



A61K 47/10 (2006.01)

A61K 47/12 (2006.01)

A61K 47/18 (2006.01)

A61K 8/02 (2006.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21), (22) Заявка: 2005109554/15, 01.09.2003

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
01.09.2003(30) Конвенционный приоритет:
05.09.2002 FR 02 11023
18.09.2002 US 60/411,349

(43) Дата публикации заявки: 20.08.2005

(45) Опубликовано: 20.07.2008 Бюл. № 20

(56) Список документов, цитированных в отчете о
поиске: WO 8704617, 13.08.1987. US 5993790,
30.11.1999. WO 0149283, 12.07.2001. DE
19838030, 05.01.2000. GB 2116425, 28.09.1983.
US 4685911, 11.08.1987. JP 58150509,
07.09.1983. DE 4137544, 13.05.1993. US
3666863, 30.05.1972. US 5696164, 09.12.1997.
EP 0153200, 28.08.1985. NL 9401095,
01.02.1996. WO 9823152, 04.06.1998. US
6143793, 07.11.2000.(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную фазу:
05.04.2005(86) Заявка РСТ:
EP 03/10694 (01.09.2003)(87) Публикация РСТ:
WO 2004/021968 (18.03.2004)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):

ФЕРРАНДИ Аньес (FR),
ОРСОНИ Сандрин (FR),
ФРЕДОН Лоран (FR)

(73) Патентообладатель(и):

ГАЛДЕРМА С.А. (CH)

(54) РАСТВОР ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ В ОБЛАСТИ НОГТЕЙ И ОКОЛОНОГТЕВОГО ПРОСТРАНСТВА

(57) Реферат:

Изобретение относится к фармацевтической и косметической промышленности, в частности к раствору для нанесения в области ногтей и околоногтевого пространства, содержащему агенты, которые улучшают проницаемость активного агента. Раствор для нанесения в области ногтей и околоногтевого пространства, включающий смесь агентов, улучшающих проницаемость активного агента, включает, по меньшей мере, мочевины и этоксилиглицоль,

содержащую мочевины и этоксилиглицоль в определенных количествах. Неводный раствор для нанесения в области ногтей и околоногтевого пространства, включающий смесь агентов, улучшающих проницаемость активного агента, включает, по меньшей мере, мочевины и молочную кислоту, содержащую мочевины и молочную кислоту в определенных количествах. Применение раствора для нанесения в области ногтей и околоногтевого пространства, улучшающего проницаемость активного агента, для получения

медицинского продукта, предназначенного для
лечения грибковых патологий, таких как
онихомикоз. Вышеописанные растворы

эффективно улучшают проницаемость активного
агента и лечат грибковые патологии. 3 н. и 6 з.п.
ф-лы, 12 табл.

R U 2 3 2 9 0 6 3 C 2

R U 2 3 2 9 0 6 3 C 2



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY,
PATENTS AND TRADEMARKS

(51) Int. Cl.

A61K 47/10 (2006.01)*A61K 47/12* (2006.01)*A61K 47/18* (2006.01)*A61K 8/02* (2006.01)(12) **ABSTRACT OF INVENTION**(21), (22) Application: **2005109554/15, 01.09.2003**(24) Effective date for property rights: **01.09.2003**

(30) Priority:

05.09.2002 FR 02 11023**18.09.2002 US 60/411,349**(43) Application published: **20.08.2005**(45) Date of publication: **20.07.2008 Bull. 20**(85) Commencement of national phase: **05.04.2005**

(86) PCT application:

EP 03/10694 (01.09.2003)

(87) PCT publication:

WO 2004/021968 (18.03.2004)

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):

FERRANDI An'es (FR),**ORSONI Sandrin (FR),****FREDON Lorán (FR)**

(73) Proprietor(s):

GALDERMA S.A. (CH)(54) **SOLUTION FOR NAILS AND PERIUNGUAL AREA**

(57) Abstract:

FIELD: medicine.

