

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS
PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN
FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 865147 A7**

(12) **JULKISEKSI TULLUT PATENTTIHAKEMUS
PATENTANSÖKAN SOM BLIVIT OFFENTLIG
PATENT APPLICATION MADE AVAILABLE TO THE
PUBLIC**

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application **865147**

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification (IPC⁵)
A61K 31/44
A61K 7/043

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **17.12.1986**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **17.12.1986**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **20.06.1987**

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date **12.06.2019**

(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet - Priority

19.12.1985 DE P_3544983.7

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 •Hoechst Aktiengesellschaft, 65926 Frankfurt am Main, SAKSA, (DE)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 •Bohn, Manfred, Hofheim, SAKSA, (DE)

2 •Dittmar, Walter, BRD, SAKSA, (DE)

3 •Peil, Heinz Georg, BRD, SAKSA, (DE)

4 •Futterer, Eberhard, BRD, SAKSA, (DE)

5 •Kraemer, Karl, BRD, SAKSA, (DE)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention

Antimykootisesti vaikuttava kynsilakka.

Antimykotiskt verksamt nagellack.

Antimykoottisesti vaikuttava kynsilakka

Kynsien sienitaudit (onykomykoosit) ovat itsepintaisia tautimuotoja, joita ei ole tähän saakka pystytty hoitamaan tyydyttävästi. Onykomykoositekäsittelyyn sisältyy eri tyyppisiä kynsien sienitauteja, joista dermatofyyttien aiheuttamat ovat vaikeimmin hoidettavissa kun taas hiivasienten aiheuttamia kynsitauteja kyettiin hoitamaan menestyksellisesti tähänastisista ensimmäisinä.

10 Dermatofyyttien aiheuttamat onykomykoosit ovat myös siinä suhteessa kavaliala, että ne myötävaikuttavat huomattavasti infektiivien sienten leviämiseen. Niiden hoitoon on tähän saakka käytetty, tosin ilman kunnon tulosta, monenlaisia menetelmiä.

15 Eräässä hoitomenetelmässä, systeemisessä menetelmässä, on annettu suun kautta sieniä inhiboivia aineita. Tämä on edellyttänyt pitkäaikaista hoitoa, joka voi kokemusten mukaan johtaa myrkytyksiin.

20 Toisessa menetelmässä kynnet on poistettu kirurgisesti tai kemikaalien avulla, ja on toivottu, että tilalle kasvavat terveet, infektiotumattomat kynnet. Tämä menetelmä on luonnostaan hyvin raju eikä sitä paitsi takaa, että kynnet kasvavat uudelleen luonnollisen muotoisina: uudelleen kasvaneet kynnet ovat usein pikemminkin epämuodostuneita.

25 Kolmannessa, mutta säästävässä, menetelmässä kynsiä käsitellään paikallisesti erityisillä antimykoottisesti vaikuttavilla aineilla. Tässä menetelmässä on kokeiltu mitä erilaisimpia käsittelymenetelmiä. Niinpä eräässä yhdistelmäkasittelyssä kynnet on käsitelty ensin antimykoottisesti vaikuttavien aineiden liuoksilla ja peitetty öiksi voidesiteillä. Tämäkin hoitomenetelmä on luonnostaan potilaiden kannalta hyvin epämiellyttävä ja fyysisesti raskas. Ensinnäkin kynnet on käsiteltävä liuoksilla
35 päivittäin useaan kertaan. Toiseksi ne täytyy ennen kaikkea

varustaa yönajaksi siteillä. Lisäksi sairasta kynttä on pakko viilata pois jatkuvasti, mikä on sekä työlästä että taudin aiheuttajan leviämistä edistävää. Tästä kaikesta on seurauksena, että potilaiden, tavalisestikin monikuukautista, hoitoa ei viedä läpi, he pikemminkin masentuvat ja laiminlyövät sitä ja että hoito ei siten johda tuloksiin. Hoitotuloksia heikentää tässä menetelmässä lisäksi se, että liuokset ja voiteet ovat tavallisesti veteen sekoittuvia tai hydrofiisiä ja voivat siten pesun, kylvyn ja suihkun yhteydessä taas irrota kynnen pinnasta tai liueta kynnestä, joten ne täytyy sen jälkeen taas levittää uudelleen.

