



NORGE

(12) PATENT

(19) NO

(51) Int Cl⁷

(11) 320443

A 61 K 9/70

(13) B1

Patentstyret

(21)	Søknadsnr	19983598	(86)	Int.inng.dag og søknadsnr	1997.01.23 PCT/EP97/00311
(22)	Inng.dag	1998.08.05	(85)	Videreføringsdag	1998.08.05
(24)	Løpedag	1997.01.23	(30)	Prioritet	1996.02.06, DE, 19604190
(41)	Alm.tilgj	1998.10.02			
(45)	Meddelt	2005.12.05			
(73)	Innehaver	Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, Brüningstrasse 50, 65926 FRANKFURT AM MAIN, DE			
(72)	Oppfinner	Manfred Bohn, Schweriner Weg 10, D-65719 Hofheim, DE Karl Theodor Kraemer, Im Buchenhain 37, D-63225 Langen, DE Horst Ulbricht, Biebergemünd, DE			
(74)	Fullmektig	Zacco Norway AS, Postboks 2003 Vika, 0125 OSLO, NO			
(54)	Benevnelse	Neglelakk som stimulerer neglevekst og fremgangsmåte og anvendelse derav			
(56)	Anførte publikasjoner	Ingen			
(57)	Sammendrag				

Det er beskrevet en neglelakk inneholdende en vasodilatoreffektiv forbindelse og en filmdanner som er uopløselig i vann. Nevnte neglelakk er egnet for behandling av vekstforstyrrelser i negler.

Foreliggende oppfinnelse vedrører en neglelakk, inneholdende en forbindelse for økning av negleveksten og en vannoppløselig filmdanner, fremgangsmåte for fremstilling og anvendelse derav for behandling av vekstforstyrrelser i negler.

- 5 Negleplaten som fester og beskytter neglen er forhornet, hardt tilkoblingsdannet finger- og tåspisshud som vokser fra en lommelignende innstøpning i epidermis på finger eller tåryggen.

Dannelse av neglematerialer for negleplater foregår primært i neglematrisen, et
10 spesialisert vev som utgår fra nederste andel av neglelommen fra deres proksimale ende helt til lunula. Neglematriseregionen utgår fra distalt i neglesengen, hvorpå de er fast knyttet til underflaten av lengderettede strukturerte negleplaten helt til hyponychium. Hyponychium angir epidermisområdet mellom neglesengen og fingrene.

- 15 Overflaten til negleplaten er glatt og farven på grunn av gjennomskinnelighet av koriale kapillærer er svakt rosa. Bare et i den proksimale enden tilstedeværende 1-5 mm store halvmåteformige område lunula, fremkommer hvitaktig.

Veksthastigheten til negleplaten, dvs. forlengingen derav over den frie randen er
20 avhengig av størrelsen på nydannelsen av negleceller i neglematrisen. Det der dannede celled materialet blir differensiert til platelignende hornstrukturer som er passivt forskjøvet distalt. Neglen vokser kontinuerlig i løpet av hele livet. Dermed avtar vekst-
raten med alderen. Den gjennomsnittlige ukentlige lengdetilveksten av fingerneglen
utgjør 0,5 til 1,2 mm, idet ved siden av livsalder og arv kan gjennomblødning, ernæring
25 samt fysiologisk belastning innvirke på denne verdien. Neglene på arbeidshender vokser
følgelig fortere. Fotneglene vokser, spesielt hos eldre, betydelig langsommere enn
fingerneglene.

Ved normal hastighet på negleveksten hos 35 årige mennesker er det nødvendig for at
30 en fingernegl skal vokse ut med omtrent 6 måneder og fornyelse av tåneglene tar
omtrent 12 måneder.

Ved siden av anleggsmessige faktorer som fører til uteblivelse av neglevekst kan tallrike
lokale eller generelle sykdomsprosesser som også innvirkning av gift, medikamenter,
35 kjemikalier og traumer påvirke vekstforløpet og utseendet til neglene på en negativ
måte.

En helt avgjørende rolle spiller negleveksten ved behandling og ved den nødvendige behandlingsvarigheten av onychomykoser. Med onychomykose forstår man infeksjoner i neglesengen forårsaket av sopp som kan bli utvidet ved tiltakende sykdomsvarighet over hele neglen til og med den synlige negleplatedelen.

