkomponente einsetzen, die an sich so aufgebaut sind, dass ein Aldehyd freisetzbar ist. Beispielsweise sind dem Fachmann eine Reihe sogenannter Formaldehydabspalter bekannt, aus denen Formaldehyd freisetzbar ist, wie zum Beispiel Acetale.

Selbstverständlich sind auch Mischungen aus Aldehyden und Komponenten, die Aldehyde freisetzen, in der erfindungsgemäßen Zusammensetzung denkbar.

In Ausführungsformen ist das Tensid aus der Gruppe der anionischen Tenside, bevorzugt Alkylsulfate, Alkylsulfonate, Alkylethersulfate, Alkylphosphonate oder Alkylphosphate, besonders bevorzugt Alkylsulfate.

Für die Wahl der Tenside sollte beachtet werden, dass keine irreversiblen Reaktionen zwischen den Bestandteilen der Erfindung auftreten, so dass alle Bestandteile ihre Funktion erfüllen. Die Auswahl der Tenside erfolgt dabei nach der Anforderung, dass diese nicht
5 durch chemische Reaktion mit den Aldehyd-Molekülen oder dem Lösungsmittel inaktiviert werden. Beispielsweise wurden vorteilhafte Rezepturen mit Fettalkoholsulfaten formuliert.

In Ausführungsformen wird das mit Wasser mischbare Lösungsmittel aus der Gruppe der Alkohole, Polyethylenglykole oder Ketone, bevorzugt Alkohole, gewählt.

10

Dem Fachmann ist eine Vielzahl an Lösungsmitteln aus diesen chemischen Gruppen bekannt, die eine ausreichende Polarität aufweisen und als Träger für kosmetische oder pharmazeutische Zubereitung geeignet sind. Diese Ausführungsformen offenbaren geeignete Lösungsmittelzusätze, die mit Wasser mischbare.

15

Alkohole sind erfindungsgemäß bevorzugt. Bei den niedermolekularen Alkoholen sind als vorteilhafte Vertreter primäre und sekundäre Alkohole mit einer Kohlenstoffanzahl von bis zu 6 Kohlenstoffe zu nennen, insbesondere Methanol, Ethanol, Propanol oder Isopropanol, wobei als besonders vorteilhafte Zusätze Ethanol und Isopropanol zu nennen sind. Es ist
20 dabei darauf zu achten, dass eine gegebenenfalls entstehende Acetal-/Halbacetal-Verbindung wieder reversibel zu den Aldehydkomponenten zerfallen kann und somit die erfindungsgemäße Wirkung der Zubereitung nicht verloren geht. Halbacetale sind Additionsprodukte aus Alkoholen und freien Aldehyden, die in wässriger Lösung im Gleichgewicht mit den Edukten vorliegen. Das Gleichgewicht zwischen freien Aldehyden
25 und den gebildeten Halbacetalen hängt von verschiedenen Parametern ab. Je nach Konzentrationsbedingungen in der Zubereitung werden auch Halbacetale durch Reaktion mit Formaldehyd gebildet, welche zusätzlich eine antimykotische Wirkung entfalten. In der Fachliteratur wird z.B. das Produkt aus Ethanol und Formaldehyd als sehr wirksames antimikrobielles Mittel beschrieben (Sapozhok 74, in Sheklakov, N. D.; Tarasov, V. P.;
30 Leshchenko, V. M.; Nikolaev, G. M.; Fedotova, T. M.; Mikhailov, N. P., Vestnik Dermatologii i Venerologii (1979), (8), 17-19). Anstelle von Alkoholen lassen sich als Lösungsmittel erfindungsgemäß auch andere wassermischbare Lösungsmittel verwenden z.B. Aceton, Butanon, als Vertreter von niedermolekularen Ketonen.

35 In einer besonderen Ausführungsform hat, das mit Wasser mischbare Lösungsmittel eine Verdunstungszahl < 80 , bevorzugt < 35 , besonders bevorzugt ≤ 10 .