Tästä syystä on kohdistettu suuria toiveita eräseen täysin toisenlaiseen menetelmään, nimittäin käsittelyyn kynsilakalla, joka sisältää antimykoottisesti vaikuttavaa ainetta, sulbentiinia, joka on eräs tiadiatsiiniyhdiste. Vaikka tätä menetelmää on käytetty jo noin 20 vuotta, se ei ole saavuttanut mitään yleistä suosiota hoidossa, koska näillä kynsilakoilla voidaan käytännössä torjua ainoastaan lievähköjä kynsin sienitauteja. Tyydyttävät tulokset ovat jääneet saavuttamatta tällä valmisteella otaksuttavasti myös siksi, että vaikuttavan aineen biologinen saatavuus lakan kuivumisen jälkeen jäljelle jääneestä kiintoaineysteemistä on ollut riittämätöntä.

Tästä syystä on monia tapauksia, erityisesti vaikeita tapauksia, hoidettu nykyisin jatkuvasti kuten ennenkin edellä kuvatuin kirurgisin tai kemiallisin menetelmin tai yhdistettyä liuos- ja voidehoitoa käyttäen.

Nyt on todettu, että kynsien sienitauteja voidaan hoitaa hyvin tuloksin tai infektoituminen voidaan estää siveltäessä kynsiin, erityisesti sairaisiin kynsiin, keksinnön mukaista kynsilakkaa.

Keksintö koskee kynsien sienitauteja vastaan vaikuttavaa kynsilakkaa, joka sisältää veteen liukenematonta, kalvon muodostavaa ainetta ja antimykoottisesti vaikuttavaa ainetta ja jolle on tunnusomaista, että se sisältää

vaikuttavana aineena 1-hydroksi-2-pyridonia, joka vastaa kaavaa I (ks. patenttivaatimus 1), jossa R¹ on 6-9, edullisesti 6-8, hiiliatomia sisältävä "tyydytetty" hiilivetyryhmä, toinen ryhmistä R² ja R⁴ on vetyatomi ja toinen on vety, metyyli tai etyyli ja R³ on yksi tai kaksi hiiliatomia sisältävä alkyyliryhmä, vaikuttavien aineiden voi-
 5 dessa olla tällöin joko vapaassa muodossa tai suolojensa muodossa. Ilmaus "tyydytetty" tarkoittaa tässä sellaisia ryhmiä, jotka eivät sisällä alifaattisia moninkertaisia
 10 sidoksia, siis etyleenisiä tai asetyleenisiä sidoksia.
 Keksinnön mukaisella kynsilakalla on mahdollista saavuttaa kynsien sienitautien hoidossa täydellinen paraneminen kynsien kasvaessa tällöin tavallisesti uudelleen ilman epämuodostumia. Ottaen huomioon tähänastiset huonot
 15 hoitokokemukset tämä on erittäin merkittävä saavutus.
 Keksinnön mukainen kynsilakka soveltuu käytettäväksi myös profylaktisesti kynsien sienitauteja vastaan, jolloin kynteen aikaansaadaan riittävän suuri vaikuttavan aineen varasto, jotta sienikontaminaation sattuessa ei sien-
 20 ten aiheuttama sienisairaus puhkea.
 Vaikuttavan aineen pitoisuus keksinnön mukaisessa kynsilakassa riippuu kulloisenkin vaikuttavan aineen rakenteesta ja samalla sen vapautumisesta lakkakalvosta, sen penetraatiokäyttäytymisestä kynnessä sekä sen mikrobi-
 25 en vastaisista ominaisuuksista.
 Keksinnön mukainen kynsilakka, siis liuotinta sisältävä käyttömuoto, sisältää yleensä 0,5 - 20 paino-%, edullisesti 2-15 paino-%, vaikuttavaa ainetta. Vaikuttavan aineen vähimmäispitoisuus lääkekynsilakoissa, siis
 30 hoitoon käytettävissä kynsilakoissa, on usemmiten 4 paino-%, profylaksiaan käytettävät kynsilakat sisältävät usemmiten alle 4 paino-% ja tarkoituksenmukaisuussyistä vähintään 1 paino-% vaikuttavaa ainetta. Haihtumattomien aineosien määrästä, joka on kalvon muodostavan aineen, mahdollisesti mukana olevien pigmenttien, pehmittimien ja
 35 muiden haihtumattomien lisäaineiden sekä vaikuttava aineen

summa, laskettuna keksinnön mukaiset kynsilakat sisältävät yleensä 2-80 paino-%, edullisesti 10-60 paino-% ja erityisesti 20-40 paino-% vaikuttavaa ainetta.