5

Ved distal subungual onychomykose som er den hyppigste forekommende kliniske typen, angriper aktivatoren negleorganet i det de først skaffer seg adgang til det hyponychiale hornsjiktet. I løpet av ytterligere forløp av infeksjonen blir også undersiden av negleplaten angrepet. I senere stadier blir negleplaten misfarvet og omstrukturert, idet utseendet til neglen endrer seg fullstendig. Keratofile sop som *Trichophyton rubrum* eller *T. mentagrophytes* forandrer negleplaten på den helt karakteriserte måten. De fører til en synlig misfarging som i langtkommende stadier fører til en ødeleggelse av lamellstrukturen til negleplaten og til slutt til en fullstendig ødeleggelse av beskyttelsesskjoldet. Med tiltakende infeksjon danner de subunguale vevsrester av hyponychium og neglesengen blir et ideelt formeringssted for ytterligere mikroorganismer som fører til ytterligere forandringer i kjemiske og fysikalske egenskaper til negleplateundersiden. Til slutt løsner negleplaten fra neglesengen og dette fører til at pasienten har store smerter ved bevegelse. De rammede kan ved innvirkning av sopp miste hele negleplaten slik at bare det hyperkeratotiske neglebrettet blir igjen og

10 omstrukturert, idet utseendet til neglen endrer seg fullstendig. Keratofile sop som *Trichophyton rubrum* eller *T. mentagrophytes* forandrer negleplaten på den helt karakteriserte måten. De fører til en synlig misfarging som i langtkommende stadier fører til en ødeleggelse av lamellstrukturen til negleplaten og til slutt til en fullstendig ødeleggelse av beskyttelsesskjoldet. Med tiltakende infeksjon danner de subunguale vevsrester av hyponychium og neglesengen blir et ideelt formeringssted for ytterligere mikroorganismer som fører til ytterligere forandringer i kjemiske og fysikalske egenskaper til negleplateundersiden. Til slutt løsner negleplaten fra neglesengen og dette fører til at pasienten har store smerter ved bevegelse. De rammede kan ved innvirkning av sopp miste hele negleplaten slik at bare det hyperkeratotiske neglebrettet blir igjen og

15 følgerig beskyttelsesløs for ytre påvirkninger. Målrettede innvirkninger er nesten ikke mulig på grunn av mangel på negleplate som fungerer som støtte.

Utbredelseshastigheten til infeksjonen er forskjellig fra tilfelle til tilfelle. Den avhenger på den ene siden av veksthastigheten til de inntrengende mikroorganismene fra den frie neglelengden i retning av neglematrisen, og på den andre siden av vekstraten til neglen fra neglematrisen i retning av den frie neglelengden.

25

Bare en sunn negl er på grunn av deres veksthastighet beskyttet mot inntregning av mikroorganismer fra den frie negleenden. Dersom negleveksten er langsommere på grunn av alders- eller sykdomstilstander kan mikroorganismene formere seg uhindret ved manglende behandling.

30

En kjent terapi av onychomykoser er toksisk behandling av den syke neglen med antimykotiske virksomme lakkmidler delvis i kombinasjon med systemisk virkende antimykotika. En ulempe med denne behandlingsmetoden er at helt til klinisk leging av den syke neglen, dvs. helt til angrepet negleareal vokser ut og en ny negl er helt utvokst, må man bli lenge behandlet. Dette fører til at den vanlige behandlingen i flere måneder av

35

pasienter ofte ikke blir gjennomført og resultater av terapien uteblir følgelig. På grunn av hyppig anvendt topisk/systemisk kombinasjonsterapi fører dette til betydelige kostnader på grunn av prissituasjonen for systemiske antimykotika.

- 5 Det ble oppdaget at man kan øke veksten av negler når man anvender tilberedningen ifølge oppfinnelsen på negler, spesielt de syke neglene. Tilberedningene er ikke bare egnet som ytterligere understøttede størrelse på vekstforløphastigheten ved spesifikke terapier av onychomykoser, men kan også anvendes for behandling av neglevekstforstyrrelser som har forskjellige årsaker.

10

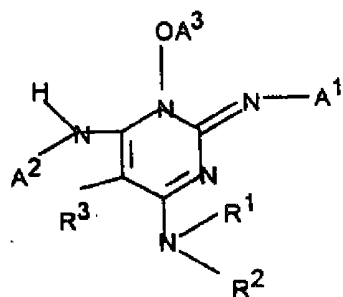
Foreliggende oppfinnelse vedrører følgelig en neglelakk, inneholdende en vannuløselig filmdanner og en vasodilatorisk virksom forbindelse.

Forbindelser som har en vasodilatorisk virkning utgjør eksempelvis

15

1. Forbindelser med formel I

20



(I)

25

hvor R^1 og R^2 uavhengig av hverandre er

- 1) hydrogen,
 2) (C_1-C_8) -alkyl
 3) (C_2-C_8) -alkenyl
 4) fenyl- (C_1-C_8) -alkyl
 5) naftyl- (C_1-C_4) -alkyl eller
 6) (C_3-C_8) -cykloalkyl
 7) R^1 og R^2 danner sammen med N-atomet en heterosyklus fra gruppen
 7.1 aziridinyl,
 7.2 azetinyl,