SUBSTANCE: invention refers to solution applied for nails and periungual area, containing agents improving active agent permeability. Solution for nails and periungual area includes mixed agents improving active agent permeability, including, at least, urea and ethoxydiglycol, containing urea and ethoxydiglycol in certain amounts. Nonaqueous solution for nails and periungual region includes mixed agents improving

active agent permeability, urea including, at least, urea and lactic acid containing urea and lactic acid in certain amounts.

EFFECT: application of solution for nails and periungual area improving permeability active agent, for medical product intended for fungoid pathologies treatment, eg onychomycosis; solutions described above effectively improve active agent permeability and treat fungoid pathologies.

9 cl, 11 ex

Настоящее изобретение касается использования агентов, улучшающих проницаемость, действующих синергично, предназначенных для получения раствора для нанесения в области ногтей и околоногтевого пространства, используемого в дерматологии и косметологии, а также полученного на их основе раствора.

5 Ногти могут являться предметом различных нарушений, в том числе, дефектов и патологических изменений различной природы и различного происхождения (Baran R. et al., Diseases of the nails and their management. 3rd Edition. 2001). Например, можно отметить паронихии, бактериальной, грибковой, паразитарной или вирусной природы, а также вызванные кожными или системными заболеваниями и другими причинами, которые
10 также могут возникать вследствие медикаментозного лечения. Грибковые заболевания могут иметь специфическую локализацию в пределах ногтя, такую как при онихомикозе, или как при герпесе или сифилисе, поражать другие части тела, но также могут воздействовать на физиологию ногтя. Грибковые инфекции ногтей обычно вызваны дерматофитами, но могут также быть обусловлены плесневыми грибами, грибами и
15 дрожжами.

Современные применяемые способы лечения являются либо местными, либо общими, и их часто комбинируют для достижения оптимального эффекта. В действительности, для того, чтобы лечение было эффективным, оно должно быть длительным, чтобы выдержать определенное количество времени, для восстановления ногтя. Кроме того, микозы могут
20 локализоваться в пределах ногтя или ногтевого ложа, что требует, чтобы активный агент проникал в ноготь на всем его протяжении.

Общее лечение часто имеет нежелательные побочные эффекты, а только местное лечение часто менее эффективно в связи с трудностью проникновения лекарства через ноготь.

25 Лаки для ногтей или пленкообразующие растворы сейчас особенно часто используются для лечения онихомикозов или подобных грибковых инфекций ногтя у человека или млекопитающих. Многие композиции, содержащие активные агенты с антигрибковым действием, описаны в литературе, касающейся предотвращения и лечения указанных состояний, такие как, например, 1-гидрокси-2-пиридон в водонерастворимом
30 пленкообразующем агенте (США 4957730), активный агент в композиции, содержащей 2-н-нонил-1,3-диоксолан в качестве про-пенетрирующего агента (WO 99/39680), тербинафин (США 6214360), интраконазол (США 4267179), аморолфин HCl (EP 0389778) или тиоконазол (США 5916545).

Эффективность лака для ногтей как средства доставки для местного применения
35 активного агента описана Marty в J. Eur. Acad. Dermatol. Venerol., 4 (suppl.1), S17-S21 (1995). Данная работа является изучением доставки антигрибкового агента аморолфина HCl. Комбинация на лаковой основе, состоящая из растворителя, пластификатора и пленкообразующего агента, как описано в литературе, к сожалению, не позволяет достичь оптимального проникновения активного агента в ноготь.

40 Таким образом, появляется существенная необходимость в разработке композиции для использования в дерматологии и косметологии такого типа как раствор для нанесения в области ногтей и околоногтевого пространства, который позволяет осуществить лучшее проникновение активного агента сквозь ноготь, и, следовательно, обеспечить большую эффективность активных агентов и уменьшить время применения.