Kaavassa I R^1 on alkyyli- tai sykloheksyyli-ryhmä, joka voi olla sitoutunut pyridonirenkaaseen mentyleeni- tai etyleeniryhmän välityksellä tai sisältää endometyleeniryhmän. R^1 voi olla myös aromaattinen ryhmä tai sisältää sellaisen, joka aromaattinen ryhmä on kuitenkin edullisesti sitoutunut pyridonirenkaaseen ainakin yhden alifaattisen hiiliatomin välityksellä.

Sopivina vaikuttavina aineina mainittakoon esimerkiksi 1-hydroksi-4-metyyli-6-n-heksyyli- ja -6-isoheksyyli-2-pyridoni, 1-hydroksi-4-metyyli-6-n-heptyyli- ja -6-isoheptyyli-2-pyridoni, 1-hydroksi-4-metyyli-6-n-oktyyli- ja -6-iso-oktyyli-2-pyridoni, erityisesti 1-hydroksi-4-metyyli-6-(2,4,4-trimetyylipentyyli)-2-pyridoni, 1-hydroksi-4-metyyli-6-sykloheksyyli-2-pyridoni, 1-hydroksi-4-metyyli-6-sykloheksyyli-metyyli- ja -6-sykloheksyyli-etyyli-2-pyridoni, joissa sykloheksyyli-ryhmä voi vielä sisältää yhden metyyli-ryhmän, 1-hydroksi-4-metyyli-6-(2-bisyyklo/2.2.17-heptyyli)-2-pyridoni, 1-hydroksi-3,4-dimetyyli-6-bentsyyli- ja -6-dimetyylibentsyyli-2-pyridoni ja 1-hydroksi-4-metyyli-6-(-fenyyli-etyyli)-2-pyridoni.

Liuottimeen tai liuotinseokseen liuotetun vaikuttavan aineen lisäksi keksinnön mukaiset kynsilakat sisältävät välttämättöminä aineosina vielä yhtä tai useampaa kalvon muodostavaa ainetta, jotka muodostavat kynnen pinnalle valmisteen kuivuttua veteen liukenemattoman kalvon.

Kalvon muodostaviksi aineiksi soveltuvat esimerkiksi selluloosanitraattipohjaiset aineet tai sellaiset fysiologisesti vaarattomat polymeeraatit, jotka ovat tavomaisia esimerkiksi kosmeettisissa aineissa, edullisesti selluloosanitraattiin sekoitettuina. Esimerkkeinä mainittakoon polyvinyyliasetaatti ja osaksi saippuoitu polyvinyyliasetaatti, vinyyliasetaatin ja toisaalta akryyli- tai krotonihapon tai maleiinihapon monoalkyyliesterin

muodostamat sekapolymeraatit, vinyyliasetaatin sekä toisaalta krotonihapon ja vinylyneodekanoatin tai krotonihapon ja vinyylipropionaatin muodostamat ternaariset sekapolymeraatit, metyylivinyylieetterin ja maleiinihapon

5 monoalkyyliesterin, erityisesti monobutyyliesterin, muodostamat sekapolymeraatit, rasvahapon vinyyliesterin ja akryyli- tai metakryylihapon muodostamat sekapolymeraatit, N-vinyylipyrrolidonin, metakryylihapon ja metakryylihapon alkyyliesterin muodostamat sekapolymeraatit, akryyli-

10 hapon ja metakryylihapon tai akryyli- tai metakryylihapon alkyyliesterin muodostamat sekapolymeraatit, polyvinyyliasetaalit ja polyvinyylibutyraalit, alkyylisubstituoidut poly-N-vinyylipyrrolidonit, olefiinien ja maleiinihappoanhydridin muodostamista sekapolymeraateista valmistetut

15 alkyyliesterit sekä kolofonin ja akryylihapon väliset reaktiotuotteet. Alkyyli-ryhmät ovat estereissä tavallisesti lyhytketjuisia ja sisältävät usemmiten korkeintaan 4 hiiliatomia.

