

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

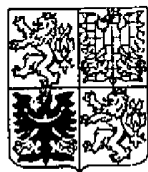
zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(21) Číslo dokumentu:

2439-98

(19)

ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **23. 01. 97**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **06.02.96**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **96/19604190**

(33) Země priority: **DE**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **11. 11. 98**
(Věstník č. 11/98)

(86) PCT číslo: **PCT/EP97/00311**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 97/28790**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.⁶:

A 61 K 9/70

A 61 K 7/04

A 61 K 7/043

(71) Přihlášovatel:

HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT,
Frankfurt am Main, DE;

(72) Původce:

Bohn Manfred, Hofheim, DE;
Kraemer Karl Theodor, Langen, DE;
Ulbricht Horst, Biebergemünd, DE;

(74) Zástupce:

Kubát Jan Ing., Přístavní 24, Praha 7,
17000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

Lak na nehty

(57) Anotace:

Lak na nehty, obsahující vasodilatačně účinnou sloučeninu a ve vodě nerozpustné filmotvorné činidlo, který je vhodný pro léčbu poruch růstu nehtu.

CZ 2439-98 A3

176 219/KB

Lak na nehty

Oblast techniky

Vynález se týká laku na nehty obsahujícího sloučeninu podporující růst nehtů a filmotvorné činidlo nerozpustné ve vodě, způsobu jeho výroby a jeho použití pro léčbu poruch růstu nehtu.

Dosavadní stav techniky

Nehtová ploténka ukončující nehet a poskytující ochranu nehtu je zrohovatělý tvrdý přídavný útvar pokožky prstů u rukou nebo u nohou, který vyrůstá z kapsovitého prohnutí pokožky na hřbetě prstu na ruce nebo na noze.

K tvorbě materiálu nehtu pro nehtovou ploténku dochází primárně v nehtové matrici, což je specializovaná tkáň, která tvoří spodní část nehtové kapsy od jejího proximálního konce až k lunule. Oblast nehtové matrice navazuje distálně na nehtové lůžko, se kterým je nehtová ploténka, která je na své spodní ploše podélně strukturovaná, pevně spojena až k hyponychiu. Výrazem hyponychium se označuje dorsální oblast pokožky uložená mezi nehtovým lůžkem a prstem.

Povrch nehtové ploténky je hladký, jeho barva v důsledku prosvítání kóriálních kapilár je světle růžová. Pouze na proximálním konci obsažená 1 až 5 mm velká půlměsícová oblast - lunula - se jeví bělavá.

Rychlost růstu nehtové ploténky, tj. její prodloužení přes volný okraj ven, je závislá na rozsahu nové tvorby nehtových buněk v nehtové matrici. Buněčný materiál tam utvořený se diferencuje na ploténkové rohovinové struktury, které jsou

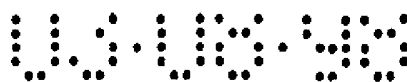
posunovány pasivně distálním směrem. Nehet roste kontinuálně během celého života. Přitom se rychlost růstu ve stáří snižuje. Průměrný týdenní přírůstek délky nehtů na prstech činí 0,5 až 1,2 mm, přičemž mohou mít vedle stáří života a pohlaví, také prokrvení, výživa, jakož i fyziologická zátěž vliv na tuto hodnotu. Tak mají nehty rychleji růst na pracovní ruce. Nehty na nohou rostou zejména u starších osob zřetelně pomaleji než nehty na prstech rukou.

Při normální rychlosti růstu nehtů asi 35-tiletého člověka činí doba, která je potřebná k tomu, aby vyrostl nový nehet na prstu ruky, asi 6 měsíců, k obnovení nehtu na prstu u nohy dojde asi za 12 měsíců.

Vedle dispozičních faktorů, které vedou k potlačení růstu nehtů, mohou růst a vzhled nehtu negativně ovlivnit četná lokální nebo celková onemocnění, jakož i působení jedů, léčiv, chemikálií a traumat.

Zcela rozhodující úlohu má růst nehtu při léčbě a nutném trvání léčby onychomykos. Pod výrazem onychomykosa se rozumí infekce nehtového lůžka vyvolané houbami, které se s přibývajícím trváním nemoci mohou rozšířit přes celý nehet včetně viditelné části nehtové ploténky.