45 Использование мочевины как кератолитического агента на сегодняшний день является известной практикой. Она также являлась предметом исследований, касающихся ее про-пенетрирующей способности через кожу (Wohlrab W. J. Appl. Cosmetol. 9, 1-7 (Jan. March 1991)), а также в ноготь в комбинации с меркаптанами (США 5696164). Комбинация, включающая мочевины в качестве кератолитического агента и N-(2-
50 меркаптопропионил)глицин описана Malhotra G.G. и Zatz J.L. (J. Pharm., Sciences, vol. 91, 2, (2002)), как обеспечивающая хорошее проникновение активного агента в ноготь.

Ни один из источников предшествующего уровня техники не описывает использование кислоты или этоксицигликоля в качестве агента, улучшающего проницаемость, в растворе

для нанесения в области ногтей и околоногтевого пространства. Кроме того, также ничто в составах, описанных в предшествующем уровне техники, не смогло подсказать специалистам в данной области смешивать мочевины с кислотой или мочевины с этоксилигликолем для получения раствора для ногтей и околоногтевого пространства, в котором смесь обладает синергическим эффектом в плане проникновения активного агента через ноготь.

В настоящий момент автор неожиданно обнаружил, что присутствие смеси подходящих агентов, улучшающих проницаемость, включающих, по меньшей мере, мочевины и кислоты или, по меньшей мере, мочевины и этоксилигликоль позволяет активному агенту обладать большей биодоступностью через ноготь вследствие их синергического действия.

Термин "синергия" предназначен для обозначения эффекта, большего, чем сумма эффектов, получаемых независимо с каждым из агентов, улучшающих проницаемость, в отдельности.

Изобретение, таким образом, касается применения смеси агентов, улучшающих проницаемость, которые действуют синергично, выбранных из мочевины, кислоты и этоксилигликоля, для получения раствора для нанесения в области ногтей и околоногтевого пространства, для фармацевтического или косметического использования. Итак, данный раствор, в соответствии с изобретением, может включать, по меньшей мере, два из данных агентов, улучшающих проницаемость, т.е. мочевины и кислоты или мочевины и этоксилигликоль, а также все три агента вместе.

Выражение "раствор для нанесения в области ногтей и околоногтевого пространства" означает раствор, который может быть или не быть пленкообразующим раствором (или лаком) для ногтей для нанесения в области ногтей и околоногтевого пространства.

Изобретение предпочтительно касается применения смеси агентов, улучшающих проницаемость, включающей, по меньшей мере, мочевины и кислоты, для получения раствора для нанесения в области ногтей и околоногтевого пространства, для фармацевтического или косметического использования.

Изобретение также относится к применению смеси агентов, улучшающих проницаемость, включающей, по меньшей мере, мочевины и этоксилигликоль для получения раствора для нанесения в области ногтей и околоногтевого пространства, для фармацевтического или косметического использования.

Использование смеси агентов, улучшающих проницаемость, действующих синергично, более конкретно осуществляют для получения раствора для противогрибкового применения в области ногтей и околоногтевого пространства.

Под термином "кислота" подразумевается "органическая кислота", в частности моно- или поли-карбоксилированная C1-C18 карбоновая кислота и ее производные, такие как гидроксимоникарбоновые кислоты, гидроксидикарбоновые кислоты или свободные кислоты. Лактоны, соли и сложные эфиры, полученные из них, могут быть также использованы в изобретении. Предпочтительно, чтобы кислоты в соответствии с изобретением не являлись аминокислотами, содержащими сульфгидрильные группы.

Использоваться должны преимущественно C1-C12 алифатические карбоновые кислоты, в частности гидроксикислоты. В качестве неограничивающих примеров, можно упомянуть метановую кислоту, 2-метилбутановую кислоту, пропановую кислоту, 2-метилпропановую кислоту, 2,2-диметилпропановую кислоту, декановую кислоту, октановую кислоту, гекс-2-еновую кислоту, гептановую кислоту, 6-метилгептановую кислоту, 3-этилпентановую кислоту, 3-хлорпентановую кислоту, 2-гидроксипропановую кислоту, 2-хлор-4-гидроксигексановую кислоту, гександиовую кислоту, октадекановую кислоту, 4-оксопентановую кислоту, 6-гидрокси-4-оксонановую кислоту, 2-кетопропановую кислоту, тартроновую кислоту, яблочную кислоту, винную кислоту, глюкозную кислоту, лимонную кислоту, молочную кислоту, гликолевую кислоту, изолимонную кислоту, тропическую кислоту, 5-гидроксилауриновую кислоту, 3-гидрокси-4-метоксиминдальную кислоту или их смеси.