Fysiologisesti vaarattomina liuottimina tulevat kysymykseen sellaiset aineet kuin kosmeettisissa aineissa tavanomaiset hiilivedyt, halogenoidut hiilivedyt, alkoholit, eetterit, ketonit ja esterit, erityisesti yksiarvoisten alkoholien muodostamat etikkahappoesterit, kuten etyyli- ja butyyliasetaatit, mahdollisesti sekoitettuina aromaattisiin hiilivetyihin, kuten tolueeniin, ja/tai alkoholeihin, kuten etanoliin tai isopropanoliin.

20

25

Liuotinyhdistelmällä on tunnetusti ratkaiseva vaikutus lakan tai lakkakalvon kuivumisaikaan, levitettävyyteen ja muihin tärkeisiin ominaisuuksiin. Liuotinsysteemi koostuu edullisesti matalalla kiehuvien liuottimien (= liuottimien, joiden kiehumispiste on korkeintaan 100°C) ja keskitasoa olevissa lämpötiloissa kiehuvien liuottimien, joiden kiehumispiste on korkeintaan 150°C) optimaalisesta seoksesta, jossa mahdollisesti on mukana pieni määrä korkealla kiehuvia liuottimia (= liuottimia, joiden kiehumispiste on korkeintaan 200°C).

30

35

Keksinnön mukaiset kynsilakat voivat lisäksi sisältää kosmeettisissa aineissa tavanomaisesti käytettyjä lisäaineita, kuten ftalaatti- tai kamferipohjaisia pehmittimiä, väriaineita tai -pigmenttejä, helmiäisaineita, laskeutumista estäviä aineita, sulfonamidihartseja, silikaatteja, hajusteita, kostuttavia aineita, kuten natriumdioktyylisulfosukkinaattia, lanoliinijohdannaisia, valolta suojaavia aineita, kuten 2-hydroksi-4-metoksibentsofenonia, antibakteerisesti vaikuttavia aineita ja aineita, joilla on keratolyyttinen ja/tai keratoplastinen vaikutus, kuten ammoniumsulfiiattia, tioglykolihiapon esteereitä ja suoloja, ureaa, allantoiinia, entsyymejä ja salisyylihappoa.

Väriaineita tai pigmenttejä sisältävillä kynsilakoilla on esimerkiksi se etu, että keksinnön mukainen valmiste voidaan sopeuttaa potilaan kauneudenhoitomielty- myksiin.

Kynsilakan valmistus tapahtuu tavanomaisella tavalla sekoittamalla yhteen eri komponentit ja sikäli kuin on tarpeen, kulloisenkin valmisteen mukaan sovitetulla jatkokäsittelyllä.

Keksinnön mukaiset kynsilakat eroavat pohjimmiltaan myös EP-julkaisun 55 397 perusteella tunnetuista antimykoottisista aineista, jotka sisältävät vaikuttavina aineina atsolijohdannaisia, erityisesti imidatsoli- ja triatsolijohdannaisia. Mainitun patenttijulkaisun mukaan nämä antimykoottiset aineet levitetään vesiliukoisena kalvona, niillä on pitkäaikainen vaikutus ja ne mahdollistavat lyhytaikaisen hoidon. Sen mukaan ne soveltuvat myös kynsien sienitautien hoitoon ja niitä käytetään sekä liuoksina että suihkeina, jotka muodostavat kuivuttuaan vesiliukoisen kalvon. Sellaisten vesiliukoisten sideaineiden käytöstä seuraa luonnostaan, että suurempi tai pienempi osa levitetystä aineesta poistuu kussakin pesussa.

Tämän keksinnön mukainen veteen liukenemattomien, kalvon muodostavien polymeerien käyttö on räikeässä ristitiidassa EP-julkaisun 55 397 sisällön kanssa, jonka mukaan mykoosit pahenevat käytettäessä siinä esitettyjen, 5 vesiliukoisia polymeereja sisältävien formuloiden sijasta veteen liukenemattomia polymeerejä, esimerkiksi "metakrylaatteja". Keksinnön mukaisten kynsilakkojen, jotka sisältävät kuivuttuaan veteen liukenemattomiksi muuttuvia, kalvon muodostavia polymeereja, avulla on päinvastoin mah- 10 dollista hoitaa kynsien sienitauteja menestyksellisesti.

