

**EXAMEN PENTRU CONSILIERI ÎN PROPRIETATE
INDUSTRIALĂ**

Brevete de invenție

Sesiunea: mai 2008

Proba practică II

Domeniul tehnic de specialitate: CHIMIE

Redactarea unui răspuns la o notificare transmisă de OSIM

Sunteți, în conformitate cu art. 39 din Legea 64/1991 privind brevetele de invenție, republicată în Monitorul Oficial al României, Partea I, nr. 541 din 8 August 2007, reprezentantul autorizat în fața OSIM al unui solicitant care a înregistrat la OSIM o cerere de brevet de invenție nr. 2004-00875 (fictiv), în vederea obținerii protecției prin brevet pentru o invenție cu titlul "Lac de unghii pentru tratarea onicomicozei".

Aveți la dispoziție următoarele:

1. Notificarea OSIM conținând rezultatele examinării în fond a invenției revendicate din cererea de brevet privind îndeplinirea condițiilor de brevetabilitate realizată pe baza analizei comparative cu materialele documentare relevante selectate din stadiul tehnicii (anexa I);
2. O copie a descrierii invenției și revendicărilor așa cum au fost depuse la OSIM de către solicitant (anexa II);
3. Documentele relevante din stadiul tehnicii, consemnate în notificare, față de care s-a efectuat analiza comparativă.

Vi se cere să redactați răspunsul la notificare (anexa I), exprimând punctul dvs.

de vedere față de observațiile din notificare, prin argumentație tehnică bazată pe descrierea invenției și revendicări, în ansamblul lor, care să justifice îndeplinirea condiției de activitate inventivă, conform art. 12 din Legea brevetelor.

Către,
Solicitantul CBI....

Notificare

Referitor la cererea de brevet nr. **2004-00875** din 30.08.2004 (fictiv) cu titlul "**Lac de unghii utilizat în tratamentul onicomicozei**"

Vă aducem la cunoștință că, în urma examinării cererii de brevet de invenție sus-menționate rezultă că obiectul pentru care se solicită protecție prin brevet este un lac de unghii constituit dintr-un agent activ trans-N-metil-N-(1-naftilmetil)-6,6-dimetilhept-2-en-4-inil-1-amină, sub formă de bază liberă sau sub formă de sare de adiție cu un acid și o substanță care formează o peliculă de polimer, cum ar fi poliacetatul de vinil sau copolimeri de esteri alchilici ai acidului acrilic și metacrilic cu grupe de amoniu cuaternare sau copolimeri de metilvinil eter cu monoalchilesteri ai acidului maleic (revendicarea independentă 1).

Obiectul invenției revendicate este un produs, el fiind dezvăluit în cererea de brevet în conformitate cu prevederile art.18, alin. 1 din Legea 64/1991 privind brevetele de invenție, republicată în Monitorul Oficial al României, Partea I, nr. 541 din 8 August 2007.

Analiza comparativă a invenției din revendicarea 1 a avut la bază următoarele documente în temă selectate din stadiul tenicii:

-EP-A-24587, notat în prezenta notificare cu **D1** se consideră documentul cel mai apropiat de invenția revendicată;

-US 5264206, notat în prezenta notificare cu **D2**.

D1 se referă la derivați de propenilamine, procedeu de obținere, compoziții farmaceutice care îi conțin și utilizări ale acestora. Între derivații revendicați se numără și compusul cu denumirea chimică 1 din CBI 2004-00875, precum și utilizarea sa drept agent antimicotic alături de un diluant sau purtător acceptabil farmaceutic (revendicările 9, 12, 14).

D2 se referă la un lac de unghii care conține cel puțin un film insolubil în apă și cel puțin o substanță cu activitate antimicotică aleasă dintre tioconazol, econazol, oxiconazol, miconazol, tolnaftalat și naftifin clorhidrat. Filmul de polimer este selectat dintre polivinilacetat sau polivinilacetat parțial hidrolizat sau copolimer de acetat de vinil cu acid acrilic.

În urma examinării cererii de brevet și a analizei comparative, bazată pe materialele relevante din stadiul tehnicii, apreciem că invenția din revendicarea independentă 1 prezintă ca elemente de noutate natura elementelor asociate în compoziție, și anume, compusul cu denumirea chimică I și polimerii care formează peliculă prezentați în revendicarea 1, precum și rapoartele de asociere ale acestora în compoziția farmaceutică condiționată sub forma unui lac de unghii. În consecință considerăm că invenția revendicată îndeplinește condiția de noutate în conformitate cu prevederile art. 10 din Legea 64/1991 privind brevetele de invenție.

Problema tehnică pe care o rezolvă invenția constă în creșterea compatibilității asocierii celor două componente principale ale lacului, respectiv substanța activă și polimerul care formează pelicula, pentru a fi condiționate într-un lac de unghii cu eficiență îmbunătățită în tratamentul onicomicozei.

Analizând soluția de rezolvare a problemei tehnice din CBI 2004-00875, care constă în obținerea unui lac de unghii format prin asocierea compusului antimicotic, cu denumirea chimică 1, cu un polimer capabil să formeze peliculă, conform invenției și, comparativ cu cele două documente selectate din stadiul tehnicii, apreciem că asocierea terbinafinei (compusul cu denumirea chimică I), cunoscută din D1 pentru eficiența în tratarea infecțiilor fungice, cu un polimer precum poliacetatul de vinil sau copolimeri de esteri alchilici ai acidului acrilic și metacrilic cu grupe de amoniu cuaternare sau copolimeri de metilvinil-eter cu monoalchilesteri ai acidului maleic, reprezintă o soluție tehnică ce rezultă, în mod evident, pentru o persoană de specialitate în domeniu pentru rezolvarea problemei tehnice enunțate anterior. În consecință, *apreciem că invenția revendicată, reprezintă o combinație de caracteristici*

care rezultă în mod evident din stadiul tehnicii, fără să conducă la un efect tehnic neașteptat.

În concluzie, considerăm că invenția revendicată *nu îndeplinește condiția de activitate inventivă* prevăzută la art. 12 din Legea 64/1991 privind brevetele de invenție, republicată în Monitorul Oficial al României, Partea I, nr. 541 din 8 August 2007.