Die Verdunstungszahl des mit Wasser mischbaren Lösungsmittels wird nach DIN 53170 bestimmt. Die Verdunstungszahl ist als relative Angabe der Verdunstungszeit des Lösungsmittels im Vergleich zu Diethylether definiert. Erfindungsgemäß werden Lösungsmittel eingesetzt, die besser flüchtig sind als Wasser, d.h. die eine Verdunstungszahl

5 < 80 haben. Bevorzugt sind mittelflüchtige Lösungsmittel d.h. Lösungsmittel mit einer Verdunstungszahl von 10 bis 35, noch bevorzugter sind leichtflüchtige Lösungsmittel d.h. Lösungsmittel mit Verdunstungszahl < 10. Beispielsweise sind Ethanol mit einer Verdunstungszahl von 8,3 oder Aceton mit einer Verdunstungszahl von 2 als leichtflüchtig eingestuft. Für Isopropanol werden Verdunstungszahlen mit 10 oder 11 angegeben.

10 Erfindungsgemäß werden Verbindungen bevorzugt, die bei Temperaturen im Bereich von Raum- bzw. Körpertemperatur einen ausreichenden Dampfdruck haben, um in angemessener Zeit zu Trocknen. Vorteilhafterweise hinterlassen Zubereitungen mit diesen Verbindungen beim Trocknen keine Rückstände. Der Fachmann kann solche Verbindungen aus den mit Wasser mischbaren Lösungsmittelzusätzen über physikalisch-chemische Eigenschaften

15 auswählen. Im Zuge der Erfindung werden beispielsweise Lösungsmittel als flüchtig und daher bevorzugt betrachtet, die aus der Gruppe umfassend Alkohole mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, Aceton oder Butanon gewählt sind.

Durch die Formulierung der Rezeptur aus überwiegend leichtflüchtigen Komponenten wird

20 ein weiterer positiver Effekt erzielt. Nach einer Anwendung erfolgt eine praktisch vollständige Verdampfung aller Komponenten, mit Ausnahme der Tensidkomponente, was bei einer wiederholten Anwendung wiederum den raschen und vollständigen Eintritt der Wirksubstanzen in den Behandlungsbereich erlaubt. Die Flüchtigkeit der niedermolekularen Verbindungen in der Zubereitung unterstützt und verbessert das Erreichen sämtlicher

25 befallener Bereiche, da vor Ort, im Nagelinneren, hohe Konzentrationen an Desinfektionsmittel erzeugt werden können. Durch die rasche Verdampfung des flüchtigen Lösungsmittels erfolgt eine lokale Erhöhung der Wirkkonzentration an antimykotischen Aldehyden.

30 Die Zusammensetzung der erfindungsgemäßen Zubereitung ist so zu verstehen, dass das Umfassen von „einem“ Bestandteil hier im Sinne von mindestens einem Bestandteil der jeweiligen Kategorie verstanden werden soll. Insbesondere ist es im Sinne der Erfindung verschiedene Lösungsmittelzusätze einzusetzen, z.B. verschiedene Vertreter der Alkohole. Die Erfindung schließt daher auch ein Stoffgemisch oder eine Zubereitung mit ein, die/das

35 ein weiteres Lösungsmittel umfasst, ausgewählt aus der Gruppe der mit Wasser mischbaren Lösungsmittel, bevorzugt aus der Gruppe der Alkohole, Polyethylenglykole oder Aceton, besonders bevorzugt Alkohole.

Bezüglich der Rezeptur ist das Stoffgemisch oder die Zubereitung, gekennzeichnet durch

- einen Anteil von 0,1 und 30 Gew.%, bevorzugt zwischen 0,5 und 15 Gew.%, besonders bevorzugt zwischen 1 und 5 Gew.% an Aldehydkomponente und

5 - einen Anteil von 0,05 und 80 Gew.%, bevorzugt zwischen 0,05 und 5 Gew.%, besonders bevorzugt zwischen 0,1 und 3 Gew.% an Tensid und

- einen Anteil von 5 bis 80 Gew.%, bevorzugt von 10 bis 45 Gew.% an Lösungsmittel und

- einen Rest auf 100% an Wasser.

- 10 Die Formulierung des erfindungsgemäßen Stoffgemisches oder der erfindungsgemäßen Zubereitung kann vom Fachmann an Hand der hier offenbarten Erfindung geeignet zusammengestellt werden oder ist den Beispielen zu entnehmen. Der Fachmann wird die gewählten Konzentrationen der einzelnen Bestandteile innerhalb der angegebenen Bereiche an die jeweiligen Eigenschaften der eingesetzten Komponenten anpassen. Zum Beispiel wird
- 15 ein Tensid in kleineren Mengen eingesetzt, je aktiver es ist bezüglich der Eigenschaft, die Oberflächenspannung von Lösungen herabzusetzen.