В частности, раствор в соответствии с изобретением может включать в качестве

алифатической карбоновой кислоты молочную кислоту или лимонную кислоту, предпочтительно молочную кислоту.

Если говорить о порядке величин, то раствор для применения в области ногтей и околоногтевого пространства, в частности лак для ногтей, используемый в соответствии с изобретением предпочтительно включает мочевины менее 15% по массе по отношению к массе нелетучего компонента композиции, а именно, ее концентрация должна быть менее 14% по массе по отношению к нелетучему компоненту, предпочтительно между 7 и 14%, и более конкретно, масса мочевины должна составлять от 9 до 13% по отношению к массе нелетучего компонента композиции.

Содержание кислоты по отношению к общей массе композиции составляет от 0,01% до 15% (масса/масса), предпочтительно от 1% до 10%, конкретно между 1% и 7%.

Содержание этоксибигликоля по отношению к общей массе композиции находится между 0,01% и 20%, предпочтительно между 1 и 10%.

Настоящее изобретение также относится к раствору для нанесения в области ногтей и околоногтевого пространства, включающему смесь агентов, улучшающих проницаемость, включающую, по меньшей мере, мочевины и этоксибигликоль.

Настоящее изобретение также относится к раствору для нанесения в области ногтей и околоногтевого пространства, включающему смесь агентов, улучшающих проницаемость, включающую, по меньшей мере, мочевины и кислоту, отличающемся тем, что он находится в виде неводного пленкообразующего раствора и тем, что он содержит мочевины в количестве менее 15% по отношению к массе нелетучего компонента композиции.

Подразумевают, что выражение "неводный пленкообразующий раствор (лак для ногтей)" обозначает раствор, содержащий пленкообразующий агент, указанный раствор является свободным от добавленной воды. Данный раствор может, однако, включать количество остаточной воды, не превышающее 5% от общей концентрации растворителей/соразтворителей композиции.

Предпочтительно, чтобы кислота являлась алифатической карбоновой кислотой, в частности молочной кислотой.

В одном воплощении изобретения растворы для нанесения в области ногтей и околоногтевого пространства, как определено выше, также включают:

- a) по меньшей мере, один активный агент,
- b) смесь органического растворителя/соразтворителя,
- c) и необязательно пластификатор.

Растворители и соразтворители могут быть выбраны из семейства органических растворителей и представляют собой растворители 3 класса с низкой токсичностью в соответствии со стандартами ICH (Impurities: Guideline for Residual Solvents, International Conference of Harmonisation), такие как этанол, этанол 100 или этанол 95, ацетон, метилацетат, этилацетат, бутилацетат, алкилметилсульфоксиды, такие как диметилсульфоксид, 2-пропанол, метилизобутилкетон, 1-бутанол, дихлорметан или их смеси.

Среди этих смесей растворитель/соразтворитель, как описано выше, предпочтительно использовать летучие органические смеси растворитель/соразтворитель, более предпочтительно смесь, состоящую из этанола, этилацетата и бутилацетата.

Смеси растворитель/соразтворитель можно использовать в предпочтительных концентрациях, находящихся в интервале соответственно от 30 до 90% и от 0 до 30% по массе по отношению к общей массе композиции, более предпочтительно в интервале от 35 до 60% и от 10 до 25% по массе по отношению к общей массе композиции.