Așteptăm punctul dvs. de vedere față de considerațiile de mai sus în termen de 60 de zile de la data prezentei. În caz contrar cererea va fi soluționată pe baza documentelor existente la dosar și a observațiilor din prezenta notificare.

Examinator

.....

Invenția se referă la un lac de unghii pentru tratarea infecțiilor cu fungi ale unghiilor, precum onicomicoza. Tratamentul acestei afecțiuni prin aplicarea lacului de unghii se realizează prin penetrarea substanței active în țesutul unghiei.

Onicomicoza reprezintă o afecțiune cronică a unghiilor, rezultată din "invadarea" unghiilor de către diverși fungi patogeni. Această boală reprezintă între 9-13 % din totalul micozelor cutanate și, în mod frecvent, se asociază și cu alte localizări ale infecției fungice, în special la nivel plantar. Factorii favorizanți ai infecțiilor micotice, cu diverse ciuperci sunt legați de menținerea unei umidități crescute la nivelul picioarelor prin favorizarea transpirației datorită folosirii ciorapilor și încălțăminte din materiale sintetice, frecventarea ștrandurilor și piscinelor, utilizarea, în mod nejustificat, a unor medicamente precum antibiotice, corticosteroizi și citostatice, creșterea frecvenței diabetului zaharat și a obezității.

Onicomicoza se manifestă prin colorația unghiilor afectate în alb-gălbui și îngroșarea acestora.

Se cunosc tratamente sistemice ale onicomicozei care însă nu sunt recomandate deoarece prezintă dezavantajul, pe de o parte, al expunerii întregului organism la acțiunea medicamentului antimicotic și, pe de altă parte, al necesității unor doze mari în tratamente de lungă durată. O variantă preferată de tratament o constituie medicamentele preparate ca formulări topice sub formă de creme, dar a căror aplicare locală nu a condus la rezultatele dorite datorită unei slabe penetrări la nivelul țesutului unghiilor.

Un progres remarcabil în tratarea afecțiunilor provocate de infecțiile cu fungi a fost înregistrat odată cu utilizarea lacurilor pentru unghii în care se află înglobată substanța cu acțiune antimicotică. Prin aplicarea acestora pe unghiile afectate de onicomicoză se formează o peliculă protectoare din care medicamentul difuzează lent și penetrează în profunzime țesutul unghiilor.

Sunt cunoscute din brevetul **US 5264206** variante de condiționare sub formă de lac de unghii a unor substanțe cu acțiune antimicotică selectată din grupul tioconazol, econazol, oxiconazol, miconazol, tolnaftalat și naftifin clorhidrat. Filmul de polimer, insolubil în apă, este selectat dintre polivinilacetat sau polivinilacetat parțial hidrolizat sau copolimer de acetat de vinil cu acid acrilic. Comparativ cu soluțiile enunțate mai sus această variantă de tratament s-a dovedit a fi foarte eficientă și agreată de pacienți

compoziție este de la 1 % până la 20%, exprimat în % greutate.

Invenția prezintă următoarele avantaje:

- cele două componente principale prezintă o compatibilitate foarte bună astfel încât lacul de unghii constituie un depozit, din care, după aplicarea pe unghie, medicamentul difuzează liber în țesutul unghiei;

- capacitate de a pune în libertate ușor medicamentul;

- ușor de aplicat, ușor de îndepărtat și bine tolerat.

Ca urmare a cercetărilor efectuate s-a constatat că prin condiționarea unui antimicotic pe bază de alilamină sub formă de lac de unghii, a cărui eficiență în tratamentul infecțiilor fungice este mult superioară comparativ cu cea obținută prin tratamente cu substanțele enunțate anterior, rezultatele obținute sunt foarte bune și perioada de vindecare este mult redusă. Alegerea corectă a polimerului care formează peliculă, în care se înglobează substanța activă asigură o bună compatibilitate a componentelor, fiind influențată pozitiv eficiența tratamentului.

Componentele lacului de unghii, conform invenției, sunt:

1. Compusul cu denumirea chimică I, sub formă de bază liberă sau de sare de adiție cu acizii.

2. Un polimer cu rol de purtător care formează peliculă. Acesta poate fi solubil sau insolubil în apă. Polimerii corespunzători care formează peliculă insolubilă în apă sunt, de exemplu, polivinilacetatul, copolimerizatele de esteri alchilici ai acidului acrilic și metacrilic cu grupe amoniu cuaternare și copolimerizatele eterului metilvinilic cu un ester monoalchilic al acidului maleic. Cu toate că polimerul utilizat cel mai frecvent la lacurile pentru unghii este nitroceluloza, aceasta nu poate fi folosită în prezenta invenției datorită incompatibilității sale chimice cu substanța medicament. Polimerii corespunzători care formează pelicule solubile în apă sunt, de exemplu, polivinilpirolidona (PVP) și copolimerii vinilpirolidonă-vinilacetat.

Drept polimeri care formează pelicule insolubile în apă, sunt preferați polivinilacetatul sau copolimerizatele de ester alchilic al acidului acrilic sau metacrilic cu grupe amoniu cuaternare sau copolimerizatele de eter metilvinilic cu ester monoalchilic de acid maleic.

Compusul cu denumirea chimică I și formatorul de peliculă de polimer sunt, de preferință, prezenți în compoziție în proporție de la 1 : 0,5 la 1:25, mai preferabil de la

Atât unghiile cât și degetele de la mâini și picioare pot fi tratate atunci când sunt infectate cu fungi care provoacă onicomicoza, de exemplu dermatofite, fungi ai drojdiei sau mucegaiuri.

