



(12) PATENTSKRIFT

Patent- og
Varemærkestyrelsen

(51) Int.Cl.: A 61 K 31/435 A 61 K 7/043

(21) Patentansøgning nr: PA 1986 06136

(22) Indleveringsdag: 1986-12-18

(24) Løbedag: 1986-12-18

(41) Alm. tilgængelig: 1987-06-20

(45) Patentets meddelelse bkg. den: 2004-06-01

(30) Prioritet: 1985-12-19 DE 3544983

(73) Patenthaver: **Aventis Pharma Deutschland GmbH, Brüningstrasse 50, D-65926 Frankfurt am Main, Tyskland**

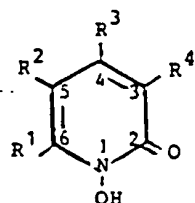
(72) Opfinder: **Manfred Bohn, Schweriner Weg 10, D-W-6238 Hofheim am Taunus, Tyskland**
Walter Dittmar, Uhlandstrasse 10, D-6238 Hofheim am Taunus, Tyskland
Eberhard Futterer, Im Stueckes 50, D-W-6233 Kelkheim (Taunus), Tyskland
Karl Kraemer, Im Buchenhain 37, D-W-6070 Langen, Tyskland
Heinz Georg Peil, Homburger Strasse 52, D-W-6350 Bad Nauheim, Tyskland

(74) Fuldmægtig: **Budde, Schou & Ostenfeld A/S, Vester Søgade 10, 1601 København V, Danmark**

(54) Benævnelse: **Antimykotisk virksom neglelak og fremgangsmåde til dens fremstilling**

(57) Sammendrag:

Neglelak med et indhold af en vandopløselig
filmdanner og en antimykotisk virksom forbindelse med den
almene formel



(I)

hvor R^1 er en "mættet" carbonhydridgruppe med 6-9 carbonatomer, en af grupperne R^2 og R^4 er et hydrogenatom, og den anden er hydrogen, methyl eller ethyl, og R^3 er en alkylgruppe med 1 eller 2 carbonatomer, idet disse aktive forbindelser kan være til stede både i fri form og i form af deres salte.

0

Svampesygdomme i negle (onychomykoser) er vanskelige sygdomsformer, som hidtil ikke har kunnet behandles tilfredsstillende. Ved begrebet onychomykoser er sammenfattet forskellige typer neglemykoser, af hvilke de mykoser, der er forårsaget af dermatophyter, er de vanskeligste at behandle, medens de af gærsvampe forårsagede neglemykoser hidtil med godt resultat har kunnet blive behandlet terapeutisk.

10

Lumskheden ved de af dermatophyter betingede onychomykoser består også i, at de i høj grad bidrager til udbredelsen af infektiøse svampe. Til behandling heraf har man hidtil, ganske vist uden afgørende resultat, slået ind på forskellige veje.

15

En behandlingsmetode, den systemiske, består i, at man oralt indgiver svampeinhiberende midler. Dette kræver en langtidsbehandling, som erfaringsmæssigt kan føre til intoksikationer.

20

En anden metode består i, at man fjerner neglene kirurgisk eller ved påvirkning af kemikalier i håbet om, at sunde, ikke-angrebne negle vokser ud igen. Denne metode er i sagens natur meget aggressiv og giver desuden ikke nogen garanti for, at neglene vokser ud igen i naturlig form; tværtimod er de nye negle ofte skæmmet.

25

En tredje, men skånsom metode, består i, at man behandler neglene lokalt med specifikke, antimykotisk virksomme stoffer. Her har man forsøgt de mest forskellige artede behandlingsmetoder. Således har man i en kombineret behandling først behandlet neglene med opløsninger af de antimykotisk virksomme forbindelser og derpå anlagt cremeforbindinger. Også denne behandlingsmetode er ifølge sagens natur meget ubehagelig og psykisk belastende for patienterne. For det første er behandlingen af neglene med opløsninger nødvendig flere gange om dagen. For det andet skal neglene forsynes med forbindelser hver nat. Desuden er det nødvendigt til stadighed at fjerne de syge negle af, hvilket er både besværligt og også bidrager til udbredelse af smitekilden. Alt dette medfører,

35

0

at behandlingen, der sædvanligvis strækker sig over mange måneder, ofte ikke overholdes af patienterne, de bliver deprimerede og skødesløse, og dermed udebliver resultatet af terapien. Behandlingsresultatet hæmmes desuden ved denne metode, ved at opløsningerne og cremerne sædvanligvis er blandbare med vand hhv. hydrofile og derfor fjernes fra negleoverfladen ved vask, kar- og brusebad eller kan opløses fra neglen og altså derfor på ny skal påføres neglen.