Při distální subunguální onychomykose, což je nejčastěji pozorovaný klinický typ, napadají původci nemoci nehtový orgán tím, že si nejdříve zajistí přístup k hyponychiálním rohovinovým vrstvám. V dalším průběhu infekce je postižena také spodní strana nehtové ploténky. V pozdních stádiích dochází u nehtové ploténky ke změnám barvy a struktury, čímž se vzhled nehtu zcela mění. Keratofilní houby jako trichofyton rubrum nebo T. mentagrophytes mění nehtovou ploténku zcela charakteristickým způsobem. Vedou k viditelné změně barvy, která je v pozdním stádiu spojena s rozrušením lamelové struktury nehtové ploténky a nakonec vedou k úplnému rozruše-



ní chránicí vrstvy. S pokračující infekcí tvoří subunguální tkáňové trosky hyponychia a nehtového lůžka ideální líheň pro další mikroorganismy, což zase přispívá k dodatečné změně chemických a fyzikálních vlastností spodní strany nehtové ploténky. Nakonec se odloučí nehtová ploténka postupně od nehtového lůžka, což je spojeno pro pacienta při pohybech s velkými bolestmi. Tak mohou postižení působením hub ztratit celou nehtovou ploténku, takže zbyde již jen hyperkeratotické nehtové lůžko, které je tím vystaveno bez ochrany vnějším vlivům. Cílené pohyby jsou již vzhledem k chybějící nehtové ploténce, fungující jako opěra, sotva možné.

Rychlost šíření infekce je případ od případu různá. Závisí jednak od rychlosti růstu vniklých mikroorganismů od volného konce ve směru nehtové matrice, jednak od rychlosti růstu nehtu od nehtové matrice ve směru volného konce nehtu.

Pouze zdravý nehet je vzhledem k rychlosti svého růstu chráněn před vniknutím mikroorganismů od volného konce nehtu. Pokud však růst nehtu probíhá z důvodů stáří nebo nemoci zpomaleně, mohou se mikroorganismy při neléčení bez zábrany rozšiřovat.

Známa léčba onychomykos je v současné době léčba nemocného nehtu antimykoticky účinnými lakovými prostředky zčásti v kombinaci se systémově působícími antimykotiky. Nevýhoda tohoto způsobu léčby spočívá v tom, že až do klinického vyhojení onemocnělých nehtů, tj. až postižené oblasti nehtu odrostou a nový nehet zdravě doroste, je zapotřebí relativně dlouhé léčby. To vede k tomu, že řada pacientů nevydrží obvykle víceměsíční léčbu a že se tím léčebný úspěch nedostaví. Také představuje často používaná kombinační topicko/systémová terapie v důsledku cenové situace u systémových antimykotik značný cenový faktor.

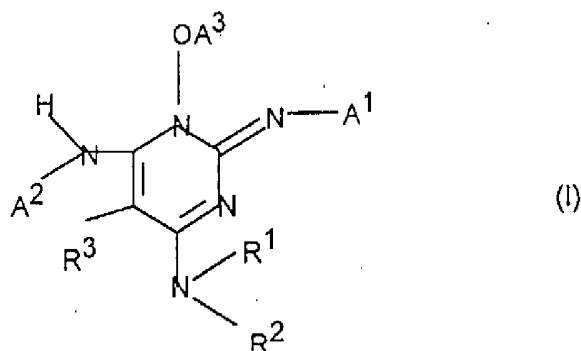
Podstata vynálezu

Bylo nyní zjištěno, že je možno urychlit růst nehtů, když se na nehet, zejména na nemocný nehet, nanese prostředek podle vynálezu. Tyto prostředky jsou vhodné nejen jako dodatečné podpůrné opatření k urychlení růstu nehtů při specifické léčbě onychomykos, nýbrž mohou být též použity pro léčbu poruch růstu nehtů různého původu.

Předmětem vynálezu je tedy lak na nehty, který obsahuje filmotvorné činidlo nerozpustné ve vodě a nejméně jednu vasodilatačně účinnou sloučeninu.

