



FI000097198B

(B) (11) KUULUTUSJULKAISU
UTLAGGNINGSSKRIFT

97198

C (45) Patentti myönnetty
Patent meddelat 11 11 1996

(51) Kv.1k.6 - Int.cl.6

A 61K 7/043

SUOMI-FINLAND

(FI)

Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen

(21) Patentihakemus - Patentansökning	900809
(22) Hakemispäivä - Ansökningsdag	19.02.90
(24) Alkupäivä - Löpdag	19.02.90
(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig	25.08.90
(44) Nähtäväksipanon ja kuul.julkaisun pvm. - Ansökan utlagd och utl.skriften publicerad	31.07.96
(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet	
24.02.89 CH 690/89 P	09.11.89 CH 4045/89 P

(71) Hakija - Sökande

1. F. Hoffmann-La Roche AG, 124 Grenzacherstrasse, 4002 Basel, Switzerland, (CH)

(72) Keksijä - Uppfinnare

1. Ferro, Alberto, 67 Gstatlenrainweg, 4125 Riehen, Switzerland, (CH)
2. Gerhards, Jürgen, 28 Im Lee, 4144 Arlesheim, Switzerland, (CH)
3. Werner, Roland, 22 Oberwilerstrasse, 4054 Basel, Switzerland, (CH)

(74) Asiamies - Ombud: Oy Kolster Ab

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning

Menetelmä kynsilakan valmistamiseksi
Förfarande för framställning av ett nagellack

(56) Viitejulkaisut - Anförda publikationer

GB A 2202743 (A 61K 9/08), GB A 2107186 (A 61K 7/027), GB A 2188844 (A 61K 9/06)

(57) Tiivistelmä - Sammandrag

Keksintö koskee menetelmää kynsilakan valmistamiseksi, joka sisältää vähintään yhtä antimykoottisesti vaikuttavaa ainetta ja vähintään yhtä veteen liukenematonta kalvonmuodostajaa, menetelmälle ollessa tunnusomaista, että veteen liukenemattomana kalvonmuodostajana käytetään akryyli- ja metakryylihappestereistä koostuvaa kopolymeria, jossa on vähäinen määrä ammoniumryhmiä, ja että tämä kopolymeri sekoitetaan liukoisessa muodossa antimykoottisesti vaikuttavan aineen ja mahdollisten lisäaineiden kanssa.

Uppfinningen avser ett förfarande för framställning av ett nagellack som innehåller åtminstone en antimykotiskt aktiv substans och en i vatten olöslig filmbildare, varvid förfarandet karakteriseras av att som i vatten olöslig filmbildare används en av akryl- och metakrylsyraestrar bestående sampolymer, vilken innehåller en mindre mängd ammoniumgrupper, och att denna sampolymer i löst tillstånd blandas med det antimykotiskt aktiva medlet och eventuella tillsatämnen.

Menetelmä kynsilakan valmistamiseksi

Esillä oleva keksintö koskee menetelmää kynsilakan valmistamiseksi, joka sisältää vähintään yhtä antimykoottisesti vaikuttavaa ainetta ja vähintään yhtä veteen liukenematonta kalvonmuodostajaa.

Keksinnön tarkoituksena on parantaa edellä mainitun tyyppisten valmisteiden laatua, nimittäin erityisesti seuraavien ominaisuuksien suhteen: hyvä läpitunkeutumisaste, hyvä ihon kanssa yhteensopivuus, hyvä juoksevuus, hyvä levitettävyyys, lyhyt kuivumisaika, vain kohtuullisen suuri kiilto, riittävän suuri kovuus ja pitkä kesto aika (noin 3 - 4 päivää).