Exemplul 1. Lac de unghii 20%

Ingredientul	Cantitatea (g/100 g)
Compusul 1 sub formă de bază liberă	20,00
Dibutilftalat	0,70
Rășină acrilică, durabilă, tare (de exemplu PARALOID A-21)	2,50
Polivinilacetat	13,50
Acetat de etil	63,30

Exemplul 2. Lac de unghii 5%

Ingredientul	Cantitatea (g/100 g)
Compusul 1 sub formă de bază liberă	5,0
Dibutilftalat	0,6
Soluție 50% de copolimerizat de metilvinileter cu ester monobutilic al acidului maleic	30,0
Etanol	30,0
Acetat de etil	34,4

Eficacitatea formulărilor, conform invenției, poate fi demonstrată in vitro și in vivo. O metodă corespunzătoare in vitro este măsurarea penetrației prin unghiile excizate când se poate arăta că, concentrațiile eficiente fungicide ale medicamentului se realizează și în straturile mai adânci ale țesutului unghiei. O altă metodă in vitro este măsurarea vitezei de dizolvare a medicamentului dintr-un strat de lac uscat, prin care se poate vedea că, cantitățile eficiente din punct de vedere fungicid ale medicamentului sunt degajate în măsură suficientă din straturile de lac uscate. In vivo testul cel mai

convingător este studiul dublu "orb" (blind) cu onicomicoză.

REVEDICĂRI

1. Lac de unghii pentru tratarea onicomicozei care cuprinde drept agent activ trans-N-metil-N-(1-naftilmetil)-6,6-dimetilhept-2-en-4-inil-1-amină (denumirea chimică I) sub formă de bază liberă sau de sare de adiție cu un acid și o substanță care formează o peliculă de polimer, **caracterizat prin aceea că**, este constituit dintr-un agent activ cu denumirea chimică I și o substanță care formează pelicula de polimer selectată dintre poliacetat de vinil sau copolimeri de esteri alchilici ai acidului acrilic și metacrilic cu grupe de amoniu cuaternare sau copolimeri de metilvinil-eter cu monoalchilesteri ai acidului maleic într-un raport de amestecare între compusul cu denumirea chimică I și polimerul care formează peliculă este cuprins între 1:0,5 și 1:25.

2. Lac de unghii conform revendicării 1, **caracterizat prin aceea că**, raportul de amestecare între compusul cu denumirea chimică I și polimerul care formează peliculă este cuprins, de preferință, între 1:1 și 1:20.

3. Lac de unghii conform revendicării 1, **caracterizat prin aceea că**, compusul cu formula I reprezintă între 0,5 % și 30 % din totalul compoziției.

4. Lac de unghii conform revendicării 1, **caracterizat prin aceea că**, compusul cu formula I reprezintă, de preferință, între 1 % și 20 % din totalul compoziției.

Atât unghiile cât și degetele de la mâini și picioare pot fi tratate atunci când sunt infectate cu fungi care provoacă onicomicoza, de exemplu dermatofite, fungi ai drojdiei sau mucegaiuri.

Exemplul 1. Lac de unghii 20%

Ingredientul	Cantitatea (g/100 g)
Compusul 1 sub formă de bază liberă	20,00
Dibutilftalat	0,70
Rășină acrilică, durabilă, tare (de exemplu PARALOID A-21)	2,50
Polivinilacetat	13,50
Acetat de etil	63,30

Exemplul 2. Lac de unghii 5%

Ingredientul	Cantitatea (g/100 g)
Compusul 1 sub formă de bază liberă	5,0
Dibutilftalat	0,6
Soluție 50% de copolimerizat de metilvinileter cu ester monobutilic al acidului maleic	30,0
Etanol	30,0
Acetat de etil	34,4

Eficacitatea formulărilor, conform invenției, poate fi demonstrată in vitro și in vivo. O metodă corespunzătoare in vitro este măsurarea penetrației prin unghiile excizate când se poate arăta că, concentrațiile eficiente fungicide ale medicamentului se realizează și în straturile mai adânci ale țesutului unghiei. O altă metodă in vitro este măsurarea vitezei de dizolvare a medicamentului dintr-un strat de lac uscat, prin care se poate vedea că, cantitățile eficiente din punct de vedere fungicid ale medicamentului sunt degajate în măsură suficientă din straturile de lac uscate. In vivo testul cel mai

1 : 1 la 1 : 20.

Compusul cu denumirea chimică I reprezintă, de exemplu, de la 0,5 % până la 30%, de preferință de la 1 % până la 20% din totalul compoziției, exprimat în greutate.

Pe lângă substanța activă și polimerul care formează peliculă, compoziția mai conține în mod normal alți excipienți cunoscuți, de exemplu, solvenți acceptabili fiziologic și compatibili cu medicamentul și celelalte ingrediente ale compoziției. Solvenții tipici sunt etanolul, izopropanolul, acetona și acetatul de etil.

Compozițiile, conform invenției, mai conțin și alte ingrediente care stabilizează formulările și le îmbunătățesc proprietățile. Astfel de excipienți sunt, de preferință:

- plastifianți, cum sunt dialchilftalații, de exemplu dibutilftalatul;
- modificatorii de peliculă care îmbunătățesc proprietățile de aplicare ale lacului, de exemplu duritatea după evaporarea solventului sau flexibilitatea pe unghie. Acești modificatori pot fi, de exemplu, rășini esterice acrilice;
- agenți activi de suprafață, de exemplu polietilenglicol-alchileteri, care ajută la solubilizarea medicamentului, în special în purtători care conțin apă;
- intensificatori ai penetrației, de exemplu azol;

Formulările topice, conform invenției, cum sunt lacurile pentru unghii, se pot obține printr-un procedeu care constă din amestecarea compusului cu denumirea chimică I sub formă de bază liberă sau sub formă de sare de adiție cu acizi cu un polimer ce formează peliculă ca polivinilacetatul sau copolimerizate de ester alchilic, al acidului acrilic și metacrilic, cu grupe amoniu cuaternare sau copolimerizate de eter metilvinilic cu ester monoalchilic de acid maleic, precum și alți excipienți, de exemplu, solventul.

Compozițiile, conform invenției, sunt utile, în special pentru tratamentul onicomicozei. O doză zilnică indicată pentru administrare este, de obicei, de la aproximativ 0,05 până la aproximativ 5,0 mg compus cu denumirea chimică I/cm² unghie tratată. Dozele preferate de aplicare sunt de la 0,1 până la 3,0 mg/cm². Concentrația compusului cu denumirea chimică I în țesut la locul de acțiune este, de preferință, de exemplu, între 0,001 și 1,0 mg/g în funcție de tipul de infecție fungică a unghiei și tipul de unghii tratate. Aplicațiile se pot face o dată pe zi în cazurile grave sau chiar numai o dată pe săptămână. De preferință, tratamentele se repetă la fiecare a doua sau a treia zi.

compoziție este de la 1 % până la 20%, exprimat în % greutate.