Sloučeniny, které mají vasodilatační účinek, jsou například

1. sloučeniny obecného vzorce I



příčemž R¹ a R² znamenají nezávisle na sobě

- 1) atom vodíku,
- 2) alkylovou skupinu obsahující 1 až 8 atomů uhlíku,
- 3) alkenylovou skupinu obsahující 2 až 8 atomů uhlíku,
- 4) fenylalkylovou skupinu obsahující 1 až 8 atomů uhlíku v alkylové části,
- 5) naftylalkylovou skupinu obsahující 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části,
- 6) cykloalkylovou skupinu obsahující 3 až 8 atomů uhlíku,

7) R^1 a R^2 tvoří dohromady s atomem dusíku heterocyklus ze skupiny zahrnující

7.1 aziridiny, l,

7.2 azetiny, l,

7.3 pyrrolidiny, l,

7.4 piperidiny, l,

7.5 hexahydroazepiny, l

7.6 heptamethylimino, l,

7.7 oktamethylimino, l,

7.8 morfoliny, l nebo

7.9 4-alkylpiperaziny, l obsahující 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části nebo

8) zbytek ze 7), přičemž jsou atomy uhlíku heterocyklu substituovány 1 až 3 alkylovými skupinami obsahujícími 1 až 4 atomy uhlíku,

R^3 znamená

1) atom vodíku,

2) alkylovou skupinu obsahující 1 až 8 atomů uhlíku,

3) alkenylovou skupinu obsahující 2 až 8 atomů uhlíku,

4) fenylalkylovou skupinu obsahující 1 až 8 atomů uhlíku v alkylové části,

5) naftylalkylovou skupinu obsahující 1 až 8 atomů uhlíku v alkylové části,

6) benzylovou skupinu,

7) fenylovou skupinu,

8) naftylovou skupinu,

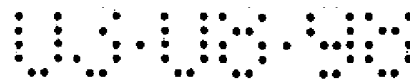
9) cykloalkylovou skupinu obsahující 3 až 8 atomů uhlíku,

10) alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, substituovanou jednou nebo vícekrát atomem halogenu a

A^1 , A^2 a A^3 znamenají nezávisle na sobě atom vodíku nebo acetylovou skupinu.

Výhodná je sloučenina obecného vzorce I, přičemž

R^1 a R^2 tvoří dohromady s atomem dusíku piperidinylový heterocyklus,



R^3 znamená atom vodíku a

A^1 , A^2 a A^3 znamenají nezávisle na sobě atom vodíku nebo acetylovou skupinu.

Zejména výhodná je sloučenina obecného vzorce I, přičemž R^1 a R^2 tvoří dohromady s atomem dusíku piperidinylový heterocyklus a

R^3 , A^1 , A^2 a A^3 znamenají atom vodíku.

2. sloučeniny jako dihydralazin, diisopropylamin nebo diazoxid,
3. antagonisté kalcia, jako Nifedipin, Nicardipin, Verapamil, Diltiazem, Nisoldipin, Nitredipin, Nivaldipin, Isradipin, Felodipin, Nimodipin, Gallopamil, Fendilin, Flunarizin, Amlodipin, Dipepdipin, Fluspirilen, Primozyd, Fantofaron, Nicergolin nebo Clycandelat,
4. inhibitory enzymu konvertujícího angiotensin, jako Quinapril, Lisinopril, Benzazepril, Captopril, Ramipril, Fosinopril, Cifazapril nebo Trandolapril,
5. methylxanthinové sloučeniny, jako pentoxifyllin, propentofyllin nebo torbafyllin,
6. sloučeniny podporující růst vlasů jako vnitřní soli 2,4-diamino-6-alkoxy-3-sulfoxypyrimidinhydroxidu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku v alkoxylovém zbytku, jak popsáno v EP 0 427 625, nebo vnitřní sůl 2,4-diamino-6-butoxy-3-sulfoxypyrimidinhydroxidu, deriváty pyrimidin-1-oxidu, jak popsáno ve WO 92 21317, nebo 2,6-diamino-4-piperidinopyridin, deriváty 2,6-diamino-1,3,5-triazinu, jak popsáno ve WO 91 19701, nebo 2,6-diamino-4-butoxy-1,3,5-triazin-1-oxid.

Výroba sloučeniny obecného vzorce I se provádí, jak popsáno v US patentu 3 461 461.

Pomocí laku na nehty podle vynálezu jako dodatečného podpůrného opatření pro urychlení růstu nehtů je možno při specifické léčbě onychomykos dobu léčení podstatně zkrátit, což přispívá kromě k optimalizaci léčebných nákladů k značnému zlepšení spolupráce pacienta. Vzhledem k dosavadním špatným zkušenostem s léčbou v důsledku nedostatečné spolupráce pacientů, pro které úspěch léčby není dostatečně rychle viditelný, je toto neobyčejně důležitá skutečnost.