35

- 5
- 7.3 pyrrolidinyl,
 - 7.4 piperidinyl,
 - 7.5 heksahydroazepinyl,
 - 7.6 heptametylimino,
 - 7.7 oktametylimino
 - 7.8 morfolinyl eller
 - 7.9 4-(C₁-C₄)-alkylpiperazinyl, eller
- 8) en rest av av 7), idet C-atomene fra heterosyklusen er substituert med 1 til 3 (C₁-C₄)-alkylrester,

10 R³ betyr

- 1) hydrogen,
- 2) (C₁-C₈)-alkyl,
- 3) (C₂-C₈)-alkenyl,
- 4) fenyl-(C₁-C₈)-alkyl,
- 15 5) naftyl-(C₁-C₈)-alkyl,
- 6) benzyl,
- 7) fenyl,
- 8) naftyl,
- 9) (C₃-C₈)-cykloalkyl eller
- 20 10) (C₁-C₆)-alkyl, en- eller flere ganger substituert med halogen, og

A¹, A² og A³ er uavhengig av hverandre hydrogen eller acetyl.

Foretrukket er en forbindelse med formel I hvor R¹ og R² sammen med N-atomet danner heterocyklusen piperidinyl,

25 R³ betyr hydrogen, og

A¹, A² og A³ er uavhengig av hverandre hydrogen eller acetyl.

Spesielt foretrukket er en forbindelse med formel I, hvor R¹ og R² sammen med N-atomet danner heterosyklusen piperidinyl og

30 R³, A¹, A² og A³ betyr hydrogen.

2. Forbindelser, karakterisert ved at de er dihydralazin, diisopropylamin og/eller diazoksid.

35 3. Kalsiumantagonister, karakterisert ved at de er nifedipin, nicardipin, verapamil, diltiazem, nisoldipin, nitrendipin, nivaldipin, isradipin, felodipin, nimodipin,

gallopamil, fendilin, flunarizin, amlodipin, diperdipin, fluspirilen, primozid, fantofaron, nicergolin eller clycandelat.

4. Angiotensin-omdannende-enzymhemmer som quinapril, lisinopril, benzazepril, 5 captopril, ramipril, fosinopril, cifazapril eller trandolapril.

5. Metylksanthinforbindelser som pentoxifyllin, propentofyllin eller torbafyllin.

6. Hårvekstøkende forbindelser som indre salter av 2-4-diamino-6-alkoksy-3- 10 sulfoksyrimidinhydroksyd med 1 til 6 karbonatomer i alkoksyresten som beskrevet i EP 0 427 625 eller det indre saltet av 2,4-diamino-6-butoksy-3-sulfoksyrimidinhydroksyd; pyridin-1-oksyd-derivater som beskrevet i WO 92 21317 eller 2,6-diamino-4-piperidinopyridin; 2,6-diamino-1,3,5-triazin-derivater som beskrevet i WO 91 19701 eller 2,6-diamino-4-butoksy-1,3,5-triazin-1-oksyd.

15

Fremstilling av forbindelse med formel I foregår som beskrevet i US 3.461.461.

Med neglelakken ifølge oppfinnelsen som ytterligere understøttende størrelse for vekstøkning er det mulig å forkorte den spesifikke behandlingstiden ved terapi av 20 onychomykoser, som ved siden av en terapikostandoptimering fører til en betydelig forbedring av egnethet for pasienten. Med henblikk på de tidligere dårlige terapi-erfaringene på grunn av manglende egnethet for pasienter, fordi legingen ikke fremkommer fort nok, er dette en meget viktig oppdagelse.

25 Den vannuoppløselige lakkfilmen som foreligger etter tørking av lakktilberedningen har i forhold til hydrofile systemer den fordelen at den ikke blir fjernet ved vasking, bading eller dusjing fra negleoverflaten og følgelig ikke trenger å tas på nytt. Den forhindrer videre at virkestoffet som er trengt inn i neglen videre blir oppløst ved manipulering med vann.

30

Behandling av distale subunguale onychomykoser i tidlig stadier er mulig med neglelakken ifølge foreliggende oppfinnelse også uten ytterligere spesifikke antimykotiske terapier.

35 Anvendelse av neglelakken ifølge foreliggende oppfinnelse er ikke utelukkende begrenset til terapi eller til et ytterligere mål ved terapi av onychomykoser. Neglelakken

ifølge oppfinnelsen kan også anvendes for behandling av neglevekstforstyrrelser som har forskjellige opphav.

5 Innhold av virkestoff i neglelakken ifølge foreliggende oppfinnelse er avhengig av strukturen til hvert virkestoff og dermed deres frigjørelse fra lakkfilmen og penetreringsforholdet i neglen.

I neglelakken ifølge foreliggende oppfinnelse, dvs. løsemiddelinnholdende anvendelsesform, er virkestoffet generelt tilstede i en mengde fra 0,1 til 10, fortrinnsvis
10 fra 2 til 5 vekt-%.