Invenția prezintă următoarele avantaje:

- cele două componente principale prezintă o compatibilitate foarte bună astfel încât lacul de unghii constituie un depozit, din care, după aplicarea pe unghie, medicamentul difuzează liber în țesutul unghiei;

- capacitate de a pune în libertate ușor medicamentul;

- ușor de aplicat, ușor de îndepărtat și bine tolerat.

Ca urmare a cercetărilor efectuate s-a constatat că prin condiționarea unui antimicotic pe bază de alilamină sub formă de lac de unghii, a cărui eficiență în tratamentul infecțiilor fungice este mult superioară comparativ cu cea obținută prin tratamente cu substanțele enunțate anterior, rezultatele obținute sunt foarte bune și perioada de vindecare este mult redusă. Alegerea corectă a polimerului care formează peliculă, în care se înglobează substanța activă asigură o bună compatibilitate a componentelor, fiind influențată pozitiv eficiența tratamentului.

Componentele lacului de unghii, conform invenției, sunt:

1. Compusul cu denumirea chimică I, sub formă de bază liberă sau de sare de adiție cu acizii.

2. Un polimer cu rol de purtător care formează peliculă. Acesta poate fi solubil sau insolubil în apă. Polimerii corespunzători care formează peliculă insolubilă în apă sunt, de exemplu, polivinilacetatul, copolimerizatele de esteri alchilici ai acidului acrilic și metacrilic cu grupe amoniu cuaternare și copolimerizatele eterului metilvinilic cu un ester monoalchilic al acidului maleic. Cu toate că polimerul utilizat cel mai frecvent la lacurile pentru unghii este nitroceluloza, aceasta nu poate fi folosită în prezenta invenției datorită incompatibilității sale chimice cu substanța medicament. Polimerii corespunzători care formează pelicule solubile în apă sunt, de exemplu, polivinilpirolidona (PVP) și copolimerii vinilpirolidonă-vinilacetat.

Drept polimeri care formează pelicule insolubile în apă, sunt preferați polivinilacetatul sau copolimerizatele de ester alchilic al acidului acrilic sau metacrilic cu grupe amoniu cuaternare sau copolimerizatele de eter metilvinilic cu ester monoalchilic de acid maleic.

Compusul cu denumirea chimică I și formatorul de peliculă de polimer sunt, de preferință, prezenți în compoziție în proporție de la 1 : 0,5 la 1:25, mai preferabil de la

chiar în situațiile în care tratamentul se desfășoară pe perioade de timp îndelungate.

Ca urmare a cercetărilor efectuate s-a constatat că prin condiționarea unui antimicotic pe bază de alilamină sub formă de lac de unghii, a cărui eficiență în tratamentul infecțiilor fungice este mult superioară comparativ cu cea obținută prin tratamente cu substanțele enunțate anterior, rezultatele obținute sunt foarte bune și perioada de vindecare este mult redusă.

Compusul trans-N-metil-N-(1-naftilmetil)-6,6-dimetilhept-2-en-4-inil-1-amină (denumirea chimică I) este cunoscut de exemplu din **EP-A-24587**. El aparține clasei de antimicotice pe bază de alilamină. Este cunoscut de specialiști sub numele său generic de terbinafină și în comerț este disponibil sub numele comercial LAMISIL. În afară de eficacitatea sa împotriva dermatofitelor, după administrarea orală, precum și topică, s-a constatat acum că este foarte eficient, de asemenea, după aplicarea orală în tratamentul onicomicozei, pentru că are o activitate puternică fungicidă și o mare afinitate pentru cheratina din unghii, unde aceasta se dezvoltă. De aceea, utilizându-l, se poate realiza o viteză de vindecare mult mai mare decât în terapiile cunoscute, cum este, de exemplu, tratamentul oral cu griseofulvină.

Problema tehnică pe care o rezolvă invenția constă în creșterea compatibilității asocierii celor două componente principale ale lacului, respectiv substanța activă și polimerul care formează pelicula, pentru a fi condiționate într-un lac de unghii cu eficiență îmbunătățită în tratamentul onicomicozei.

Lacul de unghii conform invenției înlătură dezavantajele soluțiilor cunoscute prin aceea că este constituit dintr-o compoziție farmaceutică formată dintr-un agent activ trans-N-metil-N-(1-naftilmetil)-6,6-dimetilhept-2-en-4-inil-1-amină (denumirea chimică I) sub formă de bază liberă sau de sare de adiție cu un acid și o substanță care formează o peliculă de polimer, precum poliacetatul de vinil sau copolimeri de esteri alchilici ai acidului acrilic și metacrilic cu grupe de amoniu cuaternare sau copolimeri de metilvinil-eter cu monoalchilesteri ai acidului maleic.

Raportul de amestecare, exprimat în părți greutate, este de 1:0,5 până la 1:25.

O variantă preferată a raportului de amestecare este de 1:1 până la 1:20.

Compusul cu denumirea chimică I reprezintă, de preferat, de la 0,5 % până la 30% din totalul compoziției, exprimat în % greutate.

O variantă mai preferată a prezenței compusului cu denumirea chimică I în

Invenția se referă la un lac de unghii pentru tratarea infecțiilor cu fungi ale unghiilor, precum onicomicoza. Tratamentul acestei afecțiuni prin aplicarea lacului de unghii se realizează prin penetrarea substanței active în țesutul unghiei.

Onicomicoza reprezintă o afecțiune cronică a unghiilor, rezultată din "invadarea" unghiilor de către diverși fungi patogeni. Această boală reprezintă între 9-13 % din totalul micozelor cutanate și, în mod frecvent, se asociază și cu alte localizări ale infecției fungice, în special la nivel plantar. Factorii favorizanți ai infecțiilor micotice, cu diverse ciuperci sunt legați de menținerea unei umidități crescute la nivelul picioarelor prin favorizarea transpirației datorită folosirii ciorapilor și încălțămintei din materiale sintetice, frecventarea ștrandurilor și piscinelor, utilizarea, în mod nejustificat, a unor medicamente precum antibiotice, corticosteroizi și citostatice, creșterea frecvenței diabetului zaharat și a obezității.


