



**ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,  
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ**

**(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ**

(21), (22) Заявка: **2006101686/15, 15.06.2004**

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:  
**15.06.2004**

(30) Конвенционный приоритет:  
**23.06.2003 EP 03076934.3**

(43) Дата публикации заявки: **27.07.2006**

(45) Опубликовано: **20.06.2009** Бюл. № 17

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: **WO 9425041, 10.11.1994. WO 03020250, 13.03.2003. RU 2140264 C1, 27.10.1999. RU 2206315 C2, 20.06.2003.**

(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную фазу: **23.01.2006**

(86) Заявка РСТ:  
**EP 2004/006549 (15.06.2004)**

(87) Публикация РСТ:  
**WO 2004/112814 (29.12.2004)**

Адрес для переписки:  
**129010, Москва, ул. Б.Спасская, 25, стр.3,  
ООО "Юридическая фирма Городисский и  
Партнеры", пат.пов. Е.Е.Назиной, рег. № 517**

(72) Автор(ы):

**МЕЙЛЛЕНД Федерико (IT)**

(73) Патентообладатель(и):

**ПОЛИШЕМ С.А. (LU)**

**(54) КОМПОЗИЦИИ ДЛЯ МЕСТНОГО ПРИМЕНЕНИЯ, ВОССТАНАВЛИВАЮЩИЕ СТРУКТУРУ НОГТЕЙ**

(57) Реферат:

Изобретение относится к химико-фармацевтической промышленности. Композиция для местного применения, восстанавливающая структуру ногтей включает сочетание травянистого растения из рода *Equisetum* вместе с одним средством для образования пленки, и их применению в качестве такого препарата для местного применения для ногтей, как лак для ногтей, крем, гель, лосьон

или пена. Кроме того, настоящее изобретение относится к применению водорастворимого средства для образования пленки в качестве добавки в препарате для местного применения для ногтей. Эти композиции можно применять для лечения таких специфических повреждений структуры ногтей, как пониженная прочность, онихошизия и ломкость ногтей. 21 з.п. ф-лы, 2 табл., 2 ил.



FEDERAL SERVICE  
FOR INTELLECTUAL PROPERTY,  
PATENTS AND TRADEMARKS

(51) Int. Cl.  
*A61K 36/185* (2006.01)  
*A61P 31/10* (2006.01)

**(12) ABSTRACT OF INVENTION**

(21), (22) Application: **2006101686/15, 15.06.2004**

(24) Effective date for property rights:  
**15.06.2004**

(30) Priority:  
**23.06.2003 EP 03076934.3**

(43) Application published: **27.07.2006**

(45) Date of publication: **20.06.2009 Bull. 17**

(85) Commencement of national phase: **23.01.2006**

(86) PCT application:  
**EP 2004/006549 (15.06.2004)**

(87) PCT publication:  
**WO 2004/112814 (29.12.2004)**

Mail address:  
**129010, Moskva, ul. B.Spaskaja, 25, str.3, OOO  
"Juridicheskaja firma Gorodisskij i Partnery",  
pat.pov. E.E.Nazinoj, reg. № 517**

(72) Inventor(s):  
**MEJLLEND Federiko (IT)**

(73) Proprietor(s):  
**POLISHEM S.A. (LU)**

**(54) LOCAL COMPOSITIONS RESTORING NAIL STRUCTURE**

(57) Abstract:

FIELD: medicine.

SUBSTANCE: composition contains the plant or plant pieces, juice, dry extract, ethanolic extract, aqueous alcoholic extract or glycol extract of herb Equisetum in amount 0.1 to 15 wt %.

EFFECT: composition can be applied for treatment of such specific damages of nail structure as reduced strength, onychoschizis and nail fragility as a local preparation for nails.

22 cl, 11 ex, 2 tbl, 2 dwg

Настоящее изобретение относится к композиции, включающей, по крайней мере, одно средство для образования пленки и травянистое растение из рода *Equisetum*, и к ее применению в качестве препарата для местного использования для ногтей. Кроме того, настоящее изобретение относится к применению водорастворимого средства для образования пленки в качестве добавки в препарате для местного использования для ногтей. Эти композиции можно применять для лечения таких специфических повреждений структуры ногтей, как пониженная прочность, онихошизия (приобретенное отставание роста ногтя от размеров) и ломкость ногтей.

Прочность и физическая характеристика ногтевой пластинки зависят как от ее компонентов, так и ее формы. Заслуживающие упоминания признаки формы представляют собой двойную кривизну, по поперечной и продольной осям, и гибкость вентральной части пластинки по сравнению с дорзальной частью. Первый из признаков обеспечивает структурную жесткость, а последний позволяет снизить деформацию изгиба и, несколько меньше, деформацию напряжения. Наиболее проксимальный компонент матрикса предоставляет корнециты дорзальной поверхности ногтей. Они обычно обеспечивают блестящую поверхность. Когда матрикс изменен вследствие заболевания или травматического повреждения поверхности ногтей, этот блеск утрачивается.

Хорошо известно, что эластичность ногтей, гибкость и сопротивление разрыву изменяются в зависимости от возраста, пола и пальца, на котором расположен ноготь. Ногти в 1000 раз более водопроницаемы, чем кожа, и, следовательно, структура ногтей реагирует на продолжительный или повторяющийся контакт с водой. Погружение ногтей в воду на час увеличивает их массу более чем на 20%, кроме того, это приводит к большей гибкости ногтей. После 2 часов гибкость по-прежнему увеличивается, тогда как содержание воды больше не повышается. Анализ ногтей *in vivo* раман-спектроскопией позволяет предположить, что после смачивания в воде в течение 10 минут  $\alpha$ -спиральная конформация белка дистальной части ногтей становится менее плотно упакованной, с большими расстояниями между белками, по мере того как промежутки занимает вода. Напротив, проксимальная часть ногтей перед погружением все еще проявляет высокую степень гидратации.

Онихосизия и ломкость ногтей представляют собой широко распространенные состояния, которым, как правило, подвержены домохозяйки, рабочие мужского и женского пола, портные, няни, но также и служащие.

Продольные борозды представляют собой хронические состояния, способные проявляться физиологически в виде неглубоких и тонких борозд, как правило, параллельных и разделенных низкими выступающими гребнями. С возрастом и при определенных патологических состояниях они могут становиться более рельефными.