Povlak laku nerozpustný ve vodě, který vznikne po vysušení lakového prostředku, má oproti hydrofilním systémům tu výhodu, že se při mytí, koupání nebo sprchování z povrchu nehtů neodstraní, tedy potom nemusí být znovu nanesen. Zabráňuje dále tomu, aby při manipulaci s vodou nebyla účinná látka, která již vnikla do nehtu, zase rozpuštěna.

Léčba distálních subunguálních onychomykós v ranném stádiu je pomocí laku na nehty možná i bez dodatečné specifické antimykotické terapie.

Použití laku na nehty podle vynálezu není výhradně omezeno na léčbu nebo na dodatečné opatření při léčbě onychomykos. Lak na nehty podle vynálezu může být použit také k léčbě poruch růstu nehtů různého jiného původu.

Obsah účinné látky v laku na nehty podle vynálezu je závislý na struktuře té které účinné látky a tím jejího uvolnění z lakového povlaku a jejím penetračním chování v nehtu.

V laku na nehty, tedy v aplikační formě obsahující rozpouštědlo, je účinná látka obvykle obsažena v množství 0,1 až 10, s výhodou 2 až 5 hmotnostních procent.

Laky na nehty podle vynálezu obsahují kromě účinné látky rozpuštěné v rozpouštědle nebo ve směsi rozpouštědel jako nutné součásti ještě jedno nebo více filmotvorných činidel, které po usušení prostředku tvoří na nehtu film nerozpustný ve vodě.

Jako filmotvorná činidla se hodí například látky na bázi dusičnanu celulosy nebo fyziologicky nezávadné polymery, jaké jsou obvyklé v kosmetice, s výhodou jako směs s dusičnanem celulosy. Jmenovat lze například polyvinylacetát a parciálně zmýdelněný polyvinylacetát, kopolymery jednak vinylacetátu a jednak akrylové kyseliny nebo krotonové kyseliny nebo alkylesteru maleinové kyseliny, ternární kopolymery jednak vinylacetátu a jednak krotové kyseliny a vinylneodekanoátu nebo krotonové kyseliny a vinylpropionátu, kopolymery methylvinyletheru a monoalkylesteru maleinové kyseliny, zejména monobutylesteru maleinové kyseliny, kopolymery vinylesteru mastné kyseliny a akrylové kyseliny nebo methakrylové kyseliny, kopolymery N-vinylpyrrolidonu, methakrylové kyseliny a alkylesteru methakrylové kyseliny, kopolymery akrylové kyseliny a methakrylové kyseliny nebo alkylesteru akrylové kyseliny nebo alkylesteru methakrylové kyseliny, zejména s obsahem kvarterních amoniových skupin, nebo polymery, kopolymery nebo směsi obsahující ethylakrylát, methylmethakrylát nebo chlorid trimethylamoniummethylmethakrylátu nebo polyvinylacetaly a polyvinylbutyraly, alkylsubstituované poly-N-vinylpyrrolidony, alkylestery kopolymerů olefinů a anhydridu maleinové kyseliny a reakční produkty kolofonia s akrylovou kyselinou. V esterech jsou obsaženy alkylové zbytky obvykle s krátkým řetězcem, které neobsahují většinou více než čtyři atomy uhlíku.

Jako fyziologicky nezávadná rozpouštědla přicházejí v úvahu látky jako v kosmetice obvyklé uhlovodíky, halogenované uhlovodíky, alkoholy, ethery, ketony a estery, zejména estery kyseliny octové s jednomocnými alkoholy, jako ethylacetát a butylacetát, popřípadě ve směsi s aromatickými uhlovodíky

jako s toluenem nebo/a s alkoholy jako s ethanolem nebo s isopropanolem.

Kombinace rozpouštědel má, jak známo, rozhodující význam pro dobu sušení, roztíratelnost a jiné důležité vlastnosti laku nebo povlaku laku. Rozpouštědlový systém sestává s výhodou z optimální směsi nízkovroucích rozpouštědel (=s teplotou varu 100 °C) a středněvroucích rozpouštědel (=s teplotou varu do 150 °C), popřípadě s malým podílem vysokovroucích rozpouštědel (=s teplotou varu do 200 °C).