Onicomicoza se manifestă prin colorația unghiilor afectate în alb-gălbui și îngroșarea acestora.

Se cunosc tratamente sistemice ale onicomicozei care însă nu sunt recomandate deoarece prezintă dezavantajul, pe de o parte, al expunerii întregului organism la acțiunea medicamentului antimicotic și, pe de altă parte, al necesității unor doze mari în tratamente de lungă durată. O variantă preferată de tratament o constituie medicamentele preparate ca formulări topice sub formă de creme, dar a căror aplicare locală nu a condus la rezultatele dorite datorită unei slabe penetrări la nivelul țesutului unghiilor.

Un progres remarcabil în tratarea afecțiunilor provocate de infecțiile cu fungi a fost înregistrat odată cu utilizarea lacurilor pentru unghii în care se află înglobată substanța cu acțiune antimicotică. Prin aplicarea acestora pe unghiile afectate de onicomicoză se formează o peliculă protectoare din care medicamentul difuzează lent și penetrează în profunzime țesutul unghiilor.

Sunt cunoscute din brevetul **US 5264206** variante de condiționare sub formă de lac de unghii a unor substanțe cu acțiune antimicotică selectată din grupul tioconazol, econazol, oxiconazol, miconazol, tolnaftalat și naftifin clorhidrat. Filmul de polimer, insolubil în apă, este selectat dintre polivinilacetat sau polivinilacetat parțial hidrolizat sau copolimer de acetat de vinil cu acid acrilic. Comparativ cu soluțiile enunțate mai sus această variantă de tratament s-a dovedit a fi foarte eficientă și agreată de pacienți

11

19  **Europäisches Patentamt**
European Patent Office
Office européen des brevets

11 Publication number:

0 024 587
A1

12 **EUROPEAN PATENT APPLICATION**

21 Application number: 80104623.6

51 Int. cl.³: **C 07 C 87/28**
C 07 C 87/45, C 07 C 93/14
C 07 D 211/14, C 07 D 307/81
C 07 D 333/58, A 61 K 31/13
A 61 K 31/34, A 61 K 31/38
A 61 K 31/445

22 Date of filing: 06.08.80

30 Priority: 22.08.79 CH 7656/79

71 Applicant: **SANDOZ AG**
Lichtstrasse 35
CH-4002 Basel(CH)

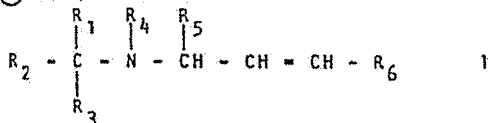
43 Date of publication of application:
11.03.81 Bulletin 81/10

72 Inventor: **Stütz, Anton, Dr.**
113/7 Donaustrasse
A-2344 Maria Enzersdorf(AT)

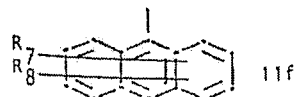
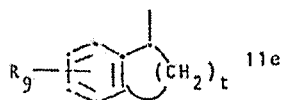
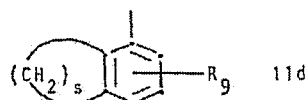
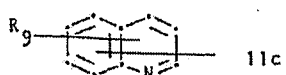
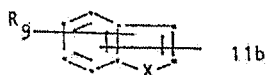
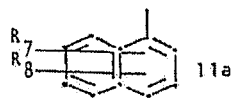
84 Designated Contracting States:
AT BE CH DE FR GB IT LI LU NL SE

84 Propenylamines, processes for their production, pharmaceutical compositions containing them and their use as pharmaceuticals.

57 Compounds of formula I



wherein a) R₁ represents a group of formula

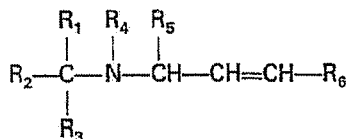


EP 0 024 587 A1

Claims for the Contracting States: BE CH DE FR GB IT LI LU NL SE

1. A compound of formula I,

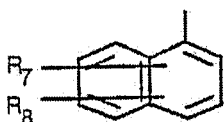
5



10 wherein

a) R_1 represents a group of formula

15



IIa

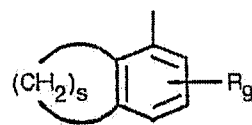


IIb

20

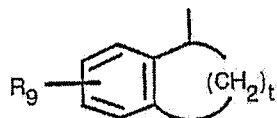


IIc

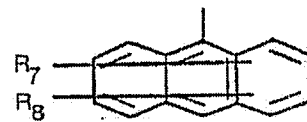


II'd

25



IIe

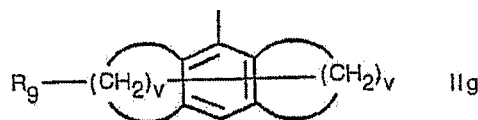


II'f

30

or

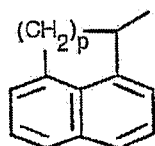
35



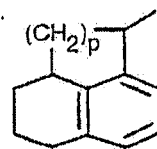
II'g

and R_2 represents hydrogen or C_1-C_4 alkyl, or R_1 and R_2 together represent a group of formula

40



II'h



III

45

whereby in the formula IIa to III,

R_7 and R_8 represent, independently, hydrogen, fluorine, chlorine, bromine, trifluoromethyl, hydroxy, nitro, C_1-C_4 alkyl or C_1-C_4 alkoxy,

R_9 represents hydrogen, fluorine, chlorine, bromine, hydroxy, C_1-C_4 alkyl or C_1-C_4 alkoxy,

X represents oxygen, sulphur, imino, C_1-C_4 alkyl imino or a radical of formula $-(CH_2)_r-$,

p is 1, 2 or 3,

r is 1, 2 or 3,

55

s is 3, 4 or 5,

t is 2, 3 or 4, and

v is 3, 4, 5 or 6;

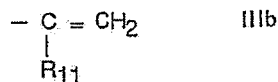
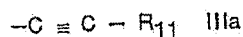
R_3 and R_5 represent, independently, hydrogen or C_1-C_4 alkyl, and