Для получения композиций лака для ногтей в соответствии с изобретением, которые требуют присутствия пленкообразующего агента, указанный агент является преимущественно водонерастворимым и выбирается из:

- сополимеров моноалкиловых сложных эфиров поливинилметилового эфира и яблочной кислоты, таких как сложный бутиловый эфир сополимера поливинилметилового эфира и яблочной кислоты (Бутиловый эфир сополимера PVM/MA), поставляемый на

рынок под наименованием Gantrez ES 425, поставляемый компанией ISP,

- сополимеров сложных эфиров акриловой кислоты и метакриловой кислоты с низким содержанием четвертичных аммониевых групп, полученных из акриловой кислоты, таких как сополимер акрилатов и метакрилата аммония (сополимер акрилата/метакрилата аммония), поставляемые под наименованием Eudragit RL 100 от компании Rohn Pharma,

- или производных целлюлозы, таких как нитроцеллюлоза или этилцеллюлоза, поставляемых компанией Aqualon,

- производные полиуретана, такие как Avalures, поставляемый компанией Noveon.

Пленкообразующий агент, как описан выше, может использоваться при

предпочтительных концентрациях в интервале от 0,01 до 20% по массе по отношению к общей массе композиции.

Пластификатор предпочтительно находится в концентрациях в интервале от 0,001 до 10,00% по массе по отношению к общей массе композиции и более конкретно в интервале от 0,01 до 5,00%. Из пластификаторов используют, без ограничения данного перечня,

такие соединения как фталаты, триацетаты, цитраты или их смеси.

В качестве неограничивающего примера, активный агент может представлять собой антибиотик, антибактериальное средство, стероидное противовоспалительное средство, нестероидное противовоспалительное средство, противопаразитарное средство, противовирусное средство, иммуносуппрессорное средство, средство, модулирующее ядерные рецепторы, противогрибковое средство или их смеси.

Из антибиотиков, можно упомянуть, например, фторхинолоны, рифамицин, жозамицин, сульфадиазин, виргиниамицин, фузидиновую кислоту или их смеси.

Из антибактериальных средств можно упомянуть, например, бензоилпероксид.

Из стероидных противовоспалительных средств можно упомянуть, например, бутират клобетазона, гидрокортизон, ацетонид флуоцинолона, дезонид, бетаметазон, дексаметазон или их смеси.

Из нестероидных противовоспалительных средств можно упомянуть, например, производные индола, арилкарбоновые производные, оксикамы, производные пиразола или их смеси.

Из противопаразитарных средств можно упомянуть, например, кротамитон.

Из противовирусных средств можно упомянуть, например, видарабин.

Из иммуносуппрессорных средств можно упомянуть, например, метотрексат, циклоспорин, траколимум или их смеси.

Из средств, модулирующих ядерные рецепторы, можно упомянуть, например, ретиноиды или витамин D и его аналоги или их смеси.

Из противогрибковых средств можно упомянуть, например, эконазол, кетоконазол или миконазол, принадлежащие к классам имидазола; соединения азола, такие как итраконазол или клотримазол; соединения бистриазола, такие как флуконазол; соединения семейства аллиламина, такие как тербинафин, пиридоны, такие как оламин циклопирокса, морфолины, такие как аморолфин и его соли; полиеновые соединения, такие как амфотерицин В; гризеофульвин или их смеси.

Активный агент предпочтительно выбирают из противогрибковых средств.

Таким образом, растворы для нанесения в области ногтей и околоногтевого пространства в соответствии с изобретением предпочтительно представляют собой противогрибковые растворы и, конкретно, они содержат аморолфин или одну из его солей.

Предпочтительные концентрации активного средства находятся между 0,001 и 20% по массе по отношению к общей массе композиции.

Растворы для нанесения в области ногтей и околоногтевого пространства в соответствии с изобретением могут также включать любую добавку, обычно используемую в косметической или фармацевтической области, такие как секвестрирующие агенты, смачивающие агенты, адгезивные агенты, агенты усиливающие растекания, антиоксиданты, солнцезащитные агенты, консерванты, наполнители, электролиты, увлажнители, пигменты, красители или обычные неорганические или органические

основания или кислоты, незаменимые масла, косметические активные средства, увлажняющие средства, витамины, незаменимые жирные кислоты или сфинголипиды. Конечно, специалисты в данной области смогут выбрать данный или данные необязательные дополнительные соединения и/или его (их) количество таким образом, чтобы преимущественные свойства композиции в соответствии с изобретением не нарушались или не нарушались по существу.