Neglelakken ifølge oppfinnelsen inneholder sammen med et løsemiddel eller en løsemiddelblanding av oppløst virkestoff også nødvendige bestanddeler av ytterligere en eller flere filmdannere som etter tørking av tilberedningen danner en vannopløselig
15 film på neglen.

Som filmdanner egner det seg eksempelvis stoffer på grunnlag av cellulosenitrat eller fysiologiske tålbare polymerisater som er vanlige i kosmetikk, fortrinnsvis som blandinger med cellulosenitrat. Nevnes kan eksempelvis polyvinylacetat og partiell
20 forsåpet polyvinylacetat, blandingspolymerisater av vinylacetat og akrylsyre eller krotonsyre eller malinsyremonoalkylester, ternære blandingspolymerisater av på den ene siden vinylacetat og krotonsyre og vinylneodekanoat, eller på den andre siden krotonsyre eller vinylpropionat. Blandingspolymerisater av metylvinyleter og maleinsyremonoalkylester, spesielt som maleinsyremonobutylester, blandingspolymerisater av
25 fettsyrevinylester og akrylsyre eller metakrylsyre, blandingspolymerisater av N-vinylpyrrolidon, metakrylsyre og metakrylsyrealkylester, blandingspolymerisater av akrylsyre og metakrylsyre eller akrylsyrealkylester eller metakrylsyrealkylester, spesielt med et innhold av kvaternære ammoniumgrupper, eller polymerer, kopolymerer eller blandinger, inneholdende etylakrylat, butylmetakrylat eller trimetylammonimetyl-
30 metakrylat-klorid, eller polyvinylacetaler og polyvinylbutyraler, alkylsubstituerte poly-N-vinylpyrrolidoner, alkylestere eller blandingspolymerisater av olefiner og maleinsyreanhydrid og omsetningsprodukter av kolofonium med akrylsyre. I esterene er alkylrestene vanligvis kortkjedete og har minst ikke mer enn fire C-atomer.

35 Som fysiologisk tålbare oppløsningsmidler kan det nevnes stoffer som er vanlige i kosmetikk så som hydrokarboner, halogenerte hydrokarboner, alkoholer, eter, keton og ester, spesielt eddiksyrester av en enverdige alkoholer som etyl- og butylacetat,

eventuelt i blanding med aromatiske hydrokarboner som toluen og/eller alkoholer som etanol eller isopropanol.

5 Kombinasjonen av oppløsningsmiddel er som kjent av avgjørende betydning for tørketid, strykbarhet og andre viktige egenskaper til lakken eller lakkfilmen. Oppløsningsmiddelsystemet består fortrinnsvis av en optimal blanding av laverekokende (= oppløsningsmiddel med et kokepunkt fra 100°C) og middelskokende (= oppløsningsmiddel med et kokepunkt til 150°C), eventuelt med en liten andel høytkokende (= oppløsningsmiddel med et kokepunkt til 200°C).

10

Neglelakken ifølge oppfinnelsen kan videre inneholde tilsetningsstoffer som anvendes i kosmetikk som bløtgjør på grunnlag av ftalat-glyceryltriacetat- eller kamfer, fargestoffer eller fargepigmenter, perleglansmiddel, sedimentasjonsforsinkere, sulfonamidharpikser, silikater, luktestoffer, fuktmiddel som natriumdioktylsulfosuksinat, lanolinderivater, lysbeskyttelsesmiddel som 2-hydroksy-4-metoksybenzofenon, antibakterielt virksomme forbindelser og stoffer med keratolytisk og/eller keratoplastisk virkning som ammoniumsulfitt, estere og salter av tioglykolsyre, urinstoff, allantoin, enzymer og salisylsyre.

20 Farvet eller pigmentert neglelakk har eksempelvis den fordelen at tilberedningen ifølge oppfinnelsen kan bli tilpasset det som pasienten synes er vakkert og at den bestående negleforandringen ikke umiddelbart er synlig.

25 Fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen for fremstilling av neglelakk består i at man blander den vannuoppløselige filmdanneren i oppløst form med virkestoff eller virkestoffer og bearbeider tilberedningen ytterligere.

Oppfinnelsen vedrører videre en neglelakk, inneholdende

1. en vannuoppløselig filmdanner,
- 30 2. en vasodilatorisk forbindelse og
3. et topisk virksomt antimykotikum.

35 Topisk virksom antimykotika er hydroksypyridoner som ciclopirox, piroctone eller rilopirox, morfolinderivater som amorfin, azole som bifonazol, clotrimazol, econazol, miconazol, oxiconazol, croconazol, fenticonazol, tioconazol, ketoconazol eller isoconazol eller allylforbindelser som terbinafin eller naftifin samt greseofulvin, tolciolate, tolnaftat og butenaftin.