- Im Bezug auf die möglichen Herstellungsverfahren wird auch hier auf die vorteilhaften Eigenschaften der Zusammensetzung hingewiesen: Als homogene Lösung lässt sich das
- 20 Stoffgemisch im Wesentlichen durch Mischen herstellen und die Zubereitung als im Wesentlichen wässrige Lösung kann nach klassischen pharmazeutischen Herstellungsprozessen erfolgen. In einer bevorzugten Ausführungsform besteht die Zubereitung nur aus den hier offenbarten Bestandteilen. Alternativ können weitere Zusatzstoffe wie Farbe, Duftstoffe können in die Formulierung eingearbeitet werden,
- 25 vorausgesetzt, dass die Funktion der Aldehydkomponente und des Tensids nicht beeinträchtigt wird.

- In einer Ausführungsvariante ist vorgesehen, dass die erfindungsgemäße Zubereitung die Anwendung durch Auftragen auf den befallenen, trockenen Nagel umfasst, wobei ein
- 30 Behandlungsschema
- täglich einmaliges Auftragen der Zubereitung vom Behandlungsbeginn bis zu Tag 2, 3, 4, 5, 6 oder 7 Tage nach Behandlungsbeginn, bevorzugt bis zu Tag 2 oder 3 nach Behandlungsbeginn,
- anschließend wöchentlich einmaliges Auftragen der Zubereitung bis zu Woche 1, 2, 3, 4, 5,
- 35 6, 7, 8, 9 oder 10 nach Behandlungsbeginn, bevorzugt bis zu Woche 1, 2, 3, 4 oder 5 nach Behandlungsbeginn und

- anschließend gegebenenfalls, monatlich einmaliges Auftragen der Zubereitung bis Monat 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 oder 10 nach Behandlungsbeginn, bevorzugt Monat 1, 2, 3, 4 oder 5 nach Behandlungsbeginn vorsieht.

5

Eine solche Anwendung auf den befallenen Nagel kann als topische oder lokale Anwendung betrachtet werden. Es versteht sich für den Fachmann, dass die Zubereitung vorteilhaft in geeigneter Form und Verpackung inklusive geeignetem Applikator bereitgestellt wird. Es ist zu beachten, dass die Anwendung dank der erfindungsgemäße Zubereitung besonders praktisch durchzuführen ist. Die Zubereitung kann zum Beispiel aufgetupft werden. Durch die Zusammensetzung der Zubereitung ist diese einfach anzuwenden und trocknet schnell ein. Im Gegensatz zu Lack bildenden oder öligen Zubereitungen, lässt sich dabei der Fortschritt des Trocknens gut vom Anwender einschätzen. Das Behandlungsschema kann durchgeführt werden, bis der Nagel nachgewachsen ist, um sicherzustellen, dass der Pilzbefall nicht erneut auftritt. Erfolge können erfindungsgemäß schnell optisch erkannt werden, wodurch die Anwendung positiv aufgenommen wird.

10

15

20

Ein erfindungsgemäßes Stoffgemisch kann in der lokalen Behandlung von Pilzinfektionen des Nagels oder zur Herstellung von Zubereitungen zur lokalen Behandlung von Nagelpilz eingesetzt werden. In einem Aspekt betrifft die Erfindung also ein erfindungsgemäßes Stoffgemisch zur Verwendung als Arzneimittel. Insbesondere betrifft die Erfindung ein erfindungsgemäßes Stoffgemisch zur Verwendung als Arzneimittel zur Behandlung von Nagelpilz.

25

BEISPIELE

Ausführungsbeispiel 1

30

Eine formaldehydhaltige Zubereitung wird durch Herstellung einer wässrigen Lösung erzeugt, welche 5 % Formaldehyd (durch Verdünnen einer 20 %igen Formaldehydlösung), 10 % Ethanol und 0,25 % Fettalkoholsulfat, bezogen auf das Gewicht, enthält.

Die Lösung wird auf den trockenen Nagelbereich getupft und dringt durch die niedere Oberflächenspannung in den Nagel ein. Anschließend lässt man den Nagel trocknen.

35

Die Behandlung wird nach je einem Tag wiederholt, dann nach ca. 2-3 Tagen nach einer Woche und anschließend je nach Tiefe und Stärke des Befalls wird die Behandlung dann

noch einmal monatlich wiederholt, bis der befallene Nagelbereich komplett ausgewachsen ist.