Растворы для нанесения в области ногтей и околоногтевого пространства в соответствии с изобретением являются особенно пригодными в следующих областях дерматологической терапии: онихомикоз, хлоронихия, парониhiаз, эрисипеллоид, онихорексия, гонорея, гранулема плавательных бассейнов, *larva migrans*, проказа, узелки Орфа, узелки у доярок, герпетическое высыпание, острый бактериальный перионикс, хронический перионикс, споротрихоз, сифилис, кожное высыпание при туберкулезе, туляремия, тунгиоз, около- и подногтевые бородавки, зона, дистрофия 20 ногтей (трахионихия) и дерматологические заболевания с повреждением ногтей, такие как псориаз, пустулярный псориаз, *alopecia areata*, пустулезный паракератоз, контактный дерматит, синдром Рейтера, псориазный акральный дерматит, плоский лишай, идиопатическая атрофия ногтей, лишай от гнид, полосатый лишай, воспалительное линейное веррукозное эпидермальное родимое пятно (ILVEN), алопеция, пемфигус, буллезный пемфигоид, приобретенный буллезный эпидермолиз, болезнь Дарьера, *pityriasis rubra pilaris*, пальмоплантарная кератодермия, контактная экзема, полиморфная эритема, скабиоз, синдром Базекса, системная склеродермия, системная красная волчанка, хроническая красная волчанка, дерматомиозит.

Растворы для ногтевого и околоногтевого применения в соответствии с изобретением более конкретно применимы для лечения и профилактики онихомикоза.

Предмет настоящего изобретения также относится к применению растворов для ногтевого и околоногтевого применения, как описано выше, для получения медицинского продукта, предназначенного для лечения грибковых патологий, таких как онихомикоз.

Растворы для ногтевого и околоногтевого применения в соответствии с изобретением также находят применение в косметической области, в частности, для лечения нерегулярностей ногтей, коилониhiаза, линий Бо, продольных рубцов, вросших ногтей.

Примеры, приведенные ниже, делают возможным иллюстрировать изобретение без ограничения его объема притязаний. В примерах готовой формы (примеры 1-9) количества составных частей выражают в виде массовых % относительно общей массы композиции, если не указано иначе.

Также описаны примеры, иллюстрирующие высвобождение-проницаемость активного средства в композициях в соответствии с изобретением.

Пример 1:

Ингредиенты	%
Этанол	43,85
Этилацетат	17,00
Бутилацетат	6,00
Мочевина	2,50
Молочная кислота	4,25
Аморолфин HCl	6,40
Бутиловый эфир сополимера PVM/MA	20,00

Данный раствор может быть нанесен на ногти ног, в течение 9 месяцев, один раз в неделю, при лечении онихомикоза.

Пример 2:

Ингредиенты	%
Этанол	51,90
Этилацетат	17,00
Бутилацетат	6,00
Глицерилтриацетат	1,20
Мочевина	2,50

Этоксидигликоль	5,00
Аморолфин HCl	6,40
Сополимер акрилата/метакрилата аммония	10,00

5 Данный раствор может быть нанесен на ногти, в течение 9 месяцев, один раз в неделю, при лечении онихомикоза.

Пример 3:

Ингредиенты	%
Этанол	53,85
Этилацетат	17,00
Бутилацетат	6,00
Мочевина	2,50
Молочная кислота	4,25
Миконазол	6,40
Сополимер акрилата/метакрилата аммония	10,00

15 Данный раствор может быть нанесен на ногти, в течение 1-2 месяцев, дважды в день, при лечении острого бактериального перионикса.

Пример 4:

Ингредиенты	%
Этанол	43,10
Этилацетат	17,00
Бутилацетат	6,00
Мочевина	2,50
Этоксидигликоль	5,00
Аморолфин HCl	6,40
Бутиловый эфир сополимера PVM/MA	20,00

25 Данный раствор может быть нанесен на ногти рук, один раз в неделю, в течение 6 месяцев, при лечении онихомикоза.