Продольные гребни представляют собой маленькие прямолинейные возвышения, продолжающиеся от ногтевого валика до свободного края ногтя или обрывающиеся на более коротком расстоянии. Непрямые линии (угловые линии) более характерны для детей, чем для взрослых, и их значение до сих пор представляет собой предмет споров.

Поперечные линии в форме борозд, ограниченные с проксимальной стороны немного выступающими гребнями и поражающие поверхности всех ногтей на соответствующем уровне, описаны как ретроспективные индикаторы множества патологических состояний. Они отражают временное снижение активности ногтевого матрикса.

Пластинчатое расщепление ногтей (онихошизия) представляет собой состояние, встречающееся у 27-35% взрослых женщин с нормальным здоровьем. Дистальный участок ногтя при этом состоянии расщепляется в горизонтальном направлении. Ноготь формируется послойно, аналогично формированию чешуек кожи, затем тонкая пластинка обламывается. В повреждение вносят вклад внешние факторы. Это часто встречается у людей, выполняющих большой объем работы по домашнему хозяйству, ногти которых многократно смачиваются водой, а затем высыхают.

Изменения ногтей пальцев кисти пожилых людей, как правило, связаны со сниженным восстановлением ткани и воспалительными или дегенеративными изменениями дистального межфалангового сустава. Эти эффекты связаны с пониженным уровнем роста ногтей в продольном направлении, истончением ногтевой пластинки и большей выраженностью продольных гребней.

Различия в толщине и структуре ногтей пальцев ступни возникают у пожилых и, в основном, свойственны изменениям периферического кровотока.

Выглядящие здоровыми ногти должны быть гладкими, выпуклыми, без каких-либо пятен и не должны иметь каких-либо лунок или гребней. Ногти в плохом состоянии могут быть очень вредны для внешности индивидуума и, если этим пренебрегать, могут служить причиной хронических инфекций, связанных с хроническими раздражением и болью. Примечательно, что ногти в плохом состоянии можно рассматривать в качестве социальной проблемы и/или профессионального заболевания.

Многократное и продолжительное смачивание и высушивание ногтей пальцев кисти представляет собой простую наиболее обычную причину расщепления ногтей и образования гребней. В редких случаях причиной расщепления ногтей является внутреннее заболевание или дефицит витаминов, онихошизию (пластинчатое расщепление ногтей) вызывает жидкость для удаления лака с ногтей, наконец, в развитии онихошизии вносит вклад травматическое повреждение пальцев.

Повреждения ногтей косметическими средствами могут включать в себя следующие: ломка, расщепление, образование трещин, ломкость, белые пятна или гребни, слабый рост ногтей, изменения цвета или формы.

Минеральное масло не оказывает эффекта на гибкость, хотя может обеспечивать некоторую гибкость пропитанных водой ногтей. Этот принцип применяют при лечении онихошизии, при которой повторяющиеся гидратация и высушивание ногтевой пластинки в результате приводят к расщеплению свободного края.

Расщепление можно частично устранить посредством аппликаций смягчающими средствами после смачивания ногтей водой. Применение лака для ногтей, как правило, нерастворимой в воде поливиниловой пленки на основе смолы, также может снижать потерю воды: недостатком этого способа является то, что удаление лака для ногтей органическим растворителем может дополнительно повреждать структуру ногтей, увеличивая ломкость и расщепление.

Поэтому целью настоящего изобретения является разработка устраняющего указанные выше недостатки препарата для местного применения для ногтей, для которого можно легко составить рецептуру, который можно легко получать и хранить и который обеспечивает хорошее восстановление структуры ногтей, повышает твердость и прочность.

Целью настоящего изобретения является предоставление нового препарата для местного применения для ногтей, содержащего

а) по крайней мере один экстракт травянистого растения из рода *Equisetum*,

б) по крайней мере одно средство для образования пленки.

Кроме того, настоящее изобретение относится к применению указанной композиции в качестве таких препаратов для местного применения для ногтей, как лак, крем, гель, лосьон или пена.

Композиция по настоящему изобретению в качестве компонента а) содержит, по крайней мере, один экстракт травянистого растения из рода *Equisetum*. Травянистое растение для экстракта можно выбирать из любых известных видов, принадлежащих роду *Equisetum*, более того, это может быть сухой экстракт или спиртовой экстракт, или водно-спиртовой экстракт или гликолевый экстракт. Примеры включают в себя:

- *Equisetum arvense* в виде растения или части растения, сока, сухого экстракта, водно-спиртового экстракта или гликолевого экстракта

- *Equisetum hiemale* в виде растения или части растения, сока, сухого экстракта, водно-спиртового экстракта или гликолевого экстракта.

Предпочтительно, травянистое растение для экстракта выбирают из *Equisetum arvense*.

Можно применять один экстракт травянистого растения или смесь различных экстрактов. Предпочтительное количество компонента а) в композиции находится в диапазоне от 0,1 до 15 мас.%, более предпочтительно - от 0,3 до 15 мас.%, более предпочтительно - от 0,5 до 10 мас.% от общей массы композиции.

Также композиция по настоящему изобретению в качестве компонента б) содержит, по крайней мере, одно средство для образования пленки, предпочтительно водорастворимое средство для образования пленки.

Водорастворимое средство для образования пленки можно выбирать из любых известных в данной области водорастворимых средств для образования пленки.

Средства для образования пленки представляют собой по определению (см., например, DIN 55945 (12/1988)) компоненты связывающего вещества, необходимые для формирования пленки, т.е. тонкого слоя или покрытия.

Термин "водорастворимый" в этом контексте означает то, что средство для образования пленки полностью смешивается с водой таким образом, что при 20°C одна часть средства для образования пленки растворяется в 100 или менее частях, предпочтительно - 50 или менее частях, более предпочтительно - 30 или менее частях, более предпочтительно - 10 или менее частях воды.

Вследствие присутствия водорастворимого средства для образования пленки становится возможным применение большого разнообразия средств, что, таким образом, обеспечивает легкое применение лекарственного средства, а также упрощает хранение препарата. Поскольку средство для образования пленки можно применять с большим разнообразием растворителей, препарат можно выбирать таким образом, что композиция препарата для местного применения для ногтей по настоящему изобретению не вызовет жжения или раздражения, и ее можно легко удалять без применения органических растворителей. Кроме того, водорастворимое средство для образования пленки, применяемое в композиции по настоящему изобретению, обеспечивает неглянцевую, нелипкую и очень пластичную пленку, обладающую матовой поверхностью и естественным видом, приемлемым как для женщин, так и для мужчин.