Ulomman sarveiskerroksen biologisena tehtävänä on tunnetusti mm estää vieraiden aineiden sisään tunkeutuminen. Keksinnön mukaiset valmisteet eroavat tähän saakka kynsien hoitoon suositelluista valmisteista siinäkin suhteessa (ja pohjimmiltaan), että ne sisältävät sellaisia 15 vaikuttavia aineita, joita ulompi sarveiskerros päästää lävitseen huomattavassa määrin ja joilla on siten syvemmällä pitkään kestävä vaikutus. Kyky läpäistä sarveisainetta vaikuttavana pitoisuutena on siten eräs keksinnön mukaisesti käytettävien pyridoniyhdisteiden antimykoottisen 20 vaikutuksen erillinen erikoispiirre, joka ensimmäistä kertaa mahdollistaa kynsien sienitautien hoitamisen yksinkertaisella ja tehokkaalla tavalla.

Keksinnön mukaisesti käytettävien yhdisteiden vaikutus osoitettiin pois leikatulla sarveistuneella 25 iholla suoritetuilla penetraatiotesteillä ja onykomykoseja sairastavilla potilailla suoritetuilla kliinisillä hoitokokeilla. Menetelmä, jolla testataan tunkeutumiskykyä pois leikattua sikojen ihoa käyttäen, antaa mahdollisuuden tutkia yhdisteiden kykyä tunkeutua vaikuttavana 30 pitoisuutena sarveistuneeseen kudokseen.

Seuraavat esimerkit valaisevat tarkemmin tätä keksintöä. Ilmoitetut prosenttimäärät ovat painoprosentteja. Osilla tarkoitetaan paino-osia.

Esimerkit 1-8: vaikutuksen testaus

Tunkeutumiskykytesteissä leikattujen ihonpalojen pinta käsiteltiin ensin huoneen lämpötilassa yhdisteellä, jotka eivät ole patenttivaatimusten kohteina, jotka kaikki yhdisteet oli liuotettu 1 ml:sta dimetyylisulfoksidia ja 9 ml:sta isopropanolia koostuvaan seokseen ja 2 tunnin kuluttua ne taas huuhdottiin. Sen jälkeen paljastettiin sarveiskerroksen alin osa poistamalla pintakerrokset kymmenellä peräkkäisellä liimauhan repäisyllä. Paljastuneeseen sarveiskerroksen alaosaan siirrettiin virulentteja kynsien sienitautien aiheuttajia (dermatofyyttejä). Tunkeutumiskyky määritettiin todetun kasvun inhibitiotteen perusteella.

Taulukossa 1 on esitetty näidenkokeiden tulokset ja vertailukohtana pyridoniyhdisteiden vaikutus erittäin virulenttia ihosientä *Trichophyton mentagrophytes* 109 (100/25) vastaan in vitro -sarjalaimennustestissä ja marsun trikofytia -mallissa.

Vaikka tutkittaessa antimykoottista vaikutusta sarjalaimennustestillä ja antimykoottista vaikutusta marsun trikofytia -mallilla sarveiskerroksen pintaosia käyttäen yhdisteet 1-8 antavat samankaltaisia tuloksia kuin vertailuyhdisteet 1-3, kasvun inhibitiot sian ihon sarveiskerroksen alimmassa osassa osoittaa, että yhdisteillä 1-8 on huomattavasti parempi tunkeutumiskyky kuin vertailuyhdisteillä 1-3.

Esimerkit 9 ja 10: vaikutuksen testaus kynsilakoilla

Lisäkokeissa huomattavasti voimakkaammin sarveistunutta ihmisen ihoa käsitellään edellä kuvatus testimenetelmän mukaisesti huoneen lämpötilassa 1 tai 2 tunnin ajan 3-%:isilla kynsilakoilla, jotka sisälsivät yhdisteitä 9 ja 10, ja myös samantapaisella yhdisteellä 4, joka ei ole patenttivaatimusten kohteena, käyttäen vertailukohtana jo aikaisemmin mainittua, sulbentiinia sisältävää kynsilakkaa.