5

10

Man har derfor sat store forhåbninger til en helt anden metode, nemlig til behandlingen med en neglelak, som indeholder det antimykotisk virksomme stof sulbentin, en thiadiazinforbindelse. Selv om denne metode allerede har været praktiseret i ca. 20 år, har den ikke funket nogen almen indpas i terapien, idet praktisk taget kun lettere neglemykoser kan bekæmpes med disse neglelakker. Et tilfredsstillende resultat udebliver med dette præparat formentligt også på grund af utilstrækkelig biotilgængelighed af den aktive forbindelse fra det efter tørring af lakken tilstedeværende faststofs-system.

15

20

Derfor har man nu som før behandlet mange tilfælde, især de alvorligere, ifølge de ovenfor beskrevne kirurgiske eller kemiske metoder hhv. med den kombinerede opløsnings- og cremeterapi.

25

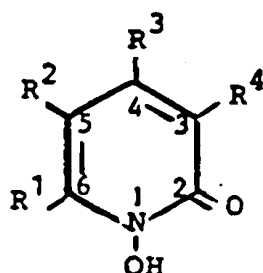
Man har nu fundet frem til, at man med afgørende resultat kan behandle neglemykoser hhv. forhindre angreb heraf, når man påfører den her omhandlede neglelak på neglene, især på de syge negle.

30

Genstand for den foreliggende opfindelse er en neglelak imod neglemykoser med et indhold af en vandopløselig filmdanner og en antimykotisk virksom forbindelse, hvilken neglelak er ejendommelig ved, at den antimykotisk virksomme forbindelse er 1-hydroxy-2-pyridon med den almene formel I

35

3



(I)

5 hvori R^1 er en carbonhydridgruppe, som indeholder 6-9 carbonatomer, og som er fri for olefiniske og acetyleniske
 10 bindinger, en af grupperne R^2 og R^4 er et hydrogenatom, og den anden er hydrogen, methyl eller ethyl, og R^3 er en alkylgruppe med 1 eller 2 carbonatomer, idet disse aktive forbindelser kan være til stede både i fri form og i form af deres salte, hvorhos indholdet af forbindelsen (I) fortrinsvis er
 15 tilstrækkelig til at dræbe neglemycose-forårsagende Dermatophyter.

Med den her omhandlede neglelak kan man ved behandlingen af neglemykoser opnå en gennemgribende helbredelse, idet neglen sædvanligvis vokser ud igen uden
 20 at blive deform. I betragtning af de hidtidige dårlige terapierfaringer er dette et overordentligt vigtigt resultat.

Den her omhandlede neglelak egner sig også til profylaktisk anvendelse over for neglemykoser, idet et
 25 tilstrækkeligt stort depot af aktiv forbindelse opnås i neglen, således at der i tilfælde af en svampekontaminering ikke fremkaldes nogen svampesygdom i neglene.

Indholdet af aktiv forbindelse i den her omhandlede neglelak er afhængigt af strukturen af hver af
 30 de aktive forbindelser og dermed af dennes frigivelse fra lakfilmen, af dens gennemtrængningsforhold i neglen og dens antimikrobielle egenskaber.