- 5 Bei leichterem Befall erscheint der befallene Nagelbereich bereits nach der zweiten Anwendung weiß und trockener, was die Abtötung des Pilzbefalls anzeigt. Die folgenden Behandlungen dienen dann der Verhinderung des Rückbefalls, bis zum vollständigen Nachwachsen des gesunden Nagels.

Ausführungsbeispiel 2

- 10 Eine formaldehydhaltige Zubereitung wird durch Herstellung einer wässrigen Lösung erzeugt, welche 5 % Formaldehyd (durch Verdünnen einer 20 %igen Formaldehydlösung), 10 % Ethanol und 10 % Isopropanol und 0,25 % Fettalkoholsulfat, bezogen auf das Gewicht, enthält.
- 15 Die Lösung wird auf den trockenen Nagelbereich getupft und dringt durch die niedere Oberflächenspannung in den Nagel ein. Anschließend lässt man den Nagel trocknen.

- Die Behandlung wird zunächst täglich Tag wiederholt, dann nach ca. 2-3 Tagen nach einer Woche und anschließend je nach Tiefe und Stärke des Befalls wird die Behandlung dann
- 20 noch einmal monatlich wiederholt, bis der befallene Nagelbereich komplett ausgewachsen ist.

- Bei leichterem Befall erscheint der befallene Nagelbereich bereits nach der zweiten Anwendung weiß und trockener, was die Abtötung des Pilzbefalls anzeigt. Die folgenden
- 25 Behandlungen dienen dann der Verhinderung des Rückbefalls, bis zum vollständigen Nachwachsen des gesunden Nagels.

Ansprüche

1. Stoffgemisch umfassend eine wässrige Lösung enthaltend
- eine Aldehydkomponente und
5 - ein Tensid und
- ein mit Wasser mischbares Lösungsmittel.
2. Zubereitung zur lokalen Behandlung von Nagelpilz, dadurch gekennzeichnet, dass
die Zubereitung eine im Wesentlichen wässrige Lösung ist, umfassend eine
10 Aldehydkomponente, ein Tensid und ein mit Wasser mischbares Lösungsmittel.
3. Stoffgemisch nach Anspruch 1 oder Zubereitung nach Anspruch 2, dadurch
gekennzeichnet, dass die Aldehydkomponente mindestens eine freie Aldehydgruppe
aufweist.
15
4. Stoffgemisch oder Zubereitung nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, dass die
Aldehydkomponente, die mindestens eine freie Aldehydgruppe aufweist, bevorzugt
Formaldehyd, Glutaraldehyd oder Glyoxal ist.
- 20 5. Stoffgemisch nach Anspruch 1 oder Zubereitung nach Anspruch 2, dadurch
gekennzeichnet, dass aus der Aldehydkomponente ein Aldehyd freisetzbar ist.
6. Stoffgemisch oder Zubereitung nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch
gekennzeichnet, dass das Tensid ein anionisches Tenside ist, bevorzugt ausgewählt aus der
25 Gruppe umfassend Alkylsulfate, Alkylsulfonate, Alkylethersulfate, Alkylphosphonate oder
Alkylphosphate, besonders bevorzugt Alkylsulfate.
7. Stoffgemisch oder Zubereitung nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch
gekennzeichnet, dass das mit Wasser mischbare Lösungsmittel aus der Gruppe der Alkohole,
30 Polyethylenglykole oder Ketone, bevorzugt Alkohole ausgewählt ist.
8. Stoffgemisch oder Zubereitung nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch
gekennzeichnet, dass das mit Wasser mischbare Lösungsmittel eine Verdunstungszahl < 80 ,
bevorzugt < 35 , besonders bevorzugt ≤ 10 .
35