Laky na nehty podle vynálezu mohou dále obsahovat přísady používané v kosmetice, jako změkčovadla na bázi ftalátu, glyceryltriacetátu nebo kafru, barviva nebo barevné pigmenty, prostředky k dodání perleťového lesku, prostředky pro zpomalení sedimentace, sulfonamidové pryskyřice, silikáty, vonné látky, smáčedla jako dioktylsulfosukcinát sodný, deriváty lanolinu, ochranné prostředky proti světlu jako 2-hydroxy-4-methoxybenzofenon, antibakteriálně působící substance a látky s keratolytickým nebo/a keratoplastickým účinkem jako siřičitan amonný, estery a soli thioglykolové kyseliny, močovinu, allantoin, enzymy a salicylovou kyselinu.

Zbarvené nebo pigmentované laky na nehty podle vynálezu mají například tu výhodu, že může být prostředek podle vynálezu přizpůsoben vnímání pacienta pro krásu a současně existující změny nehtů nejsou pro třetí osoby viditelné.

Způsob výroby laku na nehty podle vynálezu spočívá v tom, že se filmotvorné činidlo nerozpustné ve vodě smíchá v rozpuštěné formě s účinnou látkou nebo účinnými látkami a prostředek se, pokud je to zapotřebí, dále zpracuje.

Vynález se týká dále laku na nehty, který obsahuje

1. filmotvorné činidlo nerozpustné ve vodě,
2. vasodilatační sloučeninu a

3. topicky působící antimykotikum.

Topicky účinná antimykotika jsou hydroxypyridony, jako Ciclopirox, Piroctone nebo Rilopirox, deriváty morfolinu, jako Amorofine, azoly, jako Bifonazol, Clotrimazol, Econazol, Miconazol, Oxiconazol, Croconazol, Fenticonazol, Tioconazol, Ketoconazol nebo Isoconazol, nebo allylové sloučeniny, jako Terbinafin nebo Naftifin, jakož i Griseofulvin, Tolciclate, Tolnaftat a Butenafin.

Jako vhodné hydroxypyridony je možno dále jmenovat:

1-hydroxy-4-methyl-6-n-hexyl-6-isoheptyl-, -6-n-heptyl- nebo -6-isoheptyl-2-pyridon, 1-hydroxy-4-methyl-6-oktyl- nebo -6-iso-oktyl-2-pyridon, zejména 1-hydroxy-4-methyl-6-(2,4,4-trimethylpentyl)-2-pyridon, 1-hydroxy-4-methyl-6-cyklohexyl-2-pyridon, 1-hydroxy-4-methyl-6-cyklohexylmethyl- nebo 6-cyklohexylethyl-2-pyridon, přičemž cyklohexylová skupina může obsahovat vždy také methylový zbytek, 1-hydroxy-4-methyl-6-(2-bicyklo(2,2,1)heptyl)-2-pyridon, 1-hydroxy-3,4-dimethyl-6-benzyl- nebo -6-dimethylbenzyl-2-pyridon a 1-hydroxy-4-methyl-6-(beta-fenylethyl)-2-pyridon.

Obsah ve vodě nerozpustných filmotvorných činidel, vasodilatační sloučeniny, rozpouštědel a dalších pomocných látek odpovídá obsahu shora uvedeného laku na nehty bez antimykotika.

Obsah topicky účinných antimykotik v laku na nehty podle vynálezu závisí od struktury daného antimykotika a od jeho uvolňování z lakového filmu, jeho penetračních vlastností v nehtu a jeho antimikrobiálních vlastností.

V laku na nehty podle vynálezu, v aplikační formě obsahující rozpouštědla, je topicky účinné antimykotikum obvykle obsaženo v množství 0,5 až 20, s výhodou 2 až 15 hmotnostních procent. Minimální obsah v medicínských lacích na nehty pro

léčbu mykós činí 4 % hmotnostní, laky na nehty používané k profylaxi obsahují méně než 4 a minimálně 1 % hmotnostní antimykotika. Vždy vztaženo na množství netěkavých součástí, to znamená součet filmotvorných činidel, vasodilatační sloučeniny, popřípadě přítomných pigmentů, změkčovadel a jiných netěkavých přísad, jakož i topicky účinného antimykotika, je v lacích na nehty podle vynálezu antimykotikum obsaženo celkem v množství 2 až 80, s výhodou 10 až 60 a zejména 20 až 40 % hmotnostních.