Пример 5:

Ингредиенты	%
Этанол	48,10
Ацетон	28,00
Мочевина	2,50
Этоксидигликоль	5,00
Аморолфин HCl	6,40
Сополимер акрилата/метакрилата аммония	10,00

35 Данный раствор может быть нанесен на ногти ног, в течение 9 месяцев, один раз в неделю, при лечении онихомикоза

Пример 6:

Ингредиенты	%
Этанол	45,65
Ацетон	20,00
Глицерилтриацетат	1,20
Мочевина	2,50
Молочная кислота	4,25
Аморолфин HCl	6,40
Бутиловый эфир сополимера PVM/MA	20,00

45 Данный раствор может быть нанесен на ногти, в течение 6-8 месяцев, один раз в неделю, при лечении онихомикоза.

Пример 7:

Ингредиенты	%
Дихлорметан	52,65
Этилацетат	17,00
Бутилацетат	6,00
Глицерилтриацетат	1,20
Мочевина	2,50
Лимонная кислота	4,25

Аморолфин HCl	6,40
Сополимер акрилата/метакрилата аммония	10,00

Данный раствор может быть нанесен на ногти ног, в течение 9 месяцев, дважды в неделю, при лечении онихомикоза.

Пример 8:

Ингредиенты	%
Дихлорметан	66,85
Ацетон	20,00
Глицерин	5,00
Мочевина	2,50
Молочная кислота	4,25
Аморолфин HCl	8,00

Данный раствор может быть нанесен на ногти ног, в течение 6-12 месяцев, один раз в неделю, при лечении онихомикоза.

Пример 9:

Ингредиенты	%
Этанол	37,39
Этилацетат	17,00
Бутилацетат	6,00
Мочевина	2,50
Молочная кислота	4,25
Бутиловый эфир сополимера PVM/MA	20,00
Аморолфин HCl	12,86

Данный раствор может быть нанесен на ногти ног, в течение 6-12 месяцев, один раз в неделю, при лечении онихомикоза.

Пример 10: Физическая и химическая стабильность

Композиции в соответствии с данным изобретением помещают при различных температурах и в течение времени проводят оценку физических свойств (цвет и физическая структура композиции).

Пример стабильностей 1	40°C: 3 месяца RAS*
	4°C: 3 месяца RAS
	Температура окружающей среды: 3 месяца RAS
*RAS: отсутствие помутнения и растрескивания пленки, отсутствие пожелтения и отсутствие перекристаллизации.	

Химическая стабильность

Оценку деградации активного средства проводят, посредством анализа указанного активного средства при времени 0 и через 2 месяца при температуре окружающей среды и при 40°C.

Пример стабильностей 1	T0 99,10%
	Температура окружающей среды 2 месяца: 100,3%
	40°C: 2 месяца: 99,2%

Мониторинг стабильности в проводимых тестах показывает, что композиции в соответствии с данным изобретением являются стабильными с течением времени и при всех тестируемых температурах как с точки зрения цвета, так и по физической структуре.

Применяемое активное средство не проявляет признаков перекристаллизации и остается стабильным с течением времени и при всех температурах.

Пример 11: Высвобождение-проникновение

Способ

Исследования высвобождения-проницаемости активного агента проводят на ногте свиного копыта, используя диффузионные клетки, более конкретно Frantz (Pittrof F et al. Clin. Exp. Dermatol. 17 (suppl 1): 26-28, (1992)). Активный агент вводят в лак для ногтей в соответствии с данным изобретением.

10 мкл лака для ногтей, подлежащего тестированию, (содержащего радиоактивно-меченый активный агент) наносят на ноготь каждый день, в течение 3 последовательных

дней, на площадь поверхности, равную 1 см².

Активный агент далее анализируют в ногте, определяя обнаруженную радиоактивность, используя сцинтилляционный счетчик.