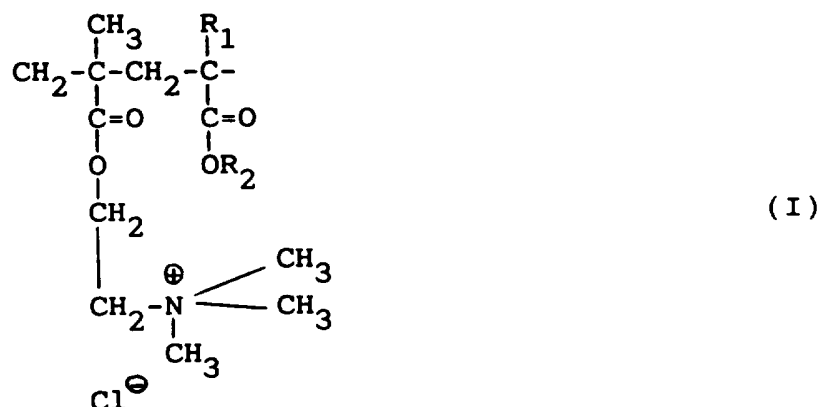
Tämä tarkoitus saavutetaan keksinnön mukaisesti siten, että veteen liukenemattomana kalvonmuodostajana käytetään akryyli- ja metakryylihapoestereistä koostuvaa kopolymeeriä, jossa on vähäinen määrä kvaternäärisiä ammoniumryhmiä. Tällaiset kopolymeerit ovat tunnettuja esim. US-patenttijulkaisusta 2 677 679 ja DE-kuulutusjulkaisusta 1 617 751.

Tarkoituksenmukaisesti kvaternääristen ammoniumryhmien pitoisuus kopolymeerissä on sellainen, että ammoniumryhmien moolisuhde muiden neutraaleiden (ei ammoniumryhmiä sisältävien) akryylihapo- tai metakryylihapoestereiden (-COOR² kaavassa I alla) suhteen on noin 1:20 - 1:40.

Tällaisen kopolymerin molekyylipaino on noin 150 000.

Tällaisia kopolymeerejä voidaan karakterisoida seuraavalla osakaavalla, jossa R₁ on vety tai metyyli ja R₂ on metyyli tai etyyli

5



10

Tällaiset aineet on kaupallisesti saatavilla 12,5-prosenttisina lakkaliuoksina sekä liuotinta sisältämättöminä kiitoaineina nimellä EUDRAGIT® RL ja RS (ks Römpp's Chemielexikon, 8. painos, s. 1211).

15

Tällaiset aineet voidaan sekoittaa myös toistensa kanssa kulloistenkin erityisten tarpeiden mukaan.

Tällaisten kopolymeerien käyttäminen takaa turpoavuutensa ja läpäisevyytensä johdosta suuren diffuusioasteen ja suuren läpäisevyysasteen vaikuttavalle aineelle.

20

Tällaisten kopolymeerien käyttäminen takaa edelleen yllä mainittujen ominaisuuksien ohella hyvän lakkapäällysteiden resistenssin mekaanisia vahinkoja ja pesemistä vastaan nimittäin koko pH-alueella. Tämä mahdollistaa sen, että antimykoottisesti vaikuttavaa ainetta sisältävä lakkakalvo voi pysyä kynnessä useita päiviä ja siten aikaväli lakkaliuoksen kahden levittämisen välillä on useita päiviä.

25

Tarkoituksenmukaisesti keksinnön mukaisesti valmistetussa valmisteessa kopolymeeri ja antimykoottisesti vaikuttava aine ja mahdolliset muut lisäaineet, kuten pehmittimet, haihtumista hidastavat aineet ja/tai haihtumista lisäävät aineet on liuotettu inerttiin orgaaniseen liuottimeen, erityisesti etanoliin tai metyleenikloridiin.

30

Pehmittiminä voidaan mainita glyseriiniasetaatit kuten triasetiini, ftalaatit tai kamferipohjaiset pehmit-

35

timet. Edullisten liuottimien, nimittäin etanolin ja metyleenikloridin ohella voidaan käyttää esimerkiksi asetonia ja isopropanolia.

5 Haihtumista hidastavia aineita ovat esimerkiksi tolueni, butanoli, butyyliasetaatti, amyylialkoholi ja amyyliasetaatti ja esimerkkinä haihtumista lisäävänä aineena mainittakoon etyyliasetaatti.

10 Keksinnön mukaisessa valmisteessa oleva antimykoottisesti vaikuttava aine voi olla 4-[3-[p-(α,α -dimetyyli-bentsyyli)fenyyli]-2-metyylipropyli]-2,6-dimetyylimorfoliini suolamuodossa, nimittäin erityisesti hydrokloridin tai nitraatin muodossa. Edullisesti käytetään näiden yhdisteiden cis-isomeereja. Nämä cis-isomeerit ovat tunnettuja EP-patenttijulkaisusta 24334, nimittäin toiseksi mainittu yhdiste nimellä 4-[3-(p-tert-amyylifenyyli)-2-metyylipropyli]-2,6-dimetyylimorfoliini. Tämän yhdisteen cis-isomeerin käyttö, nimittäin erityisesti hydrokloridin muodossa, on erityisen edullista.