Vynález se dále týká použití lakového prostředku podle vynálezu k výrobě léčiva pro léčbu poruch růstu nehtu.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

Prostředek podle vynálezu má následující složení:

6-amino-4-piperidino-1,2-dihydro-1-hydroxy-2- -iminopyridin	2,5 %
ethylakrylát-methylmethakrylát-chlorid trimethylamo- niumethylmethakrylátu v molárním poměru 1:2:0,2 (viz Ueberzogene Arzneiformen, autoři Bauer, Lehmann, Osterwald a Rothgang, strany 239 až 242, Wiss. Verlagsgesellschaft mbH., Stuttgart, 1988, EUDRAGIT [®] RL 100)	7,0 %
ethanol	75,0 %
ethylacetát	10,5 %
butylacetát	5,0 %

Procentuální údaje množství jsou vztaženy na hmotnost. Lak na nehty se připravuje rozpouštěním různých komponent v rozpouštědlech.

Působení prostředků podle vynálezu se dokazuje testy na permeaci na kravských rohovinových ploténkách a v léčebných pokusech na dobrovolnících. Test na permeaci na kravských rohovinových ploténkách umožňuje přezkoumat uvolňování účinné látky z určitého prostředku a na to navazující permeaci keratinovým materiálem.

Jako kontrolní příklad se rozpustí

6-amino-4-piperidino-1,2-dihydro-1-hydroxy-2-iminopyridin	2,5 %
v ethanolu 96%	97,5 %.

A) Test na permeaci na kravských rohovinových ploténkách

Měření permeace účinné látky se provede pomocí časově rozložené Fourierově transformační infračervené spektroskopie (viz Th. M. Bayer a spol., J.Invest.Dermatol. 105: 291-295, 1995) ATR-Technik.

Na vrchní stranu kravské rohovinové ploténky o tloušťce 0,5 mm se nanese 100 μ l zkoušeného prostředku (prostředek podle vynálezu nebo kontrolní příklad). Kravská rohovinová ploténka se upevní svou spodní stranou na horní straně křemíkového krystalu. Po proniknutí účinné látky kravskou rohovinovou ploténkou se ovlivní Fourierovo transformační infračervené spektrum substance v závislosti na dané koncentraci účinné látky, takže srovnávacími měřeními se zkoušeným prostředkem, který se nanese přímo na měřicí krystal, jsou možné kvantitativní výpovědi o permeaci účinné látky v závislosti na čase.

Pokusy ukazují, že se lakový prostředek na nehty podle vynálezu vyznačuje více než desetinásobnou rychlostí permeace účinné látky keratinovým materiálem ve srovnání s kontrolním příkladem. To je překvapující zjištění, protože nebylo možno předvídat, že účinná látka je ze systému pevných látek nerozpustných ve vodě, který vznikne po vysušení lakového pro-

středku, lépe biologicky dostupná nežli z ethanolického roz-
toku.

B) Zkouška na účinnost

Schopnost lakového prostředku na nehty podle vynálezu podporovat růst nehtů byla přezkoušena na 2 lidech. Jako pří-
mé srovnání růstu sloužily neošetřené nehty na rukou a nehty
na nohou vždy jiné ruky nebo jiné nohy. Aby se speciálně
u rukou prozkoumala nebo vyloučila falešná interpretace
vzhledem k možnému rychlejšímu růstu nehtů na pracovní ruce
v důsledku tam převažujícího lepšího prokrvení nehtového or-
gánu, ošetřují se u testující osoby zkoušeným prostředkem
nehty na prstech nepracující ruky. Proto se u testující osoby
ošetřují zkoušenou substancí nehty pravé pracovní ruky a neh-
ty levé nohy, zatímco nanášení u jiné testující osoby probíhá
zrcadlově.

Za účelem stanovení rychlosti růstu se zjistí délka
všech nehtů přesným posuvným měřítkem, přičemž výchozí bod
měření je zenit lunuly, protože tento bod představuje fixní
bod. Jako distální ohraničení se zvolí okraj nehtu.

Výsledky:

(Zvýšení růstu délky ošetřeného oproti neošetřenému nehtu,
doba ošetření 4 týdny jednou týdně)

nehty na prstech	
ošetření pracovní ruky	+ 45,3 %
ošetření nepracovní ruky	+ 18,6 %
nehty na nohou	
ošetření levé nohy	+ 27,6 %
ošetření pravé nohy	+ 23,9 %

Dodatečně ke zvýšení růstu délky se zjišťuje zvýšení
růstu plochy nehtů pomocí průhledné milimetrové folie.