Som egnede hydroksypyridoner kan videre for eksempel nevnes: 1-hydroksy-4-metyl-6-n-heksyl-6-iso-heksyl-, 6-n-heptyl- eller -6-iso-heptyl-2-pyridon, 1-hydroksy-4-metyl-6-oktyl- eller -6-iso-oktyl-2-pyridon, spesielt 1-hydroksy-4-metyl-6-(2,4,4-trimetyl-pentyl)-
 5 2-pyridon, 1-hydroksy-4-metyl-6-cykloheksyl-2-pyridon, 1-hydroksy-4-metyl-6-cykloheksylmetyl- eller -6-cykloheksyletyl-2-pyridon, såvel som en cykloheksylsrest som til en hver tid kan bæres av en metylrest, 1-hydroksy-4-metyl-6-(2-bicyklo[2.2.1]heptyl)-2-pyridon, 1-hydroksy-3,4-dimetyl-6-benzyl- eller 6-dimetylbenzyl-2-pyridon og 1-hydroksy-4-metyl-6-(β-fenyletyl)-2-pyridon.

10

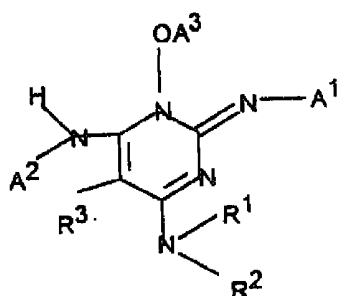
Innhold av vannoppløselig filmdanner, vasodilatorisk forbindelse, oppløsningsmiddel og ytterligere tilsetningsstoffer tilsvarer de som er angitt i ovennevnte neglelakk uten antimykotikum.

15 Innhold av topisk virksomt antimykotika i neglelakken ifølge oppfinnelsen er av en struktur som enhver antimykotikum og er avhengig av frigjørelse derav fra lakkfilmen, deres penetreringsforhold i neglen og deres antimikrobielle egenskaper.

I neglelakken ifølge oppfinnelsen, oppløsningsmiddelinnholdende anvendelsesform, er
 20 topisk virksom antimykotikum generelt i en mengde på 0,5 til 20, fortrinnsvis 2 til 15 vekt-%. Minsteinnholdet i medisinsk neglelakk for behandling av mykoser utgjør 4 vekt-%. Neglelakk anvendt for profylakse inneholder mindre enn 4 og minst 1 vekt-% antimykotikum. Med hensyn til mengden av ikke-flytende bestanddeler, dvs. summen av filmdanneren, vasodilatorisk forbindelse, eventuelt tilstedeværende pigmenter, bløt-
 25 gjører og andre ikke-flyktige tilsetningsstoffer samt topisk virksom antimykotikum, er antimykotikumet i neglelakken ifølge oppfinnelsen tilstede generelt i en mengde på 2 til 80, fortrinnsvis fra 10 til 60 og spesielt fra 20 til 40 vekt-%.

Den foreliggende oppfinnelsen omfatter en neglelakk, kjennetegnet ved at den
 30 inneholder en vannoppløselig filmdanner og en vasodilatorisk virksom forbindelse med formelen

35



(I)

hvor R^1 og R^2 uavhengig av hverandre er

- 1) hydrogen,
- 2) (C_1-C_8) -alkyl
- 5 3) (C_2-C_8) -alkenyl
- 4) fenyl- (C_1-C_8) -alkyl
- 5) naftyl- (C_1-C_4) -alkyl eller
- 6) (C_3-C_8) -cykloalkyl
- 7) R^1 og R^2 sammen med N-atomet danner en heterosyklus fra gruppen
 - 10 7.1 aziridinyll,
 - 7.2 azetinyll,
 - 7.3 pyrrolidinyll,
 - 7.4 piperidinyll,
 - 7.5 heksahydroazepinyll,
 - 15 7.6 heptametylimino,
 - 7.7 oktametylimino
 - 7.8 morfolinyll eller
 - 7.9 4- (C_1-C_4) -alkylpiperazinyll, eller
- 8) en rest av av 7), idet C-atomene til heterosyklusen er substituert med
 - 20 1 til 3 (C_1-C_4) -alkylrester,

R^3 betyr

- 1) hydrogen,
- 2) (C_1-C_8) -alkyl,
- 25 3) (C_2-C_8) -alkenyl,
- 4) fenyl- (C_1-C_8) -alkyl,
- 5) naftyl- (C_1-C_8) -alkyl,
- 6) benzyl,
- 7) fenyll,
- 30 8) naftyl,
- 9) (C_3-C_8) -cykloalkyl eller
- 10) (C_1-C_6) -alkyl, en- eller flere ganger substituert med halogen, og

A^1 , A^2 og A^3 er uavhengig av hverandre hydrogen eller acetyl, eller
 35 dihydraalazin, diisopropylamin, diazoksyd, nifedipin, nicardipin, diltiazem, nisoldipin,
 nitrendipin, nivaldipin, isradipin, felodipin, nimodipin, gallopamil, fantofaron,
 nicergolin, cyclandelat, quinapril, lisinopril, benzazepriill, captopriill ramipriill, fosfinopriill,

cifazapril, trandolapril, pentoxifyllin, propentofyllin, torbafyllin, slt fra 2,4-diamino-6-butoksy-3-sulfoksyrimidinhydroksyd, 2,6-diamino-4-piperidinopyridin, 2,6-diamino-4-butoksy-1,3,5-triazin-1-oksyd eller en blanding derav.