I den her omhandlede neglelak, dvs. i den opløsningsmiddelholdige anvendelsesform, er den aktive forbindelse almindeligvis indeholdt i en mængde på 0,5 til
 35 20, fortrinsvis 2 til 15, vægt%. Det mindste indhold af aktiv forbindelse i medicinske neglelakker, dvs. i de lakker, der anvendes til behandling, andrager for det

0

meste 4 vægt%; de neglelakker, der anvendes til profylakse, indeholder for det meste mindre end 4 og hensigtsmæssigt mindst 1 vægt% aktiv forbindelse. Til enhver tid beregnet på mængden af ikke-flygtige bestanddele, dvs. summen af

5 filmdannere, af eventuelt tilstedeværende pigmenter, blødgørende midler og andre ikke-flygtige tilsætninger samt aktive forbindelser, er den aktive forbindelse almindeligvis indeholdt i de her omhandlede neglelakker i en mængde på 2-80, fortrinsvis 10-60, og især 20-40, vægt%.

10

I formlen I er carbonhydridgruppen R^1 en alkyl- eller cyclohexylgruppe, som også kan være bundet over en methylen- eller ethylengruppe til pyridonringen eller kan indeholde en endomethylengruppe. R^1 kan også være eller indeholde en aromatisk gruppe, som imidlertid fortrinsvis er

15 bundet via mindst et aliphatisk C-atom til pyridongruppen.

15

Som egnede aktive forbindelser skal f.eks. nævnes 1-hydroxy-4-methyl-6-n-hexyl-, -6-iso-hexyl-, -6-n-heptyl- eller -6-isoheptyl-2-pyridon, 1-hydroxy-4-methyl-6-octyl- eller -6-isooctyl-2-pyridon, især som

20 1-hydroxy-4-methyl-6-(2,4,4-trimethylpentyl)-2-pyridon, 1-hydroxy-4-methyl-6-cyclohexyl-2-pyridon, 1-hydroxy-4-methyl-6-cyclohexylmethyl- eller -6-cyclohexylethyl-2-pyridon, idet cyclohexylgruppen hver gang yderligere kan bære en methylgruppe, 1-hydroxy-4-methyl-

25 6-(2-bicyclo-[2,2,1]-heptyl)-2-pyridon, 1-hydroxy-3,4-dimethyl-6-benzyl- eller -6-dimethylbenzyl-2-pyridon og 1-hydroxy-4-methyl-6-(β -phenyl-ethyl)-2-pyridon.

25

De her omhandlede neglelakker indeholder foruden den i et opløsningsmiddel eller opløsningsmiddelblanding opløste aktive forbindelse som nødvendige bestanddele også en eller flere filmdannere, som efter tørring af præparatet danner en vanduoopløselig film på neglen.

30

Som filmdannere egner sig f.eks. forbindelser på basis af cellulosenitrat eller fysiologisk acceptable polymerisater, som de f.eks. er gængse i kosmetiske præparater, fortrinsvis som blanding med cellulosenitrat. F.eks. skal nævnes polyvinylacetat og delvist forsæbet

35

0

polyvinylacetat, copolymerisater af vinylacetat på den ene side og acrylsyre eller crotonsyre eller maleinsyre-monoalkylestre på den anden side, ternære copolymerisater af vinylacetat på den ene side og crotonsyre og vinylneodecanoat, eller crotonsyre og vinylpropionat på den anden side, copolymerisater af methylvinylethre og maleinsyremonoalkylestre, især som maleinsyremonobutylester, copolymerisater af fedtsyrevinylestre og acrylsyre eller methacrylsyre, copolymerisater af N-vinylpyrrolidon, methacrylsyre og methacrylsyrealkylestre, copolymerisater af acrylsyre og methacrylsyre eller acrylsyrealkylestre eller methacrylsyrealkylestre, polyvinylacetaler og polyvinylbutyraler, alkylsubstituerede poly-N-vinylpyrrolidoner, alkylestre af copolymerisater af olefiner og maleinsyreanhydrid og omsætningsprodukter af kolophonium med acrylsyre. I estrene er alkylgrupperne sædvanligvis kortkædede og har for det meste ikke mere end 4 C-atomer.

20

I betragtning som fysiologisk acceptable opløsningsmidler kommer stoffer, f.eks. i kosmetiske præparater gængse carbonhydrider, halogenerede carbonhydrider, alkoholer, ethre, ketoner og estre, især eddikesyreestre af monovalente alkoholer, såsom ethyl- og butylacetat, eventuelt i blanding med aromatiske carbonhydrider, såsom toluen, og/eller alkoholer, såsom ethanol eller isopropanol.