R_4 represents C_1-C_6 alkyl or C_3-C_8 cycloalkyl- (C_1-C_6) -alkyl; and

60

65

R_6 represents a group of formula



or



wherein

R_{11} represents hydrogen, optionally α -hydroxy substituted C_{1-12} alkyl; C_{3-6} alkenyl, C_{3-6} alkynyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, phenyl, phenalkyl or thienyl,

R_{12} , R_{13} and R_{14} represent, independently, hydrogen or C_{1-4} alkyl, and

Z represents a C_{5-8} cycloalkylidene radical optionally containing a double bond; or

- b) R_1 represents a group of formula IIa to IIg as defined under a),
- R_2 represents hydrogen or C_{1-4} alkyl,
- R_3 and R_4 together form a group $-(CH_2)_u-$, wherein u is an integer of 1 to 8, and
- R_5 and R_6 have the meanings given under a).
2. A compound as claimed in Claim 1 wherein
- a) R_1 represents a group of the formula IIa, IIb, IIe,
- R_2 represents hydrogen,
- R_3 represents hydrogen,
- R_4 represents C_{1-4} alkyl,
- R_5 represents hydrogen or C_{1-4} alkyl, or
- R_3 and R_4 together form a group $-(CH_2)_u-$ or
- b) wherein R_1 and R_2 together represent a group of the formula IIh,
- R_3 represents hydrogen,
- R_4 represents C_{1-4} alkyl,
- R_5 represents C_{1-4} alkyl and
- R_6 is as defined in Claim 1.
3. A compound as claimed in Claim 1 or Claim 2 wherein R_6 represents a group of formula IIIa as defined in Claim 1.
4. A compound as claimed in any one of Claims 1 to 3 wherein R_1 represents a group of formula IIa as defined in Claim 1.
5. A compound as claimed in any one of Claims 1 to 4 wherein the double bond between the group R_6 and the nitrogen atom is in the trans configuration.
6. A compound as claimed in any one of Claims 1 to 5 wherein R_{11} represents C_{1-12} alkyl, C_{3-6} alkenyl, C_{3-6} alkynyl, cycloalkylalkyl, phenyl or phenalkyl and all other substituents are as defined in Claim 1.
7. A compound as claimed in any one of Claims 1 to 5 wherein R_{11} represents C_{2-4} alkyl, C_{3-4} alkenyl, C_{3-4} alkynyl, cyclopentyl, cyclohexyl, cyclopentyl(C_{1-2})alkyl, cyclohexyl(C_{1-2})alkyl, phenyl, phenyl(C_{1-2})alkyl or thienyl.
8. N-Methyl-N-(1-naphthylmethyl)-non-2(trans)-en-4-ynyl-1-amine.
9. N-Methyl-N-(1-naphthylmethyl)-6,6-dimethylhept-2(trans)-en-4-ynyl-1-amine.
10. A compound as claimed in any one of Claims 1 to 9 in the form of an acid addition salt thereof.
11. A compound as claimed in any one of Claims 1 to 9 in the form of its hydrochloride.
12. A chemotherapeutical composition comprising a compound as claimed in any one of Claims 1 to 9 or a chemotherapeutically acceptable acid addition salt thereof in admixture with a chemotherapeutically acceptable diluent or carrier.
13. A compound as claimed in any one of Claims 1 to 9 or a chemotherapeutically acceptable acid addition salt thereof for use as a chemotherapeutic agent.
14. A compound as claimed in any one of Claims 1 to 9 or a chemotherapeutically acceptable acid addition salt thereof for use as an antimycotic agent.
15. A process for the production of compounds of formula I as defined in Claim 1 which comprises

52



US005264206A

United States Patent [19]

[11] Patent Number: 5,264,206

Bohn et al.

[45] Date of Patent: * Nov. 23, 1993

[54] **NAIL LACQUER WITH ANTIMYCOTIC ACTIVITY, AND A PROCESS FOR THE PREPARATION THEREOF**

[75] **Inventors:** Manfred Bohn; Walter Dittmar, both of Hofheim am Taunus; Karl Kraemer, Langen; Heinz G. Peil, Bad Nauheim; Eberhard Futterer, Kelkheim, all of Fed. Rep. of Germany

[73] **Assignee:** Hoechst Aktiengesellschaft, Frankfurt am Main, Fed. Rep. of Germany

[*] **Notice:** The portion of the term of this patent subsequent to Sep. 18, 2007 has been disclaimed.

[21] **Appl. No.:** 206,363

[22] **Filed:** Jun. 14, 1988

[30] **Foreign Application Priority Data**
Jun. 16, 1987 [DE] Fed. Rep. of Germany 3720147

[51] **Int. Cl.⁵** A61K 7/043; A61K 31/135; A61K 31/325; A61K 31/415

[52] **U.S. Cl.** 424/61; 514/396; 514/397; 514/444; 514/481; 514/637

[58] **Field of Search** 424/61, 78, 81

[56] **References Cited**

U.S. PATENT DOCUMENTS

3,912,666 10/1975 Spitzer et al. 521/132
4,472,421 2/1984 Buchel et al. 424/273 R
4,957,730 9/1990 Bohn et al. 424/61

FOREIGN PATENT DOCUMENTS

1175355 4/1984 Canada .
055397 11/1981 European Pat. Off. .
0064830 11/1982 European Pat. Off. 424/61
0085370 10/1983 European Pat. Off. 424/61
2430039 3/1976 Fed. Rep. of Germany .
2073229 10/1981 United Kingdom 424/61
8702580 7/1987 World Int. Prop. O. .

OTHER PUBLICATIONS

Board of Appeals decision in Ser. No. 942,699, now U.S. Pat. No. 4,957,730.

Primary Examiner—Robert A. Wax
Assistant Examiner—Eric Grimes
Attorney, Agent, or Firm—Finnegan, Henderson, Farabow, Garrett & Dunner

[57] **ABSTRACT**

A nail lacquer containing at least one film-former which is insoluble in water and at least one substance which has antimycotic activity and is from the group comprising tioconazole, econazole, oxiconazole, miconazole, tolnaftate and naftifine hydrochloride.