- 5 Videre omfatter den foreliggende oppfinnelsen en fremgangsmåte for fremstilling av en neglelakk ifølge ett eller flere av kravene 1 til 7, kjennetegnet ved at man blander den vannuopløselige filmdanneren i oppløst form med vasodilatorisk virksom forbindelse og eventuelt tilsetter topisk virksomt antimykotikum og ytterligere tilsetningsstoffer.
- 10 Videre omfatter den foreliggende oppfinnelsen en anvendelse av neglelakk ifølge ett eller flere av kravene 1 til 7, inneholdende som vasodilatorisk, virksom forbindelse forbindelsen verapamil, for fremstilling av et legemiddel for behandling av vekstforstyrrelser i negler.

15 **Eksempel 1**

En tilberedning ifølge oppfinnelsen har følgende sammensetning:

6-amino-4-piperidino-1,2-dihydro-1-hydroksy-2-iminopyrimidin	2,5 %
etylakrylat-metylmetakrylat-trimetylammonioetyl-met- akrylatklorid i et molforhold på 1:2:0,2 (se Überzogene Arzneiformen, Autoren Bauer, Lehmann, Osterwald und Rothgang, sider 239-242, Wiss. Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart, 1988; EUDRAGIT® RL 100)	7,0 %
Etanol 96 %	75,0 %
Etylacetat	10,5 %
Butylacetat	5,0 %

- 20 Den prosentvise mengdeangivelsene er gitt i vekt. Neglelakken blir fremstilt gjennom oppløsning av forskjellige komponenter i oppløsningsmidler.

Virkingen av tilberedningen ifølge oppfinnelsen blir vist i permeasjonstester på kuhornsplater og i behandlingsforsøk på frivillige. Permeasjonstesten på kuhornsplater
25 muliggjør å undersøke frigjøringen av et virkestoff fra en bestemt tilberedning og den tilhørende permeasjon gjennom keratinmaterialet.

Som kontrolleksempel blir

6-amino-4-piperidino-1,2-dihydro-1-hydroksy-2-iminopyrimidin	2,5 %
oppløst i etanol 96 %	97,5 %

5 A) Permeasjonstest på kuhornplater.

Måling av virkestoffpermeasjon blir gjennomført ved hjelp av tidsoppløst Fourier-Transform-Infrarød spektroskopi (se Th. M. Bayer et al; J. Invest. Dermatol. 105:291-295, 1995) ATR-teknikk.

10

På oversiden av en kuhornplate med tykkelse på 0,5 mm blir 100 µl av prøvetilberedningen (tilberedning ifølge oppfinnelsen eller kontrolleksempel) påført. Kuhornplaten blir fiksert med undersiden på oversiden av et silisiumkrystall. Etter permeasjon av virkestoffet gjennom kuhornplaten blir FT-IR-spekteret til substansen innvirket

15 avhengig av tilstedeværende virkestoffkonsentrasjon, slik at ved sammenligningsmålinger med prøvetilberedningen som blir applisert direkte på målekrystallen, er det mulig med kvantitative resultat over den permeerte virkestoffmengden i forhold til tid.

Forsøk viser at neglelakktilberedningen ifølge oppfinnelsen utviser en mer enn 10

20 ganger permeasjonsrate av virkestoffet gjennom keratinmaterialet sammenlignet med kontrolleksempel. Dette er et overraskende funn idet det ikke kunne forutsees at virkestoffet, fra den etter tørking av lakktilberedningen foreliggende vannoppløselig faststoffsystem, var bedre biooverførbart enn fra den etanoliske oppløsningen.

25 B) Virksomhetsundersøkelse.

De neglevekstøkende egenskapene til neglelakktilberedningen ifølge oppfinnelsen er undersøkt i to mennesker. Som direkte vekstammenligning anvendes ubehandlede finger- og fotnegler av andre hånd og andre fot. For å undersøke eller utelukke feil-

30 vurdering av hendene på grunn av et muligens hurtigere vekstforløp av neglen på arbeidshånden på grunn av den der tilstedeværende bedre gjennomblødningen av negleorganene blir fingerneglen til arbeidshånden til en testperson og i en annen testperson fingerneglen til ikke-arbeidshånden behandlet med prøvetilberedningen. Dermed blir i en testperson neglene i høyre arbeidshånd og neglene i venstre fot behandlet med

35 prøveforbindelse, idet påføring av tilberedningen foregår speilvendt i andre testperson.