20 Keksinnön mukaisesti valmistetun valmisteen erityisen edullinen suoritusmuoto sisältää antimykoottisesti vaikuttavaa ainetta, siis erityisesti edellä mainittua morfoliinijohdannaista noin 0,25 - 10 paino-% määränä, erityisesti noin 5 paino-% määränä emäksestä laskettuna.

25 Keksinnön mukaisen tarkoituksenmukaisen suoritusmuodon mukaan tehdään valmiste, joka sisältää veteen liukenematonta kopolymeeriä noin 2 - 30 paino-%, edullisesti 10 - 20 paino-%, erityisesti noin 12,5 paino-% määränä.

30 Keksinnön mukainen menetelmä valmisteiden valmistamiseksi perustuu siihen, että kopolymeeriä sekoitetaan liukoisessa muodossa vaikuttavan aineen ja mahdollisten lisäaineiden, kuten pehmittimien, haihduttamista lisäävien aineiden, haihduttamista hidastavien aineiden ja sen kaltaisten kanssa. Keksinnön mukaiselle menetelmälle on tunnusomaista se, mitä patenttivaatimuksessa 1 esitetään.

Esimerkki 1

Keksinnön mukaisesti valmistetulla valmisteella, joka sisältää metyleenikloridia liuottimena, on seuraava koostumus:

5	vaikuttava aine	5,574 g
	EUDRAGIT® RL 100	12,5 g
	triasetiini	2,5 g
	butyyliasetaatti	15,0 g
	metyleenikloridi, lisäys 100 ml:aan	

10 Esimerkki 2

Keksinnön mukaisella valmisteella, joka sisältää liuottimena etanolia, on seuraava koostumus:

	vaikuttava aine	5,574 g
	EUDRAGIT® RL 100	12,5 g
15	butyyliasetaatti	5,0 g
	etyyliasetaatti	15,0 g
	etanoli, lisäys 100 ml:aan	

Edellisissä esimerkeissä käytetty vaikuttava aine on cis-4-[3-[p-(1,1-dimetyyllipropyli)fenyyli]-2-metyyli-
 20 propyyli]-2,6-dimetyylimorfoliinihydrokloridi tai cis-4-[3-[p-(α,α -dimetyyllibentsyyli)fenyyli]-2-metyyllipropyli]-2,6-dimetyylimorfoliinihydrokloridi ja EUDRAGIT® RL 100 on akryyli- ja metakryylihapoestereistä koostuva kopolymeeri, joka sisältää ammoniumryhmiä moolisuhteessa 1:20 (ks.
 25 firman Röhm Pharma GMBH, Weiterstadt, Bundesrepublik Deutschland, esitettä: "EUDRAGIT® RL und RS Anwendung in der Arzneimittelherstellung" 1982). Tämän kopolymeerin sijasta voidaan käyttää myös muita rakenteellisesti samankaltaisia kopolymeereja, esim. trimetyylimetakryylioksietyyliammoniumkloridista, metakryylihappometyyliesteristä
 30 ja akryylihappoetyyliesteristä koostuvaa kopolymeeriä, jossa on vähäinen määrä ammoniumryhmiä.

Patenttivaatimukset

1. Menetelmä kynsilakan valmistamiseksi, joka sisältää vähintään yhtä antimykkoottisesti vaikuttavaa ainetta ja vähintään yhtä veteen liukenematonta kalvonmuodostajaa, t u n n e t t u siitä, että antimykkoottisesti vaikuttavana aineena käytetään 4-[3-[p-(α , α -dimetyyllibentsyyli)fenyyli]-2-metyyllipropyli]-2,6-dimetyyllimorfoliinin tai 4-[3-[p-(1,1-dimetyyllipropyli)fenyyli]-2-metyyllipropyli]-2,6-dimetyyllimorfoliinin suolaa, ja veteen liukenevattomana kalvonmuodostajana käytetään akryyli- ja metakryylihappoestereistä koostuvaa kopolymeeria, jossa on vähäinen määrä kvaternäärisiä ammoniumryhmiä ja että kopolymeeri sekoitetaan liukoisessa muodossa antimykkoottisesti vaikuttavan aineen ja mahdollisten lisäaineiden, kuten pehmittimien, haihtumista lisäävien aineiden, haihtumista hidastavien aineiden ja sen kaltaisten kanssa.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että kopolymeerina käytetään sellaista, jossa ammoniumryhmien moolisuhde muiden neutraaleiden akryylihappo- tai metakryylihappoestereiden suhteen kopolymeerissa on noin 1:20 - 1:40.