В качестве средства для образования пленки, применяемого по настоящему изобретению, можно применять обычные макромолекулярные соединения синтетического или естественного происхождения, водорастворимые или

представляющие собой продукты замещения функциональными группами, придающими свойство водорастворимости. Предпочтительно применяют водорастворимые производные встречающихся в природе полимеров или производные встречающихся в природе полимеров. Особенно предпочтительно применять водорастворимые производные хитозана, где последний представляет собой продукт деацелирования хитина и сам по себе не является водорастворимым. Хитин представляет собой естественное вещество, образующее, например, панцирь у ракообразных и многих насекомых.

Особенно пригодны гидроксилалкилхитозаны и карбоксилалкилхитозаны. Гидроксилалкилхитозаны включают в себя хитозаны, происходящие из  $C_{1-6}$ -алкильных групп, с гидроксигруппами в количестве от 1 до 3. В качестве примера можно привести гидроксипропилхитозан. Карбоксилалкилхитозаны включают в себя хитозаны, дериватизированные  $C_{1-6}$ -алкильными группами, с гидроксигруппами в количестве от 1 до 3. В качестве примера можно привести карбоксиметилхитозан.

Водорастворимое средство для образования пленки (компонент b)) можно применять в таком количестве, которое обеспечит образование пленки заявленной композиции. Как правило, количество компонента b) находится в диапазоне от 0,1 до 10 мас.%, более предпочтительно - от 0,3 до 8 мас.%, более предпочтительно - от 0,5 до 5 мас.% от общей массы композиции.

Как правило, композиция по настоящему изобретению в качестве компонента c) дополнительно содержит, по крайней мере, один физиологически приемлемый носитель, предпочтительно, растворитель.

Как правило, для предотвращения частого и повторяющегося воздействия на ногти и прилегающую кожу агрессивных органических растворителей, растворитель представляет собой растворитель на водной основе. Таким образом, физиологически приемлемый растворитель включает в себя воду и смеси воды с вспомогательными растворителями.

Вспомогательные растворители, которые можно применять в сочетании с водой в композиции по настоящему изобретению, не представляют собой особой важности, но их выбирают из обычных физиологически безопасных органических растворителей, известных в данной области. Как правило, вспомогательный растворитель представляет собой гидрофильный растворитель, и его, предпочтительно, выбирают из спиртов.

Приемлемые спирты представляют собой спирты с разветвленной или линейной структурой, с гидроксигруппами в количестве от 1 до 3 и с количеством атомов углерода от 2 до 6, при этом часть гидроксигрупп можно преобразовать в простые эфирные группы. Особенно пригодными спиртами являются этанол, 1-пропанол, 2-пропанол (изопропанол). Особенно пригодными являются этанол или изопропанол. Предпочтительно, чтобы находящееся в композиции по настоящему изобретению общее количество вспомогательных растворителей, применяемых в сочетании с водой, испарялось достаточно быстро, чтобы обеспечить приемлемое время высушивания препарата для местного применения для ногтей. Как правило, время высушивания, т.е. время, необходимое для достижения сухого состояния при прикосновении, составляет приблизительно менее чем пять минут, предпочтительно - приблизительно менее чем две минуты.

Когда воду применяют в сочетании с одним или несколькими вспомогательными растворителями, важно, чтобы отдельные растворители являлись совместимыми друг с другом и образовывали прозрачный раствор, остающийся с течением времени

стабильным без разделения фаз. Кроме того, системы растворителей, применяемые по настоящему изобретению, должны не только обеспечивать одинаковые скорости испарения и хорошую стабильность, но также и хорошие характеристики течения вязкой жидкости для того, чтобы облегчить применение препарата для местного применения для ногтей.

Как правило, применяют, по крайней мере, один физиологически приемлемый растворитель (компонент с)), в приемлемых для достижения указанных выше свойств количествах.

Предпочтительно, компонент с) присутствует в композиции по настоящему изобретению в количестве от 40 до 99,8 мас.%, более предпочтительно - от 60 до 99 мас.%, более предпочтительно - от 80 до 95 мас.% от общей массы композиции. Содержание воды в компоненте с) для придания желаемых свойств, как правило, составляет от 15 до 70 мас.%, предпочтительно - от 30 до 65 мас.% от массы компонента с). Следовательно, для достижения указанных выше свойств вспомогательный растворитель, применяемый в сочетании с водой, как правило, присутствует в количестве от 30 до 85 мас.%, предпочтительно - от 35 до 70 мас.% от массы компонента с).

Композиция по настоящему изобретению, помимо экстракта травянистого растения *Equisetum*, дополнительно может включать в себя другие активные средства, например доноры серы, противогрибковые средства, антибиотики, противовоспалительные средства, антисептические средства и/или обезболивающие средства местного действия.

Доноры серы могут влиять на процессы образования и/или восстановления кератина ногтей.

Примеры доноров серы, которые может содержать композиция по настоящему изобретению, включают в себя сульфатированные аминокислоты и производные, 1-метионин, 1-цистеин, 1-цистин, таурин, 4-тиазолидинкарбоновую кислоту, метилсульфонилметан.

Эти средства можно применять в соответствующих принятых в данной области количествах. Как правило, их применяют в количестве от 0,1 до 20 мас.%, предпочтительно - от 0,2 до 10 мас.%.

Примеры противогрибковых средств, которые может содержать композиция по настоящему изобретению, представляют собой производные имидазола и их соли; производные триазола и их соли; такие производные пиридола, как циклопирокс и октопирокс, и их соли; производные полиена и их соли; такие производные аллиламина, как тербинафин, и их соли; такие производные морфолина, как аморолфин, и их соли; производные бромсалана и их соли; нистатин и родственные ему соединения; гризеофульвин и родственные ему соединения; хлорфенезин и родственные ему соединения; клодантоин и родственные ему соединения, ундециленовая кислота и ее соли и противогрибковые средства, указанные в WO 02/07863A1.

Эти средства можно применять в соответствующих принятых в данной области количествах. Как правило, их применяют в количестве от 0,1 до 15 мас.%.