5 Данный эксперимент проводят на 6 клетках параллельно, используя ссылочный лак в качестве сравнения. Данный ссылочный лак (ссылка) не содержит агента, улучшающего проницаемость, и состоит из 55,20% этанола, 17,20% этилацетата, 5,70% бутилацетата, 1,20% глицерилтриацетата, 14,30% Eudragit R1 100, 6,40% аморолфина HCl.

Контрольные лаки содержат только один агент, улучшающий проницаемость, который представляет собой либо мочевины или молочную кислоту или этоксилиглицоль.

10 Результаты

Композиции	Ссылка	Контроль	Контроль	Контроль	Пример	Пример
		1	2	3	1	4
Этанол Этилацетат Бутилацетат	55,20	44,40	54,40	54,40	43,85	43,10
	17,20	17,00	17,00	17,00	17,00	17,00
	5,70	6,00	6,00	6,00	6,00	6,00
Глицерил-триацетат	1,20	1,20	-	-	-	-
Этоксидиглицоль Мочевина Молочная кислота		5,00	-	-	-	5,00
		-	2,50		2,50	2,50
		-	-	4,25	4,25	-
Eudragit R1 100 Gantrez ES 425	14,30	-	10,00	10,00		
	-	20,00	-	-	20,00	20,00
Аморолфин HCl	6,40	6,40	6,40	6,40	6,40	6,40
Увеличение высвобождения проницаемости	1	1	1	1	3,06	2,16

Лаки для ногтей в соответствии с изобретением делают возможным значительно увеличить проницаемость активного агента через ноготь в сравнении со ссылочным лаком для ногтей (более чем в два раза с примером 4 и более чем в три раза с примером 1), в то время как каждый из агентов, улучшающих проницаемость, протестированных отдельно (контрольные композиции) вообще не увеличивает прохождение активного агента через ноготь свиного копыта (различие в высвобождении-проницаемости не является значительным по сравнению со ссылочным лаком).

30 Данные результаты показывают в значительной степени, что мочевины и этоксилиглицоль или мочевины и кислоты, сочетания агентов, улучшающих проницаемость, в соответствии с данным изобретением, увеличивают синергичным образом прохождение активного агента через ноготь.

35

Формула изобретения

1. Раствор для нанесения в области ногтей и околоногтевого пространства, включающий смесь агентов, улучшающих проницаемость активного агента, включающую, по меньшей мере, мочевины и этоксилиглицоль, содержащую мочевины в количестве менее 15% по отношению к общей массе нелетучего компонента и этоксилиглицоль в количестве 0,01-20% по отношению к общей массе раствора.

2. Неводный раствор для нанесения в области ногтей и околоногтевого пространства, включающий смесь агентов, улучшающих проницаемость активного агента, включающую, по меньшей мере, мочевины и молочную кислоту, содержащую мочевины в количестве менее 15% по отношению к общей массе нелетучего компонента и молочную кислоту в количестве 0,01-15% по отношению к общей массе раствора.

3. Раствор по п.1, отличающийся тем, что он содержит мочевины, молочную кислоту и этоксилиглицоль.

4. Раствор по п.2, отличающийся тем, что он содержит мочевины, молочную кислоту и этоксилиглицоль.

50 5. Раствор по любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что представляет собой лак для ногтей.

6. Раствор по п.5, отличающийся тем, что он дополнительно включает:

а) по меньшей мере, один активный агент,

- b) смесь органический растворитель/соразтворитель,
- с) и, необязательно, пластификатор.

7. Раствор по п.6, отличающийся тем, что активный агент представляет собой противогрибковое средство.

5 8. Раствор по п.7, отличающийся тем, что противогрибковое средство выбирают из аморолфина или одной из его солей.

9. Применение раствора для нанесения в области ногтей и околоногтевого пространства, улучшающего проницаемость активного агента, определенного в любом из предыдущих пунктов, для получения медицинского продукта, предназначенного для
10 лечения грибковых патологий, таких как ониомикоз.

Приоритет по пунктам:

05.09.2002 по пп.1-9;

18.09.2002 по пп.1-9.

15

20

25

30

35

40

45

50