03.08.95

Výsledky:

(zvýšení růstu plochy ošetřeného oproti neošetřenému nehtu,
doba ošetřování 4 týdny jednou týdně)

nehty na rukou	
ošetření pracovní ruky	+ 53,3 %
ošetření nepracovní ruky	+ 45,7 %
nehty na nohou	
ošetření levé nohy	+ 110,8 %
ošetření pravé nohy	+ 177,5 %

Příklad 3

Prostředek podle vynálezu má následující složení:

6-amino-4-piperidino-1,2-dihydro-1-hydroxy-2-imino-pyrimidin	2,0 %
4-(3-(p-(1,1-dimethylpropyl)fenyl)-2-methylpropyl)-2,6-dimethylmorfolinhydrochlorid	5,0 %
EUDRAGIT [®] RL 100	10,0 %
ethanol 96%	73,0 %
ethylacetát	10,0 %

Příklad 4

Prostředek podle vynálezu má následující složení:

4-amino-4-piperidino-1,2-dihydro-1-hydroxy-2-iminopyrimidin	2,5 %
1-hydroxy-4-methyl-6-cyklohexyl-2-pyridon	8,0 %
50%-ní roztok kopolymeru methylvinyletheru a monobutylesteru maleinové kyseliny v isopropanolu	35,0 %
ethanol 96%	44,5 %
ethylacetát	10,0 %

Příklad 5

Prostředek podle vynálezu má následující složení:

hydrochlorid 5-((3,4-dimethyloxyfenethyl)methyl-amino)-2-(3,4-dimethyloxyfenyl)-2-isopropylvaleronitrilu (Verapamilhydrochlorid)	2,0 %
1-(2,4-dichlor-beta-(2,4-dichlorbenzyloxy)fenethyl)imidazol (Miconazol)	2,0 %
polyvinylbutyral	3,8 %
nitrát celulosy	3,1 %
dibutylftalát	0,6 %
ethylacetát	10,0 %
ethanol 96%	78,5 %

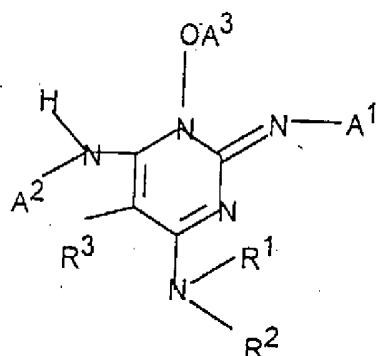
Příklad 6

Prostředek podle vynálezu má následující složení:

inhibitor enzymu konvertujícího angiotensin v kombinaci s allylantimyketikem (2S,3aS,6aS)-1-((S)-N-((S)-1-ethoxykarbonyl-3-fenylpropyl)alanyl)ok-tahydrocyklopenta(b)pyrrol-2-karboxylová kyselina (Ramipril)	2,0 %
(E)-N-(6,6-dimethyl-2-hepten-4-ynyl)-N-methyl-1-neftylmethyamin (Terbinafin)	0,5 %
methakrylová kyselina-ethylakrylát-1:1-kopolymer	5,5 %
ethanol 96%	71,0 %
ethylacetát	20,0 %

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Lak na nehty, v y z n a, č u j í c í s e t í m ,
že obsahuje filmotvorné činidlo nerozpustné ve vodě a vasodilatačně účinnou sloučeninu obecného vzorce I



(I)

příčemž R¹ a R² znamenají nezávisle na sobě

- 1) atom vodíku,
- 2) alkylovou skupinu obsahující 1 až 8 atomů uhlíku,
- 3) alkenylovou skupinu obsahující 2 až 8 atomů uhlíku,
- 4) fenylalkylovou skupinu obsahující 1 až 8 atomů uhlíku v alkylové části,
- 5) naftylalkylovou skupinu obsahující 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části,
- 6) cykloalkylovou skupinu obsahující 3 až 8 atomů uhlíku,
- 7) R¹ a R² tvoří dohromady s atomem dusíku heterocyklus ze skupiny zahrnující
 - 7.1 aziridinyl,
 - 7.2 azetinylnyl,
 - 7.3 pyrrolidinyl,
 - 7.4 piperidinyl,
 - 7.5 hexahydroazepinyl,
 - 7.6 heptamethylimino,
 - 7.7 oktamethylimino,