25

Kombinationen af opløsningsmidler er som bekendt af afgørende betydning for tørretiden, udstrykningsevnen og andre vigtige egenskaber for lakken hhv. lakfilmen. Opløsningsmiddelsystemet består fortrinsvis af en optimal blanding af lavtkogende midler (=opløsningsmiddel med et kogepunkt indtil 100°C) og midler med et middelkogepunkt (=opløsningsmidler med et kogepunkt indtil 150°C), eventuelt med en lille andel af højt kogende midler (=opløsningsmidler med et kogepunkt indtil 200°C).

30

De her omhandlede neglelakker kan desuden indeholde i kosmetiske præparater anvendelige tilsætninger, f.eks. blødgørende midler på phthalat- eller campherbasis, farve-

35

0

stoffer hhv. farvepigmenter, perleglansmidler, sedimentationsforhalende midler, sulfonamidharpikser, silicater, duftstoffer, fugtemidler, f.eks. natriumdioctylsulfosuccinat, lanolinderivater, lysbeskyttende midler, f.eks. 2-hydroxy-4-methoxybenzophenon, antibakterielt virksomme stoffer og stoffer med keratolytisk og/eller keratoplastisk virkning, f.eks. ammoniumsulfid, estre og salte af thioglycolsyre, urinstof, allantoin, enzymer og salicylsyre.

5

10

Farvede hhv. pigmenterede neglelakker har f.eks. den fordel, at det her omhandlede præparat kan tilpasses patientens forfængelighed.

15

Fremstillingen af neglelakken sker på sædvanlig måde ved sammenblanding af de enkelte komponenter og en - såfremt nødvendig - videreforarbejdning, der er tilpasset det foreliggende præparat.

20

25

De her omhandlede neglelakker adskiller sig også principielt fra de fra EP-PS nr. 55 397 kendte antimykotiske midler, der som aktive forbindelser indeholder azolderivater, især imidazol- og triazolderivater. Disse antimykotiske midler skal påføres som vandopløselig film, udvise en depotvirkning og muliggøre en korttidsbehandling. De skal også være egnede til behandling af neglemykoser og anvendes både i opløsninger og sprøjtevæsker, som efter tørring danner en vandopløselig film. Anvendelsen af sådanne vandopløselige bindemidler bevirker ifølge sagens natur, at det påførte midler fjernes mere eller mindre efter hver vask.

30

35

Anvendelsen af vandopløselige, filmdannende polymere ifølge den foreliggende opfindelse står i skarp modsætning til angivelserne i EP-PS nr. 55.397, hvorefter, når man i stedet for de deri beskrevne formuleringer med vandopløselige polymere anvender vandopløselige polymere, f.eks. "methacrylater", mykosen forværres. Ved hjælp af de her omhandlede neglelakker, som efter tørring indeholder vandopløseliggørende filmdannende polymere, kan neglemykosen derimod behandles med godt resultat.

0

De øvre hornlag har som bekendt bl.a. den biologiske opgave at afværge indtrængende fremmedstoffer. De her omhandlede præparater adskiller sig også, ganske vist principielt, fra de hidtil til neglebe-

5 handling anbefalede præparater derved, at de indeholder sådanne aktive forbindelser, som i betydelig målestok trænger igennem fra de øvre hornlag og således i dybden udøver en langvarig virkning. Horngennemtrængen i aktiv koncentration er derefter en ejendommelighed ved de

10 ifølge den foreliggende opfindelse anvendte pyridonforbindelser, som adskiller sig fra den antimykotiske egenskab, og som for første gang tillader at behandle neglemykoser på en let og effektiv måde.

Virkningen af de ifølge den foreliggende opfindelse anvendte forbindelser påvises i gennemtrængningsforsøg på excideret, forhornet hud og i kliniske

15 behandlingsforsøg på patienter med onychomykoser. Forsøgsmetoden på gennemtrængningsevnen på excideret hud fra svin gør det muligt at undersøge forbindelser for deres gennemtrængningsevne i aktiv koncentration over

20 for væv, som er forhornet.