Lakan pohja esimerkkeihin 9 ja 10 sekä vertailuesimerkkeihin 4 ja 5 valmistettiin sekoittamalla keskenään seuraavat aineosat:

	Isobutyylialkoholia	34,4 %
5	Etyyliasettaattia	34,5 %
	2-hydroksi-4-metoksibentsofenonia	0,1 %
	Natriumdioktyylisulfosukkinaattia	1,0 %
	Metyylivinyylieetterin ja maleiinihapon monobutyyliesterin muodostaman	
10	sekapolymeraatin 50-%:ista isopropyylialkoholiliuosta	30,0 %

Lakkavalmistteilla ihmisen iholla suoritettujen kokeiden tulokset, jotka on esitetty taulukossa 2, ovat hyvin yhdenmukaisia niiden tulosten kanssa, jotka saatiin sian iholla vaikuttavien aineiden liuoksia käyttäen suoritetuissa tutkimuksissa. Lakat, jotka sisältävät yhdistettä 9 ja 10, estävät Trishophyton mentagrophytesin kasvun ihmisen ihon sarveiskerroksen alaosaan lähes täydellisesti tai täydellisesti, kun taas vertailuyhdistettä 4 sisältävien lakkojen, samoin kuin sulbentiinia sisältävän lakan, inhiboiva vaikutus on riittämätön.

Esimerkit 11-14

Eräistä keksinnön mukaisista yhdisteistä valmistetaan kynsilakkoja (esimerkit 11-13 värittömiä, esimerkki 14 pigmenttiä sisältävä) seuraavasti. Värittömät kynsilakat valmistetaan liuottamalla eri komponentit liuottimein.

	11. Isopropyylialkoholia	57,5 %
	Etyyliasettaattia	33,0 %
30	Polyvinylibutyraalia	3,8 %
	Selluloosanitraattia	3,1 %
	Dibutyyliftalaattia	0,6 %
	1-hydroksi-4-metyyli-6-(2,4,4-trimetyylipentyyli)-2-pyridonia	2,0 %

	12.	Isopropyylialkoholialkolia	27,0 %
		Etyyliasettaattia	27,0 %
5		Mettyylivinyylieetterin ja maleiinihapon monohutyylieetterin muodostaman sekapoly- meraatin 50-%:ista isopropyylialkoholiliuosta	34,0 %
		1-hydroksi-4-mettyyli-6-sykloheksyyli-2-pyridonia	12,0 %
	13.	Etanolia	5,0 %
10		Etyyliasettaattia	68,5 %
		Mettyyliasettaattia	10,0 %
		Polyvinyyliasettaattia (esim. Mowilith ^R 30:a	12,5 %
15		1-hydroksi-4-mettyyli-6-sykloheksyyli-2-pyridonia	4,0 %
	14.	Valmistettiin tiksotropisointitahna sekoittamalla 10 osaa orgaanisesti muunnettua montmorillonitiä (esim. Bentone ^R 27:ä, Kronos Titan GmbH, Leverkusen, Saksan liittotasavalta) 80 osaan tolueenia ja lisäämällä sen jälkeen 8 osaa kostutusainetta (esim. Anti-Terra-U ^R :ta, Byk-Mallinkrodt, Wesel, Saksan liittotasavalta) ja 2 osaa metanolia. Lisäksi valmistettiin kirkas lakka liuottamalla 22 osaa selluloosanitraattia, butanolikosteata (esim. tyyppiä E 510, Wolff Walsrode AG, Saksan liittotasavalta), ja 8 osaa tolueenisulfonamidihartsia (esim. Santolite ^R MS 80:a, Monsanto, Mülheim-Ruhr, Saksan liittotasavalta) seokseen, joka sisälsi 3 osaa dibutyyliftalaattia, 20 osaa ettyliasettaattia, 10 osaa buttyliasettaattia, 7 osaa ettyylialkoholia ja 30 osaa tolueenia. Lisäksi valmistettiin sopivassa kuulamylyssä 40 osasta kalsiumlakka DC ROT nro 7:ä (esim. väripigmenttiä C 19021, Sun Chemical Corporation, Pigments Division, Fort Lee, Yhdysvallat) ja 60 osasta dibutyyliftalaattia väritahna, jonka hiukkaskoko oli, um.	

Pigmenttiä sisältävän kynsilakan valmistamiseksi dispergoitiin 12 osaa tiksotropisointitahnaa ja 0,8 osaa laskeutumista estävää ainetta (esim. MPA 2000 X^R:ä, Kronos Titan (GmbH) 83,7 osaan kirkasta lakkaa, jolloin
5 tulee saavuttaa vähintään 38°C:n lämpötila. Sen jälkeen liuotettiin 1 osa 1-hydroksi-4-metyyli-6-(2,4,4-trimetyyli-2-pyridonia tiksotrooppiseksi tehtyyn kirkkaaseen lakkaan, ja liuokseen sekoitettiin 2,5 osaa väritahnaa. Valmis kynsilakka suodatettiin 70 µm:n seulan läpi.

