



Urząd Patentowy
Rzeczypospolitej Polskiej

(21) Numer zgłoszenia: 328477

(22) Data zgłoszenia: 08.09.1998

(51) IntCl⁷
A61K 31/7084
A61P 17/00

(54)

Maść dermatologiczna

CZYTELNI
P O L S K A

(43) Zgłoszenie ogłoszono:
13.03.2000 BUP 05/00

(45) O udzieleniu patentu ogłoszono:
31.03.2005 WUP 03/05

(73) Uprawniony z patentu:
Politechnika Łódzka, Łódź, PL
Gębicki Jerzy, Łódź, PL
Sysa-Jędrzejowska Anna, Łódź, PL
Woźniacka Anna, Łódź, PL
Adamus Jan, Łódź, PL

(72) Twórcy wynalazku:
Jan Adamus, Łódź, PL
Jerzy Gębicki, Łódź, PL
Anna Sysa-Jędrzejowska, Łódź, PL
Anna Woźniacka, Łódź, PL

(74) Pełnomocnik:
Bałczewski Zbigniew Wojciech, Ośrodek
Wynalazczości Politechniki Łódzkiej

(57) Maść dermatologiczna, zawierająca hydrofobowe podłoże maściowe oraz substancję leczniczą, **znamienna tym**, że jako substancję leczniczą zawiera zredukowaną formę dinukleotydu nikotynamidoadeninowego w postaci fizjologicznie akceptowanej soli, w ilości 0,1-3% wagowych, zaś jako podłoże maściowe zawiera korzystnie wazelinę lub mieszaninę wazeliny, oleju metylosilikonowego i płynnej parafiny.

Maść dermatologiczna

Zastrzeżenie patentowe

Maść dermatologiczna, zawierająca hydrofobowe podłoże maściowe oraz substancję leczniczą, **znamienna tym**, że jako substancję leczniczą zawiera zredukowaną formę dinukleotydu nikotynamidoadeninowego w postaci fizjologicznie akceptowanej soli, w ilości 0,1-3% wagowych, zaś jako podłoże maściowe zawiera korzystnie wazelinę lub mieszaninę wazeliny, oleju metylosilikonowego i płynnej parafiny.

* * *

Przedmiotem wynalazku jest maść dermatologiczna do leczenia chorób, w przebiegu których obecny jest stan zapalny skóry manifestujący się obecnością obrzęku, rumienia, rozszerzenia powierzchownych naczyń krwionośnych, złuszczenia z towarzyszącym swędem i pieczeniem skóry.

Znane są miejscowe preparaty glikokortykosteroidowe o działaniu przeciwzapalnym, przeciwoobrzękowym, przeciwświądowym.

Przewlekłe stosowanie tych preparatów powoduje szereg niepożądanych objawów ubocznych takich, jak ścieńczenie i zanik skóry, trwałe rozszerzenie powierzchownych naczyń krwionośnych, a przy stosowaniu na rozległe powierzchnie skóry preparaty te wchłaniając się wywierają negatywne działanie ogólne.

Maść dermatologiczna, według wynalazku, zawiera hydrofobowe podłoże maściowe, korzystnie w postaci wazeliny lub mieszaniny wazeliny, silolu 350 F (oleju metylosilikonowego) i płynnej parafiny, oraz substancję leczniczą, którą stanowi zredukowana forma dinukleotydu nikotynamidoadeninowego w postaci fizjologicznie akceptowanej soli, użyta w ilości 0,1 - 3% wagowych.

Jako fizjologicznie akceptowane sole stosuje się związki dinukleotydu nikotynamidoadeninowego z substancjami o charakterze kwasów lub zasad, na przykład z kwasami nieorganicznymi takimi, jak solny, siarkowy, fosforowy, kwasami organicznymi takimi, jak formylowy, octowy, szczawiowy, mlekowy, winowy, cytrynowy, maleinowy, benzoesowy, salicylowy, askorbinowy, wodorotlenkami metali alkalicznych.