12 Claims, No Drawings

NAIL LACQUER WITH ANTIMYCOTIC ACTIVITY, AND A PROCESS FOR THE PREPARATION THEREOF

Mycoses of the nails (onychomycoses) are intractable types of disease which it has hitherto not been possible to treat satisfactorily. The term onychomycoses embraces various types of mycoses of the nails, of which those caused by dermatophytes are the most difficult to treat, whereas the mycoses of the nails caused by yeast-like fungi have hitherto been those which it has been possible most readily to treat successfully.

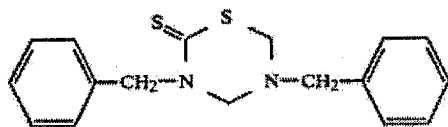
The difficulty with onychomycoses caused by dermatophytes is additionally that they make a considerable contribution to the spread of infectious fungi. Various routes have been followed hitherto for their treatment, but without permanent success.

One method of treatment, namely systemic treatment, consisted in oral administrations of antifungal agents. This required long-term treatment, which experience shows to be a potential cause of intoxication effects.

Another method comprises removal of the nails surgically or by the action of chemicals, in the hope that healthy uninfected nails will subsequently grow. This method is by its nature very aggressive and, moreover, does not guarantee that the nails will subsequently grow in the natural shape; on the contrary, the nails which subsequently grow are often deformed.

A third, but conservative, method comprises topical treatment of the nails with specific substances having antimycotic activity. A very wide variety of treatment methods has been tried for this. Thus, in a combined treatment, the nails have initially been treated with solutions of the substances having antimycotic activity, and cream dressings have been applied each night. This treatment method is by its nature also very unpleasant for, and a psychological strain on, the patient. On the one hand, the nails have to be treated with solutions several times a day. On the other, they have to be provided with dressings, particularly at night. Furthermore, it is necessary for the diseased nails to be filed down continually, which not only is troublesome but also contributes to spreading the pathogens. The results of all this are that many of the patients do not persist with the treatment, which usually takes several months; on the contrary, they become discouraged and negligent, and thus the therapy is unsuccessful. Also detrimental to the success of treatment by this method is that the solutions and creams are usually miscible with water or hydrophilic and thus can be removed again from the surface of the nail or dissolved out of the nail on washing, bathing and showering, and thus may need to be reapplied thereafter.

Thus, great hopes have been placed in a quite different method, namely in treatment with a nail lacquer which contains the substance sulbentine which has antimycotic activity, and nitrocellulose as film-former; sulbentine is a thiadiazine compound of the formula

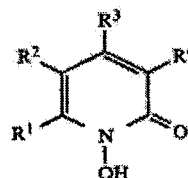


Although this method has been practiced now for about 20 years, it has not been used generally for therapy

because in practice only relatively mild mycoses of the nails can be controlled with these nail lacquers. The success of this formulation has presumably been unsatisfactory inter alia because of the lack of adequate bioavailability of the active substance from the solid system present after the lacquer has dried.

For this reason, many cases, especially the more severe ones, have continued to be treated with the surgical or chemical methods described above or with the combined solution and cream therapy.

A crucial advance in the treatment and prevention of mycoses of the nails was achieved by applying to the nails, in particular to the diseased nails, the nail lacquer proposed in Patent Application P 35 44 983.7 (HOE 85/F 287), which corresponds to copending U.S. patent application Ser. No. 942,699 filed Dec. 17, 1986, now U.S. Pat. No. 4,957,730; this nail lacquer is distinguished by containing a film-former which is insoluble in water and at least one 1-hydroxy-2-pyridone (as substance having antimycotic activity) of the following formula:



In the formula, R¹ denotes a "saturated" hydrocarbon radical having 6 to 9, preferably 6 to 8, carbon atoms, one of the radicals R² and R⁴ denotes a hydrogen atom, and the other denotes H, CH₃ or C₂H₅, and R³ denotes an alkyl radical having 1 or 2 carbon atoms.

The term "saturated" in this connection designates those radicals which contain no ethylenic or acetylenic bonds.

The active substances can be present both in free form and in the form of their salts.

Using this nail lacquer it is possible to achieve an effective cure in the treatment of mycoses of the nails, with the nail usually growing again subsequently without deformation. In view of the previous poor results of therapy, this is an extremely important finding.

The nail lacquer is also suitable for prophylactic use against mycoses of the nails, with a sufficiently high active substance depot being obtained in the nail for there to be, if fungal contamination takes place, no outbreak of nail disease caused by fungi.

During further investigations in this specialist area it has now been found that similar advantages can also be achieved by use of a nail lacquer containing at least one special film-former which is insoluble in water and at least one special imidazole, thiocarbamic acid or propenyl naphthalenemethanamine derivative as substance having antimycotic activity.

Hence the invention relates to a nail lacquer containing at least one film-former which is insoluble in water and at least one substance having antimycotic activity; the features of the nail lacquer are that the film-former which is insoluble in water is selected from the group comprising polyvinyl acetate, partially hydrolyzed polyvinyl acetate, copolymers of vinyl acetate on the one hand and acrylic acid or crotonic acid or monoalkyl maleates on the other hand, ternary copolymers of vinyl acetate on the one hand and crotonic acid and vinyl neodecanoate on the other hand, ternary copolymers of

ing and other important properties of the lacquer or lacquer film. The solvent system is preferably composed of an optimal mixture of low-boilers (=solvents with a boiling point up to about 100° C.) and medium-boilers (=solvents with a boiling point up to about 150° C.), where appropriate with a small proportion of high-boilers (=solvents with a boiling point above about 150° C.).

The nail lacquers according to the invention can also contain additives common in cosmetics, such as plasticizers based on phthalates or camphor, colorants or pigments, perlescent agents, sedimentation retardants, sulfonamide resins, silicates, perfumes, wetting agents such as sodium dioctylsulfosuccinate, lanolin derivatives, sunscreen agents such as 2-hydroxy-4-methoxybenzophenone, substances having antibacterial activity, and substances with a keratolytic and/or keratoplastic action, such as ammonium sulfite, esters and salts of thioglycolic acid, urea, allantoin, enzymes and salicylic acid.