Примеры антибиотиков, которые может содержать композиция по настоящему изобретению, включают в себя аминокликозиды и их соли; противомикробные средства и их соли; цефалоспорины и родственные им бета-лактамы и их соли; хлорамфеникол и родственные ему соединения; гликопептиды и их соли; производные фузидана и их соли; линкозамиды и их соли;

макролиды и их соли; мупироцин и родственные ему соединения; производные нитрофурана и их соли; производные оксазолидинона и их соли; пенициллины и их соли; производные фосфоновой кислоты и их соли; полимиксины и их соли; полипептидные противобактериальные средства и родственные им соединения; хинолоны и их соли; сульфонамиды и диаминопиримидины и их соли; тетрациклины и их соли.

Эти антибиотики можно применять в соответствующих принятых в данной области количествах. Как правило, антибиотики применяют в количестве от 0,1 до 10 мас. %.

Противовоспалительные средства, которые можно применять в композиции по настоящему изобретению, включают в себя стероидные и нестероидные противовоспалительные средства.

Примеры стероидных противовоспалительных средств включают в себя 21-ацетоксипрегненолон, алклометазон или его дипропионат, альгестон, амциноид, беклометазон или его дипропионат, бетаметазон и его соли, включающие в себя, например, бензоат бетаметазона, дипропионат бетаметазона, натрийфосфат бетаметазона, натрийфосфат и ацетат бетаметазона, и валериат бетаметазона; клобетазол или его пропионат, пивалат клокортолона, гидрокортизон и его соли, включающие в себя, например, ацетат гидрокортизона, бутират гидрокортизона, ципионат гидрокортизона, фосфат гидрокортизона, натрийфосфат гидрокортизона, натрийсукцинат гидрокортизона, тебутат гидрокортизона и валериат гидрокортизона; ацетат кортизона, будесонид, десонид, дезоксиметазон, дексаметазон и его соли, например ацетат и натрийфосфат; диацетат дифлоразона, ацетат флудрокортизона, флунизолит, ацетонид флуоцинолона, флуоциноид, фторметолон, флурандренолит, галциноид, медризон, метилпреднизолон и его соли, например ацетат, натрийсукцинат; фуруат мометазона, ацетат параметазона, преднизолон и его соли, например ацетат, диэтиламиноацетат, натрийфосфат, натрийсукцинат, тебутат, триметилацетат; преднизон, триамцинолон и его производные, например ацетонид, бенетонид, диацетат, гексацетонид.

Примеры нестероидных противовоспалительных средств включают в себя ацетилсалициловую кислоту, бутилпиразолидины и их соли; производные уксусной кислоты и их соли; производные оксикама и их соли; производные пропионовой кислоты и их соли; фенаматы и их соли; коксибы и их соли; нимесулит и родственные ему соединения.

Эти противовоспалительные средства можно применять в соответствующих принятых в данной области количествах. Как правило, противовоспалительные средства применяют в количестве от 0,1 до 5 мас. %.

Примеры антисептических средств, которые можно применять в композиции по настоящему изобретению, включают в себя хлорид бензалкония, хлорид бензетония, бромид цетримония, хлоргексидин, хлорид деквалиния, триклокарбан, триклозан, салициловую кислоту, бензойную кислоту, сорбиновую кислоту и их соли, п-гидроксибензойную кислоту и ее сложные эфиры.

Эти антисептические средства можно применять в соответствующих принятых в данной области количествах. Как правило, антисептические средства применяют в количестве от 0,01 до 5 мас. %.

Примеры обезболивающих средств местного действия, которые можно применять в композиции по настоящему изобретению, включают в себя бензокаин, бутамбен и его пикрат, гидрохлорид пиперокаина, гидрохлорид оксибупрокаина, гидрохлорид

тетракаина, гидрохлорид лидокаина, гидрохлорид цинхокаина, оксетакаин, гидрохлорид пропиокаина, гидрохлорид бупивакаина, гидрохлорид мепивакаина, гидрохлорид диклонина, гидрохлорид фомокаина, гидрохлорид квинизокаина, полидоканол и бензиловый спирт.

5 Эти обезболивающие средства местного действия можно применять в соответствующих принятых в данной области количествах. Как правило, обезболивающие средства местного действия применяют в количестве от 0,3 до 10 мас. %.

10 Кроме того, композиция по настоящему изобретению может содержать другие общепринятые добавки, как правило, присутствующие в косметических или медицинских лаках для ногтей, в особенности, средства, способствующие проникновению внутрь.

15 Средства, способствующие проникновению внутрь, включают в себя любое соединение, известное в данной области, которое может способствовать проникновению фармакологически активного соединения внутрь через кожу или через ногти. Другими словами, средства, способствующие проникновению внутрь, улучшают глубокую диффузию лекарственного средства. Приемлемые средства, 20 способствующие проникновению внутрь, включают в себя салициловую кислоту, мочевины, моноиоглицерин, N-ацетилцистеин, этилацетат, диметилсульфоксид (DMSO), диметилацетамид и средства, способствующие проникновению внутрь, указанные в WO 99/39680. Средства, способствующие проникновению внутрь, можно применять в количестве от 0 до 10 мас. %, 25 предпочтительно - от 0,1 до 8 мас. %, более предпочтительно - от 1 до 5 мас. % от общей массы композиции.

Другие общепринятые добавки, как правило, присутствующие в косметических или медицинских препаратах для ногтей, могут включать в себя замедлители 30 осаждения, хелатообразующие средства, антиоксиданты, силикаты, ароматизаторы, увлажнители, производные ланолина, светостабилизаторы и противобактериальные средства.

Композицию по настоящему изобретению можно получать обычными способами, как правило, применяемыми в области технологии получения лекарственных средств 35 в виде таких жидких препаратов, как растворы, лак для ногтей, лосьон или пена, или в виде таких полутвердых препаратов, как крем или гель. Для жидких препаратов, по крайней мере, один экстракт травянистого растения из рода Equisetum и, по крайней мере, одно водорастворимое средство для образования пленки обычными 40 способами смешивания, как одновременно, так и по отдельности, можно совмещать с растворителем или смесью растворителей и другими жидкими компонентами. Необходимости в конкретном порядке добавления соответствующих ингредиентов нет. Для обеспечения полного растворения ингредиентов предпочтительно осуществлять перемешивание. Если какой-либо из ингредиентов находится в 45 твердом состоянии, то для предотвращения агрегации особенно предпочтительно постепенно добавлять такой ингредиент к жидким компонентам.