Den foreliggende opfindelse illustreres nærmere ved hjælp af følgende eksempler. De procentvise mængdeangivelser er beregnet på vægten. T betyder vægtdele.

25

Eksempel 1 - 8 - Undersøgelse af aktiviteten

I forsøgene angående gennemtrængningsevnen behandler man først overfladen af afskårne hudstykker med 0,3% opløsninger af forbindelserne 1 - 8 og ligeledes med 3 lig-

30 nende ikke omhandlede forbindelser, hver især opløst i en blanding af 1 ml dimethylsulfoxid og 9 ml isopropanol, ved stuetemperatur, og efter 2 timer vasker man igen af. Derefter lægges det dybeste område af hornlaget frit,

35 idet overfladelagene fjernes ved hjælp af 10 på hinanden følgende klæbestrimmelafrivninger. De nu fritliggende dybe hornlag inokuleres med virulente fremkaldere af

0

neglemykoser (dermatophyter). Ved hjælp af graden af den fundne vækstinhibering bestemmes graden af gennemtrængningsevnen.

5

I tabel I er anført resultaterne af disse forsøg sammenlignet med aktiviteten af pyridon-forbindelserne over for den højvirulente hudsvamp *Trichophyton mentagrophytes* 109(100/25) i in-vitro-seriefortyndingsforsøg og i marsvin-trichophytis-modellen.

10

Selv om forbindelserne 1 - 8 ved undersøgelse af den antimycetiske virkning i seriefortyndingsforsøg og af den antimykotiske virkning i marsvin-trichophytie-modellen på overfladehornlag udviser samme resultater som sammenligningsforbindelserne 1 - 3, viser det sig ud fra vækstinhiberingen i det dybeste område af hornlaget fra svinehuden, at forbindelserne 1 - 8 udviser en væsentligt bedre gennemtrængningsevne end sammenligningsforbindelserne 1 - 3.

15

Eksempel 9 og 10 - Aktivitetsundersøgelse med neglelakker

20

I yderligere forsøg behandles den væsentligt kraftigere forhornede menneskelige hud ifølge den ovenfor beskrevne undersøgelsesmetode med 3% 's neglelakker med forbindelserne 9 og 10 og ligeledes med en lignende ikke omhandlet forbindelse 4 sammenlignet med den allerede tidligere nævnte sulbentinholdige neglelak 1 hhv. 2 timer ved stuetemperatur.

25

Lakgrundlaget ifølge eksempel 9 og 10 hhv. ifølge sammenligningseksemplerne 4 og 5 fremstilles ved blanding af følgende bestanddele:

30

Isopropylalkohol	34,4%
Ethylacetat	34,5%
2-Hydroxy-4-methoxybenzophenon	0,1%
Natriumdioctylsulfosuccinat	1,0%
50% 's opløsning af et copolymerisat af methylvinylether og maleinsyremonobutylester i isopropylalkohol	30,0%

35

0

De i tabel II anførte resultater af forsøgene med lakpræparater på den menneskelige hud er i god overensstemmelse med resultaterne af de med opløsningerne af aktiv forbindelse på svinehud gennemførte undersøgelser.

5

Medens de lakker, der indeholder forbindelserne 9 og 10 næsten fuldstændigt eller fuldstændigt hæmmer væksten af Trichophyton mentagrophytes i det dybe hornlag på den menneskelige hud, udviser de lakker, der indeholder sammenligningsforbindelse 4 - ligesom den sulbentinholdige lak - kun en utilstrækkelig inhiberende virkning.

10

Eksempel 11 - 14

Nogle forbindelser ifølge den foreliggende opfindelse forarbejdes som følger til neglelakker (eksempel 11 - 13 farveløs, eksempel 14 pigmenteret). De farveløse neglelakker fremstilles ved opløsning af de forskellige komponenter i opløsningsmidlerne.