Colored or pigmented nail lacquers have, for example, the advantage that the formulation according to the invention can be matched to the esthetic sense of the patient.

The nail lacquer is prepared in a customary manner by mixing the individual components and carrying out—where necessary—further processing appropriate for the particular formulation.

The nail lacquers according to the invention also differ fundamentally from the antimycotic agents which are disclosed in European Patent 55,397 and which contain, as active substances, azole derivatives, in particular imidazole and triazole derivatives. These antimycotic agents are intended to be applied as a water-soluble film, to have a depot action and to permit short-duration therapy. They are said also to be suitable for the treatment of mycoses of the nails and to be used both in solutions and in sprays which, after drying, form a water-soluble film. The use of such water-soluble binders results, by its nature, in more or less of the agent which has been applied being removed at each wash.

The use of film-forming polymers which are insoluble in water according to the present invention contrasts drastically with the statement in EP-B 55,397, according to which the mycosis is aggravated if polymers insoluble in water, for example "methacrylates" are used in place of the formulations which are described therein and use water-soluble polymers. Admittedly the known sulbentine-containing nail lacquer contains a film-former which is insoluble in water, namely nitrocellulose; however, as mentioned in the introduction, the nail lacquer has not found wide use because of its deficient antimycotic efficacy. In contrast, the mycosis of the nail can be treated successfully with the aid of the nail lacquers according to the invention, which contain film-forming polymers which become insoluble in water after drying.

The efficacy of the nail lacquers according to the invention was tested on keratinized excized pig skin. The test method which is employed permits the release of the active substances from the solid system which is present after the nail lacquer has dried, and their ability to penetrate in the keratinized tissue, to be tested.

The present invention is explained in more detail by the examples which follow; the examples also contain a comparison with a sulbentine-containing nail lacquer. The stated percentage amounts are based on weight. P denotes parts by weight.

EXAMPLE 1-6 AND COMPARISON EXAMPLE (WITH SULBENTINE-CONTAINING NAIL LACQUER)

First, fungi of the strain *Trichophyton mentagrophytes* 109 were inoculated onto the surface of pieces of shaven pig skin and were cultured there. After a preculture lasting 3 days, the fungus had grown into the keratinized tissue. The surface of the skin was then washed and treated at room temperature with 0.5% strength formulations of compounds 1 to 6, in each case dissolved in a mixture of 45 P of isopropanol, 29.5 P of ethyl acetate, 10 P of dimethyl sulfoxide and 15 P of a copolymer of equal molar parts of methyl vinyl ether and mono-n-butyl maleate. After the lacquer formulation had acted for 2 hours, it was removed again from the surface of the skin by pulling off with adhesive tape. The treated keratinized tissue was mechanically homogenized and then, after appropriate dilution, streaked onto agar plates for determination of the organism count.

The same test was also carried out with the comparison substance sulbentine.

The Table which follows lists the results of these experiments. In this, the stated numbers relate to the percentage decrease in the organism units in the treated pieces of skin by comparison with the control growth on untreated skin.

TABLE

Fungicides (%) on excized skin		
Skin:	Pig (back)	
Products:	Nail lacquers* containing 0.5% active substance	
Example:	1 Tioconazole	97.1
	2 Econazole	92.9
	3 Oxiconazole	88.9
	4 Miconazole	85.6
	5 Tolnaftate	87.6
	6 Naftifine hydrochloride	90.0
Comparison:	Sulbentine	82.9

*Composition of the lacquer base: 45 P of isopropanol, 29.5 P of ethyl acetate, 10 P of dimethyl sulfoxide and 15 P of methyl vinyl ether/mono-butyl maleate copolymer.

EXAMPLES 7-9

The examples which follow give compositions of the nail lacquer formulations according to the invention. The nail lacquers were prepared by dissolving the various components in the solvents.

7.	Isopropyl alcohol	33.00%
	Ethyl acetate	33.00%
	50% strength solution of a copolymer of methyl vinyl ether and monobutyl maleate in isopropyl alcohol	30.00%
	Tioconazole	4.00%
8.	Isopropyl alcohol	55.00%
	Ethyl acetate	32.00%
	Water	4.00%
	Cellulose nitrate	3.10%
	Dibutyl phthalate	0.60%
	Polyvinyl butyral	3.80%
	Naftifine hydrochloride	1.50%
9.	Isopropyl alcohol	28.70%
	Ethyl acetate	28.60%
	Water	10.70%
	50% strength solution of a copolymer of methyl vinyl ether and monobutyl maleate in isopropyl alcohol	30.00%
	Econazole nitrate	2.00%

We claim:

1. A nail lacquer containing at least one film-former which is insoluble in water and at least one substance having antimycotic activity, wherein the film-former which is insoluble in water is selected from the group consisting of polyvinyl acetate, partially hydrolyzed polyvinyl acetate, a copolymer of vinyl acetate and acrylic acid, and wherein the substance

having antimycotic activity is selected from the group consisting of tioconazole, econazole, oxiconazole, miconazole, tolnaftate and naftifine hydrochloride, and is present in an amount effective against nail mycoses.

2. A nail lacquer as claimed in claim 1, wherein the substance having antimycotic activity is tioconazole, econazole or a mixture of tioconazole and econazole.

3. A nail lacquer as claimed in claim 1, which is a medicinal nail lacquer which contains an amount of the antimycotic active substance which is effective and suffices to kill dermatophytes which cause mycoses of the nails.

4. A nail lacquer as claimed in claim 1, which contains the active substance in an amount of about 2 to 80% by weight based on the amount of non-volatile ingredients.

5. A nail lacquer as claimed in claim 1, which contains the active substance in an amount of about 10 to 60% by weight based on the amount of non-volatile ingredients.

6. A nail lacquer as claimed in claim 1, which contains the active substance in an amount of about 20 to 40% by weight based on the amount of non-volatile ingredients.

7. A nail lacquer as claimed in claim 1, which contains the active substance in an amount of about 0.5 to 20% by weight based on the amount of volatile and non-volatile ingredients.

8. A nail lacquer as claimed in claim 1, which contains the active substance in an amount of about 2 to 15% by weight based on the amount of volatile and non-volatile ingredients.

* * * * *

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50