9. Stoffgemisch oder Zubereitung nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet ist, dass das mit Wasser mischbare, flüchtige Lösungsmittel aus der Gruppe umfassend Alkohole mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, Aceton oder Butanon gewählt ist.
- 5 10. Stoffgemisch oder Zubereitung nach einem der Ansprüche 1 bis 9, gekennzeichnet durch ein weiteres mit Wasser mischbares Lösungsmittel.
11. Stoffgemisch oder Zubereitung nach einem der Ansprüche 1 bis 10, gekennzeichnet durch
- 10 - einen Anteil von 0,1 und 30 Gew.%, bevorzugt zwischen 0,5 und 15 Gew.%, besonders bevorzugt zwischen 1 und 5 Gew.% an Aldehydkomponente und
- einen Anteil von 5 bis 80 Gew.%, bevorzugt von 10 bis 45 Gew.% an Lösungsmittel und
- einen Anteil von 0,05 und 80 Gew.%, bevorzugt zwischen 0,05 und 5 Gew.%,
- 15 besonders bevorzugt zwischen 0,1 und 3 Gew.% an Tensid
- einen restlichen Anteil auf 100% an Wasser.
12. Zubereitung nach einem der Ansprüche 2 bis 11, dadurch gekennzeichnet, dass die Anwendung durch Auftragen auf den befallenen, trockenen Nagel erfolgt, wobei ein
- 20 Behandlungsschema
- täglich einmaliges Auftragen der Zubereitung vom Behandlungsbeginn bis zu Tag 2, 3, 4, 5, 6 oder 7 Tage nach Behandlungsbeginn, bevorzugt bis zu Tag 2 oder 3 nach Behandlungsbeginn,
- anschließend wöchentlich einmaliges Auftragen der Zubereitung bis zu Woche 1, 2,
- 25 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 oder 10 nach Behandlungsbeginn, bevorzugt bis zu Woche 1, 2, 3, 4 oder 5 nach Behandlungsbeginn und
- anschließend gegebenenfalls, monatlich einmaliges Auftragen der Zubereitung bis Monat 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 oder 10 nach Behandlungsbeginn, bevorzugt Monat 1, 2, 3, 4 oder 5 nach Behandlungsbeginn
- 30 vorsieht.
13. Stoffgemisch oder Zubereitung nach einem der Ansprüche 1 bis 12 zur Verwendung als Arzneimittel.
- 35 14. Stoffgemisch oder Zubereitung nach einem der Ansprüche 1 bis 13 zur Verwendung als Arzneimittel zur Behandlung von Nagelpilz.

Klassifikation des Anmeldungsgegenstands gemäß IPC:
A01N 35/02 (2006.01); **A61K 31/11** (2006.01)

Klassifikation des Anmeldungsgegenstands gemäß CPC:
A01N 35/02 (2013.01); **A61K 31/11** (2013.01)

Recherchierter Prüfstoff (Klassifikation):
A01N, A61K

Konsultierte Online-Datenbank:
TXTE, EPODOC

Dieser Recherchenbericht wurde zu den am **02.12.2014** eingereichten Ansprüchen **1-14** erstellt.

Kategorie ¹⁾	Bezeichnung der Veröffentlichung: Ländercode, Veröffentlichungsnummer, Dokumentart (Anmelder), Veröffentlichungsdatum, Textstelle oder Figur soweit erforderlich	Betreffend Anspruch
X	WO 2008134778 A2 (MARTIN FAMILY TRUST [ZA], MARTIN ANTONIETTA PAMELA [ZA], SKELLY MARY G [IE]) 06. November 2008 (06.11.2008) Anspruch 1	1-4, 6, 7
X	US 5219890 A (BOUCHER RAYMOND M G [US]) 15. Juni 1993 (15.06.1993) Spalte 10, Zeilen 30-38; Ansprüche 1-4, 9-15	1-4, 6-11, 13
X	WO 2011134005 A1 (WHITELEY CORP PTY LTD [AU], GLASBEY TREVOR OWEN [AU], PROBERT GRAEME DAVID [AU], WHITELEY GREGORY STUART [AU], WHITELEY REGINALD KEITH [AU]) 03. November 2011 (03.11.2011) Seite 6, Zeilen 26-30; Ansprüche 1-9, 18	1-7
X	WO 8401894 A1 (AMERICAN HOSPITAL SUPPLY CORP [US]) 24. Mai 1984 (24.05.1984) Ansprüche 1-4, 8-11, 15-20, 26	1-4, 6-9, 11

Datum der Beendigung der Recherche:
15.07.2015

Seite 1 von 1

Prüfer(in):

KRENN Maria

¹⁾ **Kategorien** der angeführten Dokumente:

- X** Veröffentlichung **von besonderer Bedeutung**: der Anmeldungsgegenstand kann allein aufgrund dieser Druckschrift nicht als neu bzw. auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden.
- Y** Veröffentlichung **von Bedeutung**: der Anmeldungsgegenstand kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren weiteren Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese **Verbindung für einen Fachmann naheliegend** ist.