15

20	11.	Isopropylalkohol	57,5%
		Ethylacetat	33,0%
		Polyvinylbutyral	3,8%
		Cellulosenitrat	3,1%
		Dibutylphthalat	0,6%
25		1-Hydroxy-4-methyl-6-(2,4,4-trimethylpentyl)-2-pyridon	2,0%
	12.	Isopropylalkohol	27,0%
		Ethylacetat	27,0%
30		50%'s opløsning af et copolymerisat af methylvinylether og maleinsyremonobutylester i isopropylalkohol	— 34,0%
		1-Hydroxy-4-methyl-6-cyclohexyl-2-pyridon	12,0%
35	13.	Ethanol	5,0%
		Ethylacetat	68,5%
		Methylacetat	10,0%

0

Polyvinylacetat (f.eks. "Mowilith[®]" 30) 12,5%
1-Hydroxy-4-methyl-6-cyclohexyl-2-pyridon 4,0%

5

10

15

20

25

30

35

14. Ved langsom indrøring af 10 T af et oranisk modifieret montmorillonit (f.eks. "Bentone 27[®]", Kronos Titan GmbH, Leverkusen, DE) i 80 T toluen og efterfølgende tilsætning af 8 T fugtemiddel (f.eks. "Anti-Terra-U[®]" Byk-Mallinckrodt, Wesel, DE) og 2 T methanol fremstilles en thixotroperingspasta. Samtidigt fremstiller man ved opløsning af 22 T collodiumuld, butanolfugtig (f.eks. af typen E 510, Wolff Walsrode AG, DE), og 8 T toluen-sulfonamidharpiks (f.eks. "Santolite MS 80[®]", Monsanto, Mülheim-Ruhr, DE) i en blanding af 3 T dibutylphthalat, 20 T ethylacetat, 10 T butylacetat, 7 T ethylalkohol og 30 T toluen en klarlak. Desuden forarbejdes i en egnet kuglemølle 40 T DC ROT nr. 7 calciumlak (f.eks. farvepigment C 19021, Sun Chemical Corporation, Pigments Division, Fort Lee, USA) og 60 T dibutylphthalat til en farvepasta med en partikelstørrelse under 1 µm.

Til fremstilling af den pigmenterede neglelak dispergeres 12 T thixotroperingspasta og 0,8 T anti-afsætningsmiddel (f.eks. "MPA 2000 X[®]", Kronos Titan GmbH) i 83,7 T klarlak, idet temperaturen skal nå op på mindst 38°C. Derpå opløses 1 T 1-hydroxy-4-methyl-6-(2,4,4-trimethylpentyl)-2-pyridon i den thixotroperede klarlak, og 2,5 T farvepasta indrøres. Den færdige neglelak filtreres gennem en 70 µm sigte.

Tabel I

Eksempel	Formel I				Virkning over for T. mentagrophytes		
	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	in vitro [*] MHK (µg/ml)	in vivo ^{**} inhibering (Z) på huden	in vitro ^{***} inhibering (%) i hornlaget
1	n-C ₇ H ₁₅	H	CH ₃	H	1,95	89,4	97,0
2	$\begin{matrix} C_6H_9 \\ C_2H_5 \end{matrix} > CH-$	H	CH ₃	H	1,95	85,6	85,8
3	$\begin{matrix} CH_3 \\ \\ CH_3-C-CH_2-CH-CH_2- \\ \\ CH_3 \end{matrix}$	H	CH ₃	H	1,95	91,9	99,6
4		H	CH ₃	H	1,95	88,0	98,0
5		H	CH ₃	H	1,95	88,0	81,2
6		H	CH ₃	H	1,95	88,0	79,9
7		H	CH ₃	CH ₃	1,95	88,8	80,0
8		H	CH ₃	H	1,95	88,0	81,9
Sammenligning							
1	-CH(CH ₃) ₂	H	CH ₃	H	1,95	75,0	35,7
2	-C ₁₁ H ₂₃	H	CH ₃	H	3,90	100,0	9,8
3		H	CH ₃	H	3,90	88,0	24,2

* Minimal inhiberingskoncentration (MHK) i seriefortyndingsforsøg

** Procentvis inhibering på hudoverfladen i marsvin-trichophytis-model

(W. Dittmar, Mykosen 18 (8), 351-361 (1975))