Maść dermatologiczną według wynalazku sporządza się w następujący sposób.

Substancję leczniczą, uprzednio rozdrobnioną i dokładnie wysuszoną, miesza się początkowo z niewielką ilością podłoża maściowego aż do uzyskania jednolitej masy, po czym dodaje się pozostałą ilość podłoża i znów miesza do jednolitej masy, przy czym operacje mieszania wykonuje się w atmosferze suchego gazu obojętnego, w temperaturze pokojowej.

Maść według wynalazku znajduje zastosowanie w leczeniu chorób alergicznych, bakteryjnych, wirusowych, zmian troficznych skóry spowodowanych zaburzeniami krążenia oraz czynnikami zewnątrzpochoďnymi takimi, jak promieniowanie ultrafioletowe i rentgenowskie. Maść według wynalazku znajduje zastosowanie również w kosmetologii lekarskiej. Korzystny efekt działania maści według wynalazku jest porównywalny z korzystnym efektem działania maści zawierających kortykosteroidy, przy czym nie powoduje ona żadnych działań ubocznych.

Trwałość maści według wynalazku równa od kilku do kilkunastu miesięcy zależy od temperatury przechowywania (5 - 25°C) i może być dodatkowo wydłużona przez zastosowanie substancji stabilizujących o działaniu antyoksydacyjnym.

Maść według wynalazku może także zawierać dodatek innych środków leczniczych, na przykład witaminę C, E, koenzym Q.

Przedmiot wynalazku ilustrują poniższe przykłady nie ograniczając jego zakresu.

Przykład I.

Przygotowano maść o składzie w procentach wagowych:

wazelina biała (<i>vaselini albi</i>) -	45%,
silol 350F (<i>siloli 350F</i>) -	30%,
parafina płynna (<i>parafini liquidi</i>) -	24%,
zredukowana forma dinukleotydu nikotynamidoadeninowego w postaci fizjologicznie akceptowanej soli (NADH) -	1%.

Maść tę przygotowano w następujący sposób. Sporządzono podłoże maściowe przez zmieszanie wazeliny, silolu i parafiny, po czym 55 wagowych tego podłoża zmieszano z wysuszoną i rozdrobnioną NADH, w atmosferze suchego azotu w temperaturze pokojowej do osiągnięcia całkowitej homogenizacji. Następnie dodano pozostałą ilość podłoża maściowego i całość mieszano do uzyskania jednolitej masy także w atmosferze suchego azotu w temperaturze pokojowej.

Tak przygotowaną maść zastosowano do leczenia grupy 10 kobiet w wieku 30-45 lat z grudkową postacią trądzika różowatego. Zmiany skórne utrzymywały się od 1 do 4 lat. Stosowane dotychczas leczenie zewnętrzne preparatami: Metronidazol 1% krem, Tormentiol nie spowodowało ustąpienia zmian skórnych. W pojedynczych przypadkach obserwowano nawet podrażnienie skóry.

Po 3 dniach stosowania maści według wynalazku u 6 kobiet, a po 10 dniach u pozostałych 3 kobiet zaobserwowano wyraźną poprawę kliniczną tj. ustąpienie pieczenia i świądu skóry, spłaszczenie grudek, wyraźne zmniejszenie nasilenia rumienia. Tylko u jednej z kobiet nie zaobserwowano istotnej różnicy klinicznej, a jedynie zmniejszenie dolegliwości subiektywnych. U żadnej z badanych kobiet nie zaobserwowano niekorzystnego działania maści według wynalazku.

Przykład II.

Przygotowano maść o składzie w procentach wagowych:

wazelina biała (<i>vaselini albi</i>) -	97,0%,
NADH -	3,0%.

Maść tę przygotowano w następujący sposób. Wysuszoną i rozdrobnioną NADH zmieszano z około 5% wagowymi wazeliny w atmosferze suchego azotu w temperaturze pokojowej do osiągnięcia całkowitej homogenizacji. Następnie dodano pozostałą ilość wazeliny i całość mieszano do uzyskania jednolitej masy także w atmosferze suchego azotu w temperaturze pokojowej.