Для полутвердых препаратов, по крайней мере, один экстракт травянистого растения из рода Equisetum и, по крайней мере, одно водорастворимое средство для 50 образования пленки обычными способами смешивания, как одновременно, так и по отдельности, можно смешивать с такими приемлемыми эксципиентами, как растворители, эмульгаторы, поверхностно-активные средства и/или загустители. Для предотвращения потерь при испарении предпочтительно осуществлять

перемешивание при нагревании и избытке растворителя.

Для предотвращения и/или лечения таких специфических повреждений структуры ногтей, как пониженная прочность, онихошизия и ломкость ногтей, композицию по настоящему изобретению применяют в качестве пленки или тонкого слоя на поверхности ногтей. Как правило, композицию применяют многократно в течение периода нескольких недель или месяцев, в зависимости от состояния ногтей. Как правило, применяемая композиция должна содержать достаточно активного компонента, диффундирующего внутрь ногтей, чтобы аппликацию, для обеспечения ее эффективности, повторять только один или два раза в сутки.

При применении с экстрактом травянистого растения *Equisetum* предпочтительные средства для образования пленки по настоящему изобретению показывают неожиданный эффект усиления действия. Этот эффект особенно ярко выражен при применении гидроксиалкилхитозанов и карбоксиалкилхитозанов.

Хотя при проверке на соответствующих системах средства для образования пленки самостоятельно не оказывают какого-либо укрепляющего или восстанавливающего эффекта на ногти, эффект самого *Equisetum* при применении в сочетании со средствами для образования пленки по настоящему изобретению усиливается.

Композицию по настоящему изобретению и ее применение в качестве укрепляющего и восстанавливающего структуру ногтей препарата иллюстрируют следующими неограничивающими примерами. Все проценты, в которых выражены количества, представляют собой массовые проценты.

#### ПРИМЕР 1

Получают препарат лака для ногтей, обладающий следующим по массе составом:

1.	очищенная вода	52,5%
2.	этанол	40,0%
3.	гликолевый экстракт <i>Equisetum</i>	5,0%
4.	гидроксипропилхитозан (НРСН)	1,0%
5.	L-метионин	1,0%
6.	мнометиловый эфир диэтиленгликоля	0,5%

Препарат получают, применяя приемлемую закрытую емкость с мешалкой. Для образования смеси в эту емкость добавляли этанол, деионизированную воду и мнометиловый эфир диэтиленгликоля. Затем, после их растворения, добавляли гликолевый экстракт *Equisetum arvense* и L-метионин. В заключение, добавляли гидроксипропилхитозан и полученную смесь перемешивали 24 часа или до растворения.

Полученная композиция лака для ногтей даже после длительного хранения имела прозрачный и однородный наружный вид и желтоватый цвет. Кроме того, лак мог формировать матовую, нелипкую и пластичную пленку, прочно прилипающую к ногтям. Влаго- и воздухопроницаемый лак при применении не вызывал жжение или раздражение прилегающей кожи или околоногтевого ложа.

#### ПРИМЕР 2

Получают препарат лака для ногтей, обладающий следующим по массе составом:

1.	очищенная вода	50,5%
2.	этанол	40,0%
3.	гликолевый экстракт <i>Equisetum</i>	4,0%
4.	вишневый ароматизатор	3,0%
5.	гидроксипропилхитозан (НРСН)	1,0%

6.	4-тиазолидинкарбоновая кислота	1,0%
7.	цетостеариловый спирт	0,5%

5 Препарат получали, как указано в примере 1, а полученный лак для ногтей проявлял такие же свойства, какие указаны в примере 1.

#### ПРИМЕР 3

Получают препарат лака для ногтей, обладающий следующим по массе составом:

10	1.	очищенная вода	51,0%
	2.	этанол	40,0%
	3.	гликолевый экстракт Equisetum	5,0%
	4.	ароматизатор тропический	3,0%
	5.	гидроксипропилхитозан (НРСН)	0,5%
	6.	этилацетат	0,5%

15 Препарат получали, как указано в примере 1, а полученный лак для ногтей проявлял такие же свойства, какие указаны в примере 1.

#### ПРИМЕР 4

Получают препарат лака для ногтей, обладающий следующим по массе составом:

20	1.	очищенная вода	52,5%
	2.	этанол	40,0%
	3.	гликолевый экстракт Equisetum	5,0%
	4.	гидроксипропилхитозан (НРСН)	1,0%
	5.	метилсульфонилметан	1,0%
25	6.	монометиловый эфир диэтиленгликоля	0,5%

Препарат получали, как указано в примере 1, а полученный лак для ногтей проявлял такие же свойства, какие указаны в примере 1.

#### ПРИМЕР 5

30 Получают препарат лака для ногтей, обладающий следующим по массе составом:

	1.	очищенная вода	49,0%
	2.	этанол	40,0%
	3.	гликолевый экстракт Equisetum	5,0%
35	4.	вишневый ароматизатор	3,0%
	5.	карбоксиметилхитозан (НРСН)	1,0%
	6.	метилсульфонилметан	1,0%
	7.	цетостеариловый спирт	0,5%
	8.	этилацетат	0,5%

40 Препарат получали, как указано в примере 1, а полученный лак для ногтей проявлял такие же свойства, какие указаны в примере 1.

#### ПРИМЕР 6

Получают препарат лака для ногтей, обладающий следующим по массе составом:

45	1.	очищенная вода	49,0%
	2.	этанол	40,0%
	3.	гликолевый экстракт Equisetum	5,0%
	4.	вишневый ароматизатор	3,0%
	5.	гидроксипропилхитозан (НРСН)	1,0%
50	6.	L-метионин	1,0%
	7.	монометиловый эфир диэтиленгликоля	0,5%

Препарат получали, как указано в примере 1, а полученный лак для ногтей

проявлял такие же свойства, какие указаны в примере 1.