Taulukko 1

Esimerkki	Patenttivaatimuksen 1 mukainen kaava I				Vaikutus T. mentagrophytesia vastaan		
	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	MHK in vitro (ug/ml)	Inhibitio (%) iholla in vivo	Inhibitio (%) sarveiskerrok- sessa in vitro
1	n-C ₇ H ₁₅	H	CH ₃	H	1,95	89,4	97,0
2	C₄H₉ C₂H₅ CH-	H	CH ₃	H	1,95	85,6	85,8
3	CH₃ CH₃-C-CH₂-CH-CH₂- CH₃	H	CH ₃	H	1,95	91,9	99,6
4	H	H	CH ₃	H	1,95	88,0	98,0
5	CH₂-CH₂-	H	CH ₃	H	1,95	88,0	81,2
6		H	CH ₃	H	1,95	88,0	79,9
7	CH₂- CH₃	H	CH ₃	CH ₃	1,95	88,8	80,0
8	CH₂-CH₂-	H	CH ₃	H	1,95	88,0	81,9
Vertailu- esimerkki							
1	CH(CH₃)₂	H	CH ₃	H	1,95	75,0	35,7
2	C₁₁H₂₃	H	CH ₃	H	3,90	100,0	9,8
3	(CH₂)₄-	H	CH ₃	H	3,90	88,0	24,2

* Pienen inhiboiva pitoisuus (MHK) sarjalaimennustestissä

** Prosenttuaalinen inhibio ihon pinnalla marsun trikofytia-mallissa
(W.Dittmar, Mykosen 18 (1975), nro 8, 351-361)*** Sarveissaineen läpäisy: Sarveiskerroksen alimpaan osaan tunkeutuneen aineen aikaan-
saama prosentuaalinen kasvun inhibitio.

Taulukko 2

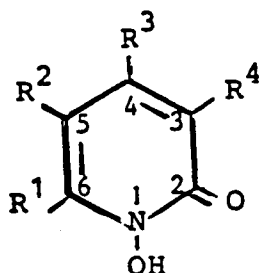
Esimerk- ki	Patenttivaatimuksen 1 mukainen kaava I				Vaikutus T. mentagrophytesiä vastaan Inhibitio (%) sarveiskerroksen alaosassa		
	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Sika (0,3%:iset liuokset) Ihminen (3-%:iset liuokset)		
					Vaikutus- aika * (min)		
9	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}_3-\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}-\text{CH}_2- \\ \quad \\ \text{CH}_3 \quad \text{CH}_3 \end{array}$	H	CH ₃	H	99,6	99,0	99,9
10	$-\text{C}_6\text{H}_5$	H	CH ₃	H	98,0	100,0	100,0
Vertailu- esimerkki							80,0
4	-C ₁₁ H ₂₃	H	CH ₃	H	9,8	51,4	49,4
5	pelkkä lakka				-	1,0	0,0
6	ei käsittelyä				0,0	0,0	0,0
7	sulbentiinia sisältävä kynsilakka				-	30,0	22,4

* Tuotteen käytön ja ihon poiston välinen aika

inc

Patenttivaatimukset:

1. Veteen liukenematonta, kalvon muodostavaa ainetta ja antimykkoottisesti vaikuttavaa ainetta sisältävä kynsilakka, t u n n e t t u siitä, että mainittu antimykkoottisesti vaikuttava aine on 1-hydroksi-2-pyridoni, joka vastaa yleiskaavaa I,



(I)

jossa R^1 on 6-9 hiiliatomia sisältävä "tyydytetty" hiilivetyryhmä, toinen ryhmistä R^2 ja R^4 on vetyatomi ja toinen on vety, metyyli tai etyyli ja R^3 on yksi tai kaksi hiiliatomia sisältävä alkyyliryhmä, ja joka vaikuttava aine voi olla tällöin joko vapaassa muodossa tai suolansa muodossa.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen kynsilakka, t u n n e t t u siitä, että vaikuttava aine sisältää asemissa R^2 ja R^4 vetyatomin.