Wytworzoną maść zastosowano w leczeniu 7 osób z objawami wypryskowymi w obrębie kończyn górnych, u których podstawowym objawem były ogniska rumieniowozłuszczące dobrze odgraniczone od skóry zdrowej. Pacjenci skarżyli się na towarzyszący świąd skóry. Po 4 dniach stosowania maści, u wszystkich chorych zaobserwowano wyraźną poprawę. Dolegliwości subiektywne znacznie zmniejszyły się u 4 chorych i ustąpiły całkowicie u 3 chorych. Dalsze stosowanie maści nie wywołało objawów ubocznych, natomiast stan zapalny skóry ustąpił po kolejnych 10 dniach u wszystkich chorych.

Badania kliniczne przeprowadzone również w innych dermatozach wykazały korzystny efekt terapeutyczny pod postacią zmniejszenia lub ustąpienia dolegliwości subiektywnych, zmniejszenia stanu zapalnego i wchłaniania wykwitów patologicznych oraz brak działania drażniącego maści.

URZĄD PATENTOWY
RZECZYPOSPOLITEJ POLSKIEJ

DOKUMENT PATENTOWY

Na mocy ustawy z dnia 30 czerwca 2000 r. Prawo własności przemysłowej (Dz.U. z 2001 r. Nr 49, poz. 508) został udzielony na rzecz

Politechnika Łódzka, Łódź, Polska; Gębicki Jerzy, Łódź, Polska;
Sysa-Jędrzejowska Anna, Łódź, Polska; Woźniacka Anna, Łódź,
Polska; Adamus Jan, Łódź, Polska

PATENT

NR 188643

NA WYNAŁAZEK PT.

Maść dermatologiczna

*przedstawiony w opisie patentowym
włączonym do niniejszego dokumentu*

Patent trwa od dnia: 1998.09.08

Warszawa, dnia

10 MAJ 2005

Z upoważnienia Prezesa

Elżbieta Głowacka
ST. INSPEKTOR

RZECZPOSPOLITA
POLSKA



Urząd Patentowy
Rzeczypospolitej Polskiej

(12) **OPIS PATENTOWY** (19) **PL** (11) **190755**
(13) **B1**

(21) Numer zgłoszenia: **330768**

(51) Int.Cl.⁸
A61K 31/455
A61P 17/00

(22) Data zgłoszenia: **07.01.1999**

(54)

Preparat do leczenia i profilaktyki chorób skóry

(43) Zgłoszenie ogłoszono:

17.07.2000 BUP 15/00

(45) O udzieleniu patentu ogłoszono:

31.01.2006 WUP 01/06

(73) Uprawniony z patentu:

PHARMENA Spółka z o.o., Łódź, PL

(72) Twórca(y) wynalazku:

Jan Adamus, Łódź, PL

Jerzy Gębicki, Łódź, PL

Anna Sysa-Jędrzejowska, Łódź, PL

(57) Preparat do leczenia i zapobiegania schorzeniom skóry, zawierający podłoże farmaceutyczne oraz substancję leczniczą, **znamienny tym**, że jako substancję leczniczą zawiera fizjologicznie akceptowaną sól 1-metylonikotynamidu, korzystnie chlorek, benzoesan, salicylan, octan, cytrynian, mleczan, w ilości 0,01-10% wagowych, zaś jako podłoże farmaceutyczne zawiera korzystnie maść na bazie euceryny i glicerolu, żel na bazie metylocelulozy oraz roztwór wodny alkoholu etylowego.

PL 190755 B1

Opis wynalazku

Przedmiotem wynalazku jest preparat do leczenia i profilaktyki chorób skóry, szczególnie tych, które objawiają się obecnością obrzęku, rumienia, wykwitów, rozszerzeniem powierzchniowych naczyń krwionośnych, z towarzyszącym złuszczeniem oraz swędem i pieczeniem skóry. Preparat jest skuteczny także w przypadku nasilonego łojotoku.