#### ПРИМЕР 7

Получают препарат крема, обладающий следующим по массе составом:

5	1.	очищенная вода	61,5%
	2.	цетиловый спирт	5,5%
	3.	стеариловый спирт	5,5%
	4.	2-октилдодеканол	5,5%
	5.	гликолевый экстракт Equisetum	5,0%
10	6.	диэтаноламид кокосовой жирной кислоты	4,0%
	7.	белый вазелин	3,5%
	8.	полисорбат 60	3,5%
	9.	светлый жидкий парафин	2,5%
	10.	сорбитанмоноостеарат	1,5%
	11.	гидроксипропилхитозан (НРСН)	1,0%
15	12.	бензиловый спирт	1,0%

Препарат получали, применяя приемлемый резервуар из нержавеющей стали с термореактивной системой и мешалкой. В этот резервуар добавляли цетиловый спирт, стеариловый спирт, 2-октилдодеканол, диэтаноламид кокосовой жирной кислоты, белый вазелин, полисорбат 60, светлый жидкий парафин, сорбитанмоноостеарат и бензиловый спирт. Смесь нагревали и выдерживали при 70-75°C при перемешивании. Затем при перемешивании добавляли гликолевый экстракт Equisetum argvense и гидроксипропилхитозан. В заключение, при 75-80°C добавляли воду и перемешивали 5 минут. Для предотвращения потерь при испарении избыток воды составлял 10%. Затем смесь охлаждали при 28-30°C и переносили в нержавеющий резервуар.

Полученная композиция крема даже после длительного хранения имела прозрачный и однородный наружный вид и желтоватый цвет. При применении для ногтей крем был способен формировать пластичную пленку, прочно прилипающую к ногтям, не вызывал жжение или раздражение прилегающей кожи или околоногтевого ложа.

#### ПРИМЕР 8

Получают препарат пены, обладающий следующим по массе составом:

	1.	пропиленгликоль	60,3%
	2.	очищенная вода	30,0%
	3.	гликолевый экстракт Equisetum	5,0%
40	4.	диэтаноламид кокосовой жирной кислоты	3,5%
	5.	гидроксипропилхитозан (НРСН)	1,0%
	6.	п-толуолсульфонат триметилацетиламмония	0,2%

Препарат получали, применяя приемлемый резервуар из нержавеющей стали с мешалкой. Экстракт Equisetum растворяли в пропиленгликоле, затем добавляли водный раствор, содержащий гидроксипропилхитозан, п-толуолсульфонат триметилацетиламмония и диэтаноламид кокосовых жирных кислот. Смесь выдерживали при 25-30°C при перемешивании.

Указанная выше жидкость, помещенная в емкость, снабженную соответствующим устройством, образовывала мягкую и сохраняющуюся пену, которую можно наносить на ногти, с получением матовой пленки, прочно прилипающей к поверхности ногтей. Тот же результат получали, применяя указанную выше композицию с газовым пропеллентом при нормальном давлении или жидким

пропеллентом при высоком давлении, таким как изобутан в емкости с нормальным давлением.

#### ПРИМЕР 9

Получают препарат лосьона, обладающий следующим по массе составом:

1.	полиэтиленгликоль 400	93,89%
2.	гликолевый экстракт Equisetum	5,00%
3.	гидроксипропилхитозан (НРСН)	1,00%
4.	молочная кислота	0,10%
5.	бутилгидроксианизол	0,01%

Препарат получали, применяя приемлемый резервуар для растворения из нержавеющей стали с мешалкой и нагревающе-охлаждающей рубашкой. Полиэтиленгликоль нагревали до 32-35°C посредством форсированного выпаривания через нагревающую рубашку резервуара для растворения. Затем, при перемешивании, добавляли и растворяли ингредиенты. Для гомогенизации смесь после растворения перемешивали в течение 3 часов.

Указанный выше лосьон, нанесенный один раз на ногти, образовывал матовую пленку, прочно прилипающую к поверхности ногтей.

#### ПРИМЕР 10

Проводили клиническое исследование для 36 женщин с такими повреждениями ногтей, как дистрофия, онихолизис, онихошизия и ломкость ногтей, полученными в результате предшествующих заболеваний ногтей (онихомикоз, псориаз, бактериальные инфекции) или внешних причин (химические средства, травматическое повреждение, влажность), добровольно согласившихся применять в течение 28 дней композицию, полученную тем же способом, который указан в примере 1. Исследование являлось рандомизированным, с контрольным сравнением с индивидуумами, которым не проводили лечение. Продукт применяли для одной стороны всей поверхности ногтей, для всех ногтей одной кисти руки, раз в сутки, предпочтительно на ночь, в течение 28 суток подряд. Кисть руки для обработки выбирали случайным образом, другая кисть руки служила в качестве необрабатываемого контроля.

Показатели эффективности по протоколу регистрировали на исходном уровне и после 14 и 28 суток. Это включало в себя клиническую оценку ногтей, для которых проводили и не проводили лечение, и создание посредством силиконовой смолы слепков с ногтей больших пальцев обеих кистей рук. Слепки анализировали компьютеризированной оптической профилометрией утвержденным способом. Продольные гребни измеряли в виде значений средней рельефности слепков с ногтей (Ra). Для ногтей, для которых проводили лечение композицией по примеру 1, значение Ra на исходном уровне составило  $10,96 \pm SD 2,58$ , после 14 суток  $9,46 \pm 2,08$  и после 28 суток  $8,99 \pm 1,72$ . В среднем, во время промежуточной оценки, наблюдали снижение на 14%, а на момент завершения применения - снижение на 18%. Наоборот, для ногтей, для которых не проводили лечение и значение Ra для которых на исходном уровне составило  $9,78 \pm 3,37$ , после 14 суток  $9,82 \pm 3,31$  и на момент завершения периода наблюдений  $10,32 \pm 3,4$ , изменений рельефности не наблюдали. Различия конечных значений Ra по сравнению с исходными для ногтей, для которых проводили и не проводили лечение, являлись высокодостоверными ( $p < 0,001$ ). Данные обобщены на фиг.1.

Среди клинических параметров, дистрофию, онихолизис, онихошизию и ломкость

ногтей измеряли по 4-балльной полуколичественной шкале. Хотя никаких изменений при дистрофии или онихолизисе и в той и в другой группах не наблюдали, для ногтей, для которых проводили лечение, зарегистрировали определенное улучшение при онихошизии и ломкости ногтей, более достоверное ( $p < 0,001$ ) для обоих параметров, чем результаты, зарегистрированные для ногтей, для которых не проводили лечения.