7.8 morfolinyl nebo

7.9 4-alkylpiperazinyl obsahující 1 až 4 atomy uhlíku
v alkylové části nebo

8) zbytek ze 7), přičemž jsou atomy uhlíku z heterocyklu
substituovány 1 až 3 alkylovými skupinami obsahující-
mi 1 až 4 atomy uhlíku,

R³ znamená

- 1) atom vodíku,
- 2) alkylovou skupinu obsahující 1 až 8 atomů uhlíku,
- 3) alkenylovou skupinu obsahující 2 až 8 atomů uhlíku,
- 4) fenylalkylovou skupinu obsahující 1 až 8 atomů uhlíku
v alkylové části,
- 5) naftylalkylovou skupinu obsahující 1 až 8 atomů uhlí-
ku v alkylové části,
- 6) benzylovou skupinu,
- 7) fenylovou skupinu,
- 8) naftylovou skupinu,
- 9) cykloalkylovou skupinu obsahující 3 až 8 atomů uhlí-
ku,
- 10) alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku,
substituovanou jednou nebo vícekrát atomem halogenu a

A¹, A² a A³ znamenají nezávisle na sobě

atom vodíku nebo acetylovou skupinu, nebo

dihydralazin, diisopropylamin, diazoxid, Nifédipin, Ni-
cardipin, Diltiazem, Nisoldipin, Nitrendipin, Nivaldi-
pin, Isradipin, Felodipin, Nimodipin, Gallopamil, Fendi-
lin, Flunarizin, Amlodipin, Diperdipin, Fluspirilen,
Primožid, Fantofaron, Nicergolin, Cyclandelat, Quinap-
ril, Lisinopril, Benzazepril, Captopril, Ramipril, Fosi-
nopril, Cifazapril, Trandolapril, Pentoxifyllin, Propen-
tofyllin, Torbafyllin, vnitřní sůl 2,4-diamino-6-buto-
xy-3-sulfoxypyrimidinhydroxid, 2,6-diamino-4-piperidi-
nopyridin, 2,6-diamino-4-butoxy-1,3,5-triazin-1-oxid ne-
bo jejich směs.

2. Lak na nehty podle nároku 1, v y z n a ě u j í c í

s e t í m , že obsahuje vasodilatačně účinnou sloučeninu 6-amino-4-piperidino-1,2-dihydro-1-hydroxy-2-iminopyrimidin.

3. Lak na nehty podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m , že obsahuje kopolymer ethylakrylátu, methylmethakrylátu a chloridu trimethylamoniummethylmethakrylátu, kopolymer methylvinyletheru a monobutylesteru maleinové kyseliny, polymer polyvinylbutyralu a nitrátu celulosy nebo kopolymer methakrylové kyseliny a ethylakrylátu.

4. Lak na nehty podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m , že obsahuje vasodilatačně účinnou sloučeninu v množství od 0,1 do 10 procent hmotnostních, s výhodou 2 až 5 procent hmotnostních.

5. Lak na nehty podle nároků 1 až 4, v y z n a č u j í c í s e t í m , že obsahuje dále topicky účinné antitykotikum.

6. Lak na nehty podle nároku 5, v y z n a č u j í c í s e t í m , že obsahuje jako topicky účinné antitykotikum hydroxypiridon, jako Ciclopirox, Piroctone nebo Rilopirox, deriváty morfolinu, jako Amorofine, azol, jako Bifonazol, Clotrimazol, Econazol, Miconazol, Oxiconazol, Croconazol, Fenticonazol, Tioconazol, Ketoconazol nebo Isoconazol, nebo allylovou sloučeninu jako Terbinafin nebo Naftifin, Griseofulvin, Tolciclate, Tolnaftat nebo Butenafin.

7. Lak na nehty podle nároků 5 nebo 6, v y z n a č u j í c í s e t í m , že obsahuje topicky účinné antitykotikum v množství od 0,5 do 20 procent hmotnostních, s výhodou od 2 do 5 procent hmotnostních.

8. Způsob výroby laku na nehty podle nároků 1 až 8, v y z n a č u j í c í s e t í m , že filmotvorné činidlo nerozpustné ve vodě se smísí v rozpuštěné formě s vasodilatačně

účinnou sloučeninou a popřípadě se přidá topicky účinné anti-mykotikum a další přísady.

9. Použití laku na nehty podle nároků 1 až 7 obsahujícího jako vasodilatačně účinnou sloučeninu Verapamil k výrobě léčiva pro léčbu poruch růstu nehtu.

Zastupuje