*** Hornindtrængen: Procentvis væksthæmning af den i den dybeste del af hornlaget indtrængte substans

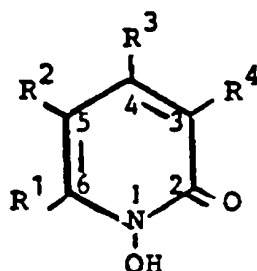
Tabel II

Eksempel	Formel I	Virkning over for T. mentagrophytes					
		Inhibering (%) i det dvbe hornlag					
		R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Svin (0,3%'s opløsn.)	
						Mennesker (3%'s lak)	
					Indvirknings-tid* (min.)	60	120
9	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \quad \text{CH}_3 \\ \quad \\ \text{CH}_3 - \text{C} - \text{CH}_2 - \text{CH} - \text{CH}_2 - \\ \quad \\ \text{CH}_3 \quad \text{CH}_3 \end{array}$	H	CH ₃	H	99,6	99,0	99,9
10		H	CH ₃	H	98,0	100,0	100,0
Sammenligning							
4	-C ₁₁ H ₂₃	H	CH ₃	H	9,8	51,4	49,4
5	Tom lak				-	1,0	0,0
6	ubehandlet				0,0	0,0	0,0
7	Sulbentinholdig neglelak				-	30,0	22,4

* Tid mellem produktanvendelse og hudfjernelse

P a t e n t k r a v .

1. Neglelak med et indhold af en vanduopløselig
filmdanner og en antimykotisk virksom forbindelse, k e n -
d e t e g n e t ved, at den antimykotisk virksomme for-
5 bindelse er 1-hydroxy-2-pyridon med den almene formel (I)



(I)

10

hvor R^1 er en carbonhydridgruppe, som indeholder 6-9 car-
bonatomer, og som er fri for olefiniske og acetyleniske
bindinger, en af grupperne R^2 og R^4 er et hydrogenatom, og
15 den anden er hydrogen, methyl eller ethyl, og R^3 er en alkyl-
gruppe med 1 eller 2 carbonatomer, idet disse aktive forbin-
delser kan være til stede både i fri form og i form af deres
salte, hvorhos indholdet af forbindelsen (I) fortrinsvis er
tilstrækkelig til at dræbe neglemycose-forårsagende Derma-
20 tophyter.

2. Neglelak ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t
ved, at R^2 og R^4 i den aktive forbindelse (I) er hydrogen.

3. Neglelak ifølge krav 1 eller 2, k e n d e t e g -
n e t ved, at R^1 i den aktive forbindelse (I) er en cyclisk
25 gruppe.

4. Neglelak ifølge et hvilket som helst af kravene
1-3, k e n d e t e g n e t ved, at den cycliske gruppe R^1
er en cyclohexylgruppe.

5. Neglelak ifølge krav 1 eller 2, k e n d e t e g -
30 n e t ved, at R^1 i den aktive forbindelse (I) er en oc-
tylgruppe, især med formlen $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)_3$.

6. Neglelak ifølge et hvilket som helst af kravene
1-5, k e n d e t e g n e t ved, at den virksomme forbindelse
(I) er indeholdt i en mængde på 2-80, fortrinsvis 10-60, og
35 især 20-40, vægt%, beregnet på mængden af de ikke-flygtige
bestanddele.

7. Neglelak ifølge et hvilket som helst af kravene 1-6, k e n d e t e g n e t ved, at den indeholder den aktive forbindelse (I) i en mængde på 0,5 til 20, fortrinsvis 2-15 vægt%, beregnet på mængden af de flygtige og ikke-flygtige bestanddele.

8. Neglelak ifølge krav 7, k e n d e t e g n e t ved, at den indeholder den aktive forbindelse (I) i en mængde på 1-4 vægt%, baseret på mængden af de flygtige og ikke-flygtige bestanddele.

9. Fremgangsmåde til fremstilling af en neglelak med et indhold af en vandopløselig filmdanner og en antimykotisk virksom forbindelse, k e n d e t e g n e t ved, at man blander en vandopløselig filmdanner med en antimykotisk virksom forbindelse med formlen (I) ifølge krav 1 samt eventuelt med andre til fremstilling af neglelak gængse komponenter.

10. Anvendelse af en eller flere forbindelser med formlen (I) ifølge krav 1 som tilsætningsstof i neglelak(ker).

20

25

30