Данные обобщены в таблице 1:

Таблица 1		
Оценка клинических параметров ногтей, для которых проводили и не проводили лечение, на 21 сутки по сравнению с исходным уровнем		
Клинический параметр	Ногти, для которых проводили лечение	Контрольные образцы ногтей, для которых не проводили лечение
Онихошизия	15% (без изменений) 70% (1-балльное улучшение) 15% (2-балльное улучшение)	91% (без изменений) 9% (ухудшение)
Ломкость ногтей	30% (без изменений) 67% (1-балльное улучшение) 3% (2-балльное улучшение)	94% (без изменений) 3% (1-балльное улучшение) 3% (ухудшение)
Дистрофия	100% (без изменений)	100% (без изменений)
Онихолизис	100% (без изменений)	100% (без изменений)

### ПРИМЕР 11

Проводили клиническое исследование для 60 женщин с онихошизией и ломкостью ногтей, добровольно согласившихся применять в течение 4 недель композицию, полученную тем же способом, который указан в примере 1. Исследование в параллельных группах в отношении:

- композиции, подобной указанной в примере 1, без экстракта травянистого растения *Equisetum*,

- композиции, подобной указанной в примере 1, без гидроксипропилхитозана, являлось рандомизированным, контролируемым, двойным слепым.

Каждому индивидууму проводили один тип лечения, назначаемый случайным образом. Продукт применяли один раз в сутки, предпочтительно на ночь, для всей поверхности ногтей кистей обеих рук, 4 недели подряд.

Показатели эффективности по протоколу регистрировали на исходном уровне и каждую неделю. Это включало в себя клиническую оценку ногтей, измерение онихошизии и ломкости ногтей в значениях 5-балльной полуколичественной шкалы, от 0 - отсутствие до 4 - высокая степень тяжести. В заключение, также регистрировали общее состояние индивидуума посредством следующей шкалы: ухудшение; без изменений; улучшение; восстановление. Результаты обобщены на фиг.2. Как при онихошизии, так и при ломкости ногтей, определенное улучшение зарегистрировали для ногтей первой группы, для которых проводили лечение композицией, полученной тем же способом, который указан в примере 1. Улучшение этих двух параметров являлось более значительным, чем зарегистрированное в группе 2, в которой применяли композицию, подобную указанной в примере 1, но отличающуюся отсутствием гидроксипропилхитозана, и в группе 3, в которой применяли композицию, подобную указанной в примере 1, но отличающуюся отсутствием экстракта травянистого растения *Equisetum*.

Результаты, полученные при регистрации общего состояния индивидуума на момент завершения исследования, приведены в таблице 2.

Таблица 2

Общее состояние индивидуума после 4 недель лечения композицией по примеру 1 (группа 1), композицией, подобной указанной в примере 1, без гидроксипропилхитозана (группа 2), и композицией, подобной указанной в примере 1, без экстракта травянистого растения Equisetum (группа 3); между группой 1 и группой 2  $p < 0,001$ ; между группой 1 и группой 3  $p < 0,001$

Группа	Ухудшение кол-во индивидуумов	Без изменений кол-во индивидуумов	Улучшение кол-во индивидуумов	Восстановление кол-во индивидуумов
1	0	0	12	8
2	1	8	11	0
3	0	14	6	0

## Формула изобретения

### 1. Применение композиции, содержащей

а) по крайней мере один экстракт травянистого растения из рода Equisetum, где выбирают из Equisetum arvense в виде растения или части растения, сока, сухого экстракта, спиртового экстракта, водно-спиртового экстракта или гликолевого экстракта, или Equisetum hiemale в виде растения или части растения, сока, сухого экстракта, спиртового экстракта, водно-спиртового экстракта или гликолевого экстракта;

б) по крайней мере одно средство для образования пленки для изготовления препарата для местного использования для лечения онихошизии; и

в) вспомогательное вещество, в которой компонент а) присутствует в количестве от 0,1 до 15 мас.% и компонент б) присутствует в количестве от 0,1 до 10 мас.%

2. Применение по п.1, где композиция дополнительно содержит с) по крайней мере один физиологически приемлемый носитель.

3. Применение по п.1, где композиция дополнительно содержит д) по крайней мере один донор серы.

4. Применение по п.1, где компонент а) представляет собой гликолевый экстракт Equisetum arvense.

5. Применение по п.1, где компонент б) представляет собой водорастворимое средство для образования пленки.

6. Применение по п.5, где указанное водорастворимое средство для образования пленки представляет собой производное хитозана.

7. Применение по п.6, где указанное производное хитозана выбирают из гидроксипропилхитозанов и/или карбоксипропилхитозанов.

8. Применение по п.7, где указанные гидроксипропилхитозаны выбирают из хитозанов, замещенных  $C_{1-6}$ -алкильными группами, с гидроксигруппами в количестве от 1 до 3, предпочтительно гидроксипропилхитозан.

9. Применение по п.7, где указанные карбоксипропилхитозаны выбирают из хитозанов, замещенных  $C_{1-6}$ -алкильными группами, с карбоксигруппами в количестве от 1 до 3, предпочтительно карбоксиметилхитозан.

10. Применение по любому из предшествующих пунктов, где компонент с) представляет собой воду или смесь воды, по крайней мере, с одним вспомогательным растворителем.

11. Применение по п.10, где указанный вспомогательный растворитель представляет собой спирт.

12. Применение по п.11, где указанный спирт представляет собой спирт с разветвленной или линейной структурой, с гидроксигруппами в количестве от 1 до 3 и с количеством атомов углерода от 2 до 6, предпочтительно этанол, 1-пропанол и/или изопропанол.

13. Применение по п.1, где компонент d) выбирают из сульфатированных аминокислот и их производных, 1-метионина, 1-цистеина, 1-цистина, таурина, 4-тиазолидинкарбоновой кислоты и/или метилсульфонилметана.

14. Применение по п.1, где композиция дополнительно содержит средства, способствующие проникновению внутрь, замедлители осаждения, хелатообразующие средства, антиоксиданты, силикаты, ароматизаторы, увлажнители, производные ланолина, светостабилизаторы и/или противобактериальные средства.