3. Patenttivaatimuksen 1 tai 2 mukainen kynsilakka, t u n n e t t u siitä, että vaikuttava aine sisältää asemassa R^1 syklisen ryhmän.

4. Patenttivaatimuksen 3 mukainen kynsilakka, t u n n e t t u siitä, että mainittu syklinen ryhmä on sykloheksyyliiryhmä ja R^1 on edullisesti sykloheksyyliiryhmä.

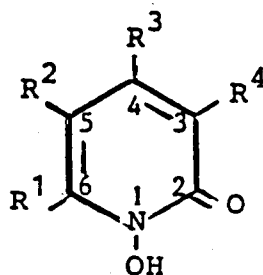
5. Patenttivaatimuksen 1 tai 2 mukainen kynsilakka, t u n n e t t u siitä, että vaikuttava aine sisältää asemassa R^1 oktyyliryhmän, erityisesti kaavaa $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ vastaavan ryhmän.

6. Jonkin tai useampien patenttivaatimuksista
1-5 mukainen kynsilakka, t u n n e t t u siitä, että
se on lääkekynsilakka, joka sisältää sellaisen määrän
vaikuttavaa yhdistettä I, joka riittää tuhoamaan kyn-
sien sienitauteja aiheuttavat dermatodyytit.

7. Jonkin tai useampien patenttivaatimuksista
1-5 mukainen kynsilakka, t u n n e t t u siitä, että
se sisältää 2-80 paino-%, edullisesti 10-60 paino-% ja
erityisesti 20-40 paino-%, vaikuttavaa ainetta haihtu-
mattomien aineosien määrästä laskettuna.

8. Jonkin tai useampien patenttivaatimuksista
1-7 mukainen kynsilakka, t u n n e t t u siitä, että
se sisältää 0,5 - 20 paino-%, edullisesti 2-15 paino-%,
vaikuttavaa ainetta haihtuvien ja haihtumattomien aineosi-
en määrästä laskettuna.

9. Menetelmä veteen liukenematon, kalvon muodos-
tavaa ainetta ja antimykoottisesti vaikuttavaa ainetta
sisältävän kynsilakan valmistamiseksi, t u n n e t t u
siitä, että veteen liukenematon, kalvon muodostava
aine ja antimykoottisesti vaikuttava aine, joka vastaa
kaavaa I

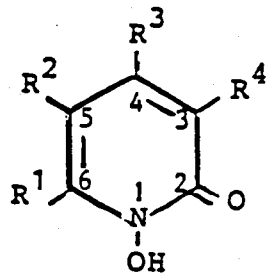


(I)

jossa R¹ on 6-9 hiiliatomia sisältävä "tyydytetty" hiili-
vetyryhmä, toinen ryhmistä R² ja R⁴ on vetyatomi ja toi-
nen on vety, metyyli tai etyyli ja R³ on yksi tai kaksi
hiiliatomia sisältävä alkyyliryhmä, ja joka vaikuttava
aine voi olla tällöin joko vapaassa muodossa tai suolan-
sa muodossa, seka mahdollisesti muita kynsilakkojen
valmistuksessa tavanomaisia aineosia sekoitetaan keske-
nään.

10. Jonkin tai useampien yhdisteiden, jotka vastaavat kaavaa

5



(I)

- 10 jossa R^1 on 6-9 hiiliatomia sisältävä "tyydytetty" hiilivetyryhmä, toinen ryhmistä R^2 ja R^4 on vetyatomi ja toinen on vety, metyyli tai etyyli ja R^3 on yksi tai kaksi hiiliatomia sisältävä alkyyliryhmä, ja joka vaikuttava aine voi olla tällöin joko vapaassa muodossa tai
- 15 suolansa muodossa, t u n n e t t u siitä, että niitä käytetään lisäaineina kynsilakassa/-lakoissa.

Viitejulkaisuja - Anförda publikationer

Julkisia suomalaisia patenttihakemuksia: - Offentliga finska patentansökningar:

Hakemus-, kuulutus- ja patenttijulkaisuja: - Ansökningspublikationer,
utläggnings- och patentskrifter:FI

CH

DE

DK

FR

GB

NO

SE

US P 4250 164 (A61K 7/04), 3883 545
(CO7d 31/30)

EP

WO

Muita julkaisuja: - Andra publikationer:

Chemical Abstracts, vol. 95, inte 225547v

24.4.71 Rintala

Allekirjoitus