For å bestemme veksthastigheten blir lengdene til alle neglene bestemt med et presisjonskyvelær hvor proksimale utgangspunkt til målingen foregår til zenit av lunula idet dette punktet utgjør et fikseringspunkt. Som distal begrensning blir negleranden valgt.

5

Resultater: (Økning av lengdeveksten til behandlet i forhold til ubehandlet negl; behandlingstid 4 uker en gang daglig).

Fingernegl

Behandling arbeidshånd + 45,3 %

10 Behandling ikke-arbeidshånd + 18,6 %

Fotnegl

Behandling venstre fot + 27,6 %

Behandling høyre fot + 23,9 %

15 I tillegg til lengdevekstøkning blir økning av flaten til neglen målt med en gjennom-siktig millimeterfolie.

Resultater: (Økning av flateveksten mellom behandlet i og ubehandlet negl; behandlingstid 4 uker en gang daglig).

20 **Fingernegl**

Behandling arbeidshånd + 53,3 %

Behandling ikke-arbeidshånd + 45,7 %

Fotnegl

Behandling venstre fot + 110,8 %

25 Behandling høyre fot + 177,5 %

Eksempel 3

En tilberedning ifølge oppfinnelsen oppviser følgende sammensetning:

30

6-amino-4-piperidino-1,2-dihydro-1-hydrokso-2-iminopyrimidin	2,0 %
4-[3-[p-(1,1-dimetylpropyl)-fenyl]2-metylpropyl]-2,6-dimetyl morfolinhydroklorid	5,0 %
EUDRAGIT® RL 100)	5,0 %
Etanol 96 %	73,0 %
Etylacetat	10,0 %

Eksempel 4

En tilberedning ifølge oppfinnelsen oppviser følgende sammensetning:

4-amino-4-piperidino-1,2-dihydro-1-hydroksey-2-iminopyrimidin	2,5 %
1-hydroksey-4-metyl-6-cykloheksyl-2-pyridon	8,0 %
50 % oppløsning av et blandingspolymerisat av metylvinyleter og maleinsyremonobutylester i isopropanol	35,0 %
Etanol 96 %	44,5 %
Etylacetat	10,0 %

5

Eksempel 5

En tilberedning ifølge oppfinnelsen viser følgende sammensetning:

5-[(3,4-dimetyloksyfenetyl)metylamino]-2-(3,4-dimetyloksyfenyl)-2-isopropylvaleronitrilhydroklorid (Verapamilhydroklorid)	2,0 %
1-[2,4-diklor-β-(2,4-diklorbenzyloksy)fenetyl]imidazol (Miconazol)	2,0 %
Polyvinylbutyral	3,8 %
Cellulosenitrat	3,1 %
Dibutylftalat	0,6 %
Etylacetat	10,0 %
Etanol 96 %	78,5 %

10

Eksempel 6

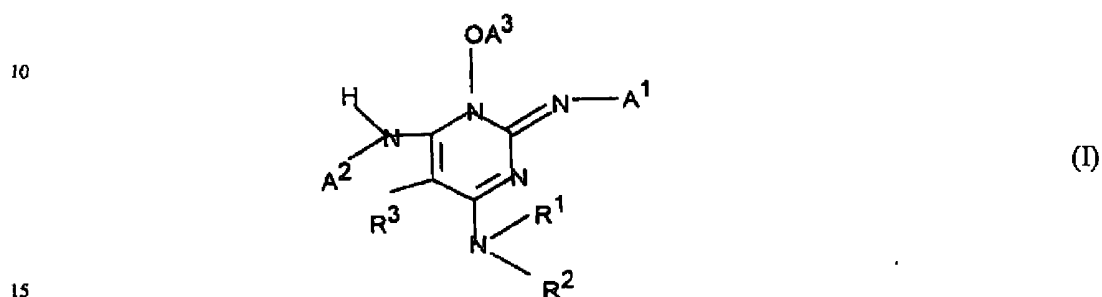
Tilberedningen ifølge oppfinnelsen oppviser følgende sammensetning:

Angiotensin-omdannende-enzym-hemmer i kombinasjon med allylantimykotikum (2S,3aS,6aS)-1-[(S)-N-[(S)-1-etoksykarbonyl-3-fenylpropyl]alanyl]oktahydrocyklopenta[b]pyrrol-2-karboksylysyre (Ramipril)	2,0 %
(E)-N-(6,6-dimetyl-2-hepten-4-inyl)-N-metyl-1-neftylmetylammin (Terbinafin)	0,5 %
Metakrylsyreetylakrylat-1:1-kopolymer	6,5 %
Etanol 96 %	71,0 %
Etylacetat	20,0 %

P a t e n t k r a v

1.

- 5 Neglelakk, karakterisert ved at den inneholder en vannopløselig filmdanner og en vasodilatorisk virksom forbindelse med formelen



hvor R¹ og R² uavhengig av hverandre er

- 20
- 1) hydrogen,
 - 2) (C₁-C₈)-alkyl
 - 3) (C₂-C₈)-alkenyl
 - 4) fenyl-(C₁-C₈)-alkyl
 - 5) naftyl-(C₁-C₄)-alkyl eller
 - 6) (C₃-C₈)-cykloalkyl
 - 25 7) R¹ og R² sammen med N-atomet danner en heterosyklus fra gruppen
 - 7.1 aziridinyl,
 - 7.2 azetinyll,
 - 7.3 pyrrolidinyl,
 - 7.4 piperidinyl,
 - 30 7.5 heksahydroazepinyl,
 - 7.6 heptametylimino,
 - 7.7 oktametylimino
 - 7.8 morfolinyl eller
 - 7.9 4-(C₁-C₄)-alkylpiperazinyl, eller
 - 35 8) en rest av av 7), idet C-atomene til heterosyklusen er substituert med 1 til 3 (C₁-C₄)-alkylrester,

R³ betyr

- 1) hydrogen,
- 2) (C₁-C₈)-alkyl,
- 3) (C₂-C₈)-alkenyl,
- 5 4) fenyl-(C₁-C₈)-alkyl,
- 5) naftyl-(C₁-C₈)-alkyl,
- 6) benzyl,
- 7) fenyl,
- 8) naftyl,
- 10 9) (C₃-C₈)-cykloalkyl eller
- 10) (C₁-C₆)-alkyl, en- eller flere ganger substituert med halogen, og

A¹, A² og A³ er uavhengig av hverandre hydrogen eller acetyl, eller dihydralazin, diisopropylamin, diazoksyd, nifedipin, nicardipin, diltiazem, nisoldipin, nitrendipin, nivaldipin, isradipin, felodipin, nimodipin, gallopamil, fantofaron, nicergolin, cyclandelat, quinapril, lisinopril, benzazepri, captopril ramipril, fosfinopril, cifazapril, trandolapril, pentoxifyllin, propentofyllin, torbafyllin, slt fra 2,4-diamino-6-butoksy-3-sulfoksyrimidinhydroksyd, 2,6-diamino-4-piperidinopyridin, 2,6-diamino-4-butoksy-1,3,5-triazin-1-oksyd eller en blanding derav.

20

2.

Neglelakk ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d at den inneholder den vasodilatoriske virkesomme forbindelsen 6-amino-4-piperidino-1,2-dihydro-1-hydroksy-2-iminopyrimidin.

25

3.

Neglelakk ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d at den inneholder som vannuoppløselig filmdanner et kopolymerisat av etylakrylat-metylmakrylat-trimetylammonioetylmetylmakrylat-klorid, blandingspolymerisat av metylvinyleter og maleinsyremonobutylester, polymerisat av polyvinylbutyral og cellulosenitrat eller en kopolymer av metakrylsyre og etylakrylat.

30

4.

Neglelakk ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d at den inneholder den vasodilatoriske virksomme forbindelsen i en mengde på 0,1 til 10 vekt-%, fortrinnsvis 2 til 5 vekt-%.

35

5.

Neglelakk ifølge en eller flere av kravene 1 til 4, k a r a k t e r i s e r t v e d at den i tillegg inneholder et topisk virksomt antimykotikum.

5 6.

Neglelakk ifølge krav 5, k a r a k t e r i s e r t v e d at den inneholder som topisk virksomt antimykotikum en hydroksypyridon som ciclopirox, piroctone eller rilopirox, morfolindervat som amorfin, azol som binfoazol, clotrimazol, econazol, miconazol, oksiconazol, croconazol, fenticonazol, ticonazol, ketoconazol eller
10 isoconazol eller en allylforbindelse som tebinafin eller naftifin, grisefulvin, tolciolate, tolnaftat eller butenafin.

7,

Neglelakk ifølge krav 5 eller 6, k a r a k t e r i s e r t v e d at
15 den inneholder som topisk virksomt antimykotikum i en mengde på 0,5 til 20 vekt-%, fortrinnsvis fra 2 til 5 vekt-%.

8,

Fremgangsmåte for fremstilling av en neglelakk ifølge ett eller flere av kravene 1 til 7,
20 k a r a k t e r i s e r t v e d at man blander den vannuoppløselige filmdanneren i oppløst form med vasodilatorisk virksom forbindelse og eventuelt tilsetter topisk virksomt antimykotikum og ytterligere tilsetningsstoffer.

9.

25 Anvendelse av neglelakk ifølge ett eller flere av kravene 1 til 7, inneholdende som vasodilatorisk virksom forbindelse forbindelsen verapamil, for fremstilling av et legemiddel for behandling av vekstforstyrrelser i negler.