- A** Veröffentlichung, die den allgemeinen **Stand der Technik** definiert.
- P** Dokument, das von **Bedeutung** ist (Kategorien **X** oder **Y**), jedoch **nach dem Prioritätstag** der Anmeldung veröffentlicht wurde.
- E** Dokument, das **von besonderer Bedeutung** ist (Kategorie **X**), aus dem ein „**älteres Recht**“ hervorgehen könnte (früheres Anmeldedatum, jedoch nachveröffentlicht, Schutz ist in Österreich möglich, würde Neuheit in Frage stellen).
- &** Veröffentlichung, die Mitglied der selben **Patentfamilie** ist.

Ansprüche

1. Zubereitung, wobei die Zubereitung eine im Wesentlichen wässrige Lösung ist, umfassend eine Aldehydkomponente, ein Tensid und ein mit Wasser mischbares Lösungsmittel zur Verwendung in der lokalen Behandlung von Nagelpilz.
2. Zubereitung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Aldehydkomponente mindestens eine freie Aldehydgruppe aufweist.
3. Zubereitung nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass die Aldehydkomponente, die mindestens eine freie Aldehydgruppe aufweist, bevorzugt Formaldehyd, Glutaraldehyd oder Glyoxal ist.
4. Zubereitung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass aus der Aldehydkomponente ein Aldehyd freisetzbar ist.
5. Zubereitung nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass das Tensid ein anionisches Tenside ist, bevorzugt ausgewählt aus der Gruppe umfassend Alkylsulfate, Alkylsulfonate, Alkylethersulfate, Alkylphosphonate oder Alkylphosphate, besonders bevorzugt Alkylsulfate.
6. Zubereitung nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass das mit Wasser mischbare Lösungsmittel aus der Gruppe der Alkohole, Polyethylenglykole oder Ketone, bevorzugt Alkohole ausgewählt ist.
7. Zubereitung nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass das mit Wasser mischbare Lösungsmittel eine Verdunstungszahl < 80 , bevorzugt < 35 , besonders bevorzugt ≤ 10 .
8. Zubereitung nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet ist, dass das mit Wasser mischbare, flüchtige Lösungsmittel aus der Gruppe umfassend Alkohole mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, Aceton oder Butanon gewählt ist.
9. Zubereitung nach einem der Ansprüche 1 bis 8, gekennzeichnet durch ein weiteres mit Wasser mischbares Lösungsmittel.
10. Zubereitung nach einem der Ansprüche 1 bis 9, gekennzeichnet durch

- einen Anteil von 0,1 und 30 Gew.%, bevorzugt zwischen 0,5 und 15 Gew.%, besonders bevorzugt zwischen 1 und 5 Gew.% an Aldehydkomponente und
- einen Anteil von 5 bis 80 Gew.%, bevorzugt von 10 bis 45 Gew.% an Lösungsmittel und
- einen Anteil von 0,05 und 80 Gew.%, bevorzugt zwischen 0,05 und 5 Gew.%, besonders bevorzugt zwischen 0,1 und 3 Gew.% an Tensid
- einen restlichen Anteil auf 100% an Wasser.

11. Zubereitung nach einem der Ansprüche 1 bis 10, dadurch gekennzeichnet, dass sie auf den befallenen, trockenen Nagel aufgetragen wird, wobei ein Behandlungsschema

- täglich einmaliges Auftragen der Zubereitung vom Behandlungsbeginn bis zu Tag 2, 3, 4, 5, 6 oder 7 Tage nach Behandlungsbeginn, bevorzugt bis zu Tag 2 oder 3 nach Behandlungsbeginn,
 - anschließend wöchentlich einmaliges Auftragen der Zubereitung bis zu Woche 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 oder 10 nach Behandlungsbeginn, bevorzugt bis zu Woche 1, 2, 3, 4 oder 5 nach Behandlungsbeginn und
 - anschließend gegebenenfalls, monatlich einmaliges Auftragen der Zubereitung bis Monat 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 oder 10 nach Behandlungsbeginn, bevorzugt Monat 1, 2, 3, 4 oder 5 nach Behandlungsbeginn
- vorsieht.