Znanych jest wiele preparatów o miejscowym działaniu przeciwzapalnym, przeciwobrzękowym, przeciwświądowym oraz przeciwłojotokowym, zawierających jako substancję leczniczą, między innymi, kortykosteroidy.

We wspomagającym leczeniu wewnętrznym chorób skóry stosuje się, między innymi, amid kwasu nikotynowego czyli witaminę PP.

Znana jest także maść o działaniu gojącym, przeciwzapalnym i przyspieszającym złuszczenie naskórka, o nazwie Dernilan, której składnikiem jest witamina PP.

Preparat do leczenia i profilaktyki chorób skóry, według wynalazku, zawiera podłoże farmaceutyczne oraz substancję leczniczą w postaci fizjologicznie akceptowanej soli 1-metylonikotynamidu, korzystnie chlorku, benzoesanu, salicylanu, octanu, cytrynianu, młeczianu, użytej w ilości 0,01-10% wagowych. Jako podłoże farmaceutyczne stosuje się korzystnie maść na bazie euceryny i glicerolu, żel na bazie metylocelulozy oraz roztwór wodny alkoholu etylowego.

Preparat według wynalazku, który może mieć postać maści, kremu, żelu, aerozolu natryskowego oraz roztworu (toniku), nie jest toksyczny, nie powoduje uczuleń skórnych i jest fizjologicznie tolerowany. Wykazuje skuteczność w leczeniu, między innymi, owrzodzeń podudzi, trądzika pospolitego, trądzika różowatego, łuszczycy, atopowego zapalenia skóry, bielactwa nabytego. Działanie profilaktyczne preparatu według wynalazku, potwierdzone dla chorób o charakterze przewlekłym i nawrotowym, na przykład łuszczycy, owrzodzenia podudzi, trądzika, polega na utrzymywaniu poprawy stanów uprzednio leczonych, przez dłuższy okres czasu po ustąpieniu aktywnych zmian chorobowych. Preparat według wynalazku wykazuje również działanie polegające na regeneracji i wygładzaniu naskórka, dzięki czemu znajduje zastosowanie także w kosmetologii lekarskiej. Po odpowiednim zabezpieczeniu dodatkami stabilizującymi preparat wykazuje trwałość równą kilkadziesiąt miesięcy. Preparat według wynalazku może także zawierać dodatek innych środków leczniczych, na przykład witaminę C, E, koenzym Q.

Przedmiot wynalazku ilustrują poniższe przykłady nie ograniczając jego sposobu.

P r z y k ł a d I.

Przygotowano maść o składzie w procentach wagowych:

euceryna	- 30%,
glicerol	- 60%,
chlerek 1-metylonikotynamidu	- 10%.

Maść tę przygotowano w następujący sposób. Chlerek 1-metylonikotynamidu dokładnie rozdrobniono i starannie wymieszano z niewielką ilością euceryny, po czym dodano pozostałą ilość euceryny oraz glicerol i całość mieszano aż do uzyskania jednolitej masy. Tak przygotowaną maść zastosowano do leczenia łuszczycy u 7 chorych. Po 10 dniach stosowania przygotowanej maści, u 6 osób zaobserwowano wyraźną poprawę polegającą na spłaszczeniu grudek i zmniejszeniu zaczerwienienia. U jednej osoby nie zaobserwowano poprawy stanu. U żadnego z chorych nie zaobserwowano niekorzystnego działania maści.

P r z y k ł a d II.

Przygotowano żel o składzie w procentach wagowych:

metyloceluloza	- 5,0%,
glicerol	- 12,0%,
woda	- 82,5%,
cytrynian 1-metylonikotynamidu	- 0,5%.

Żel ten przygotowano w następujący sposób. Metylocelulozę zdyspergowano w gorącej wodzie, po czym otrzymaną zawiesinę ochłodzono do około 6°C i starannie wymieszano z glicerolem. Następnie dodano rozdrobniony cytrynian 1-metylonikotynamidu i całość starannie wymieszano. Tak przygotowany żel