3. Patenttivaatimuksen 1 tai 2 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että käytetyn kopolymerin keskimääräinen molekyylipaino on noin 150 000.

4. Patenttivaatimuksen 1, 2 tai 3 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että antimykkoottisesti vaikuttavana aineena käytetään cis-4-[3-[p-(α , α -dimetyyllibentsyyli)fenyyli]-2-metyyllipropyli]-2,6-dimetyyllimorfoliinihydrokloridia.

5. Patenttivaatimuksen 1, 2 tai 3 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että antimykkoottisesti vaikuttavana aineena käytetään cis-4-[3-[p-(1,1-dimetyyllipropyli)fenyyli]-2-metyyllipropyli]-2,6-dimetyyllimorfoliinihydrokloridia.

6. Jonkin patenttivaatimuksista 1 - 5 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että antimykoottisesti vaikuttavaa ainetta käytetään noin 0,25 - 10 paino-%, erityisesti 5 paino-% määränä emäksestä laskettuna.

5 7. Jonkin patenttivaatimuksista 1 - 6 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että kopolymeeria käytetään noin 2 - 30 paino-%, edullisesti 10 - 20 paino-%, erityisesti noin 12,5 paino-% määränä.

Patentkrav

1. Förfarande för framställning av ett nagellack, som innehåller åtminstone en antimykotiskt verkande substans och åtminstone ett i vatten olösligt ämne som bildar en hinna, k ä n n e t e c k n a t därav, att man som antimykotiskt verkande substans använder ett salt av 4-[3-[p-(α , α -dimetylbensyl)fenyl]-2-metylpropyl]-2,6-dimetylmorfolin eller 4-[3-[p-(1,1-dimetylpropyl)fenyl]-2-metylpropyl]-2,6-dimetylmorfolin, och som ett i vatten olösligt ämne som bildar en hinna använder en kopolymer av akryl- och metakrylsyraestrar med en ringa halt av kvaternära ammoniumgrupper, och att man blandar kopolymeren i löst form med den antimykotiskt verkande substansen och eventuella tillsatsämnen, såsom mjukgörare, ämnen som ökar avdunstningen, ämnen som fördröjer avdunstningen och liknande.

2. Förfarande enligt patentkrav 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att man som kopolymer använder en sådan, i vilken det molförhållandet mellan aminogrupperna och de övriga neutrala akrylsyra- respektive metakrylsyraestrarna i kopolymeren är ca 1:20 - 1:40.

3. Förfarande enligt patentkrav 1 eller 2, k ä n n e t e c k n a t därav, att medelmolekylvikten för den använda kopolymeren är ca 150 000.

4. Förfarande enligt patentkrav 1, 2 eller 3, k ä n n e t e c k n a t därav, att man som antimykotiskt verkande substans använder cis-4-[3-[p-(α , α -dimetylbensyl)fenyl]-2-metylpropyl]-2,6-dimetylmorfolinhydroklorid.

5. Förfarande enligt patentkrav 1, 2 eller 3, k ä n n e t e c k n a t därav, att man som antimykotiskt verkande substans använder cis-4-[3-[p-(1,1-dimetylpropyl)fenyl]-2-metylpropyl]-2,6-dimetylmorfolinhydroklorid.

6. Förfarande enligt något av patentkraven 1 - 5, k ä n n e t e c k n a t därav, att man använder den anti-

mykotiskt verkande substansen i en mängd av ca 0,25 - 10 vikt-%, speciellt 5 vikt-% räknat på basen.

5 7. Förfarande enligt något av patentkraven 1 - 6, k ä n n e t e c k n a t därav, att man använder kopolymeren i en mängd av ca 2 - 30 vikt-%, företrädesvis 10 - 20 vikt-%, speciellt ca 12,5 vikt-%.