15. Применение по п.1, где композиция дополнительно содержит добавочные активные средства, выбранные из противогрибковых средств, антибиотиков, противовоспалительных средств, антисептических средств и/или обезболивающих средств местного действия.

16. Применение по п.1, где компонент а) присутствует в количестве от 0,3 до 15 мас.%, предпочтительно от 0,5 до 10 мас.% от общей массы композиции.

17. Применение по п.1, где компонент б) присутствует в количестве от 0,3 до 8 мас.%, предпочтительно от 0,5 до 5 мас.% от общей массы композиции.

18. Применение по п.2, где компонент с) присутствует в количестве от 40 до 99,8 мас.%, предпочтительно от 60 до 99 мас.%, более предпочтительно от 80 до 95 мас.% от общей массы композиции.

19. Применение по п.18, где содержание воды в компоненте с) составляет от 15 до 70 мас.%, предпочтительно от 30 до 65 мас.% от массы компонента с).

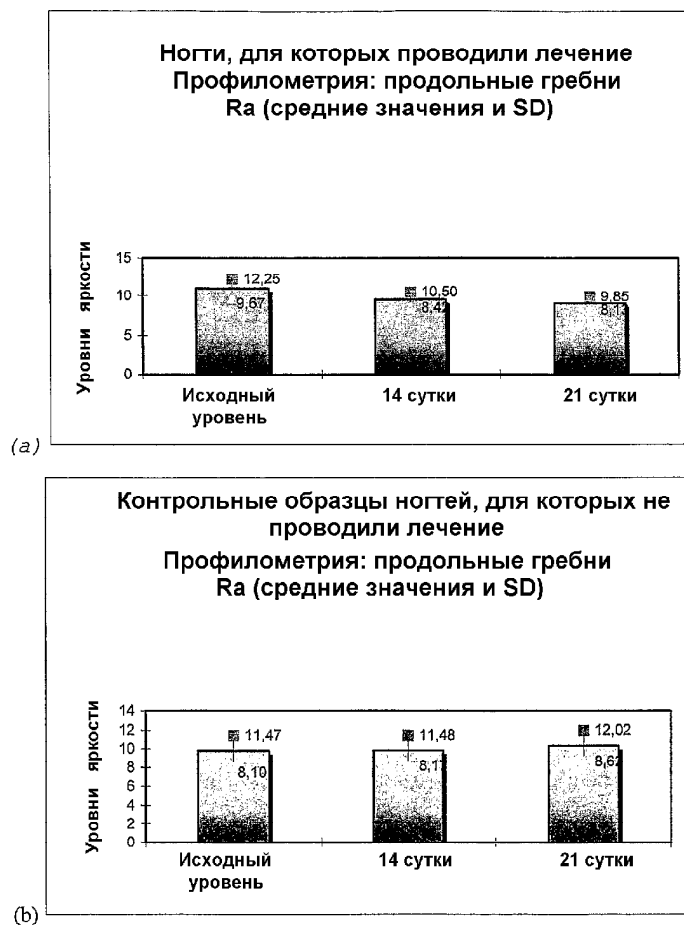
20. Применение по п.3, где компонент d) присутствует в количестве от 0,1 до 20 мас.%, предпочтительно от 0,2 до 10 мас.% от общей массы композиции.

21. Применение по п.1, где композиция по существу включает в себя с) по крайней мере один экстракт травянистого растения из рода *Equisetum*, d) по крайней мере одно средство для образования пленки,

е) по крайней мере один физиологически приемлемый носитель, f) по крайней мере один донор серы.

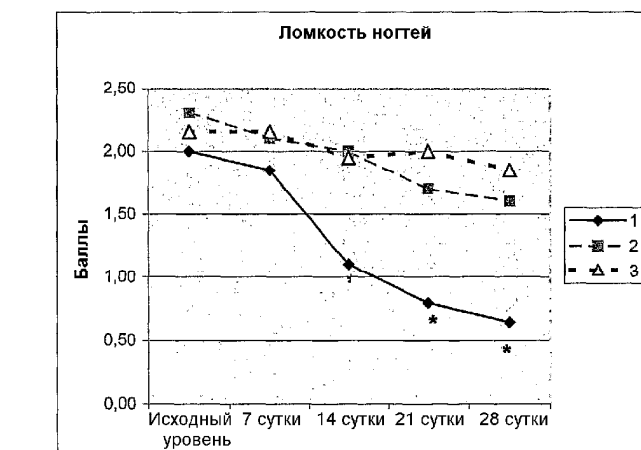
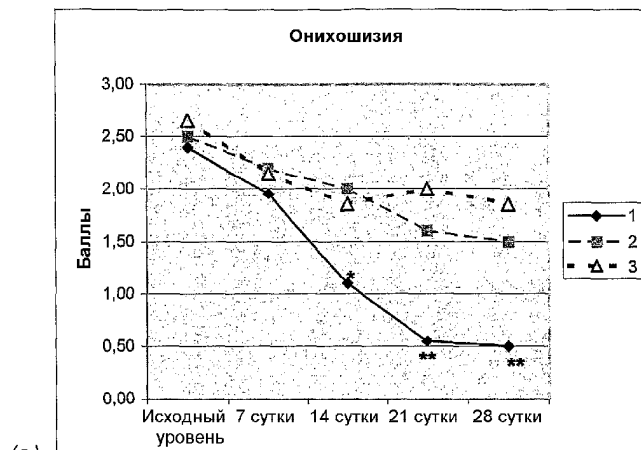
22. Применение композиции по любому из предшествующих пунктов в качестве препарата для местного применения для ногтей.

Оценка профилометрией продольных борозд (а) на ногтях, для которых проводили лечение (на 14 сутки по сравнению с исходным уровнем  $p < 0,01$  - на 21 сутки по сравнению с исходным уровнем  $p < 0,001$ ; (b) на контрольных образцах ногтей, для которых не проводили лечение (не достоверно)



ФИГ. 1

Ход развития онихошизии (а) и ломкости ногтей (b) в зависимости от времени в течение лечения композицией по примеру 1 (группа 1), композицией, подобной указанной в примере 1, без гидроксипропилхитозана (группа 2), и композицией, подобной указанной в примере 1, без экстракта травянистого растения Equisetum (группа 3), \*p < 0,05; \*\*p < 0,01 между способами лечения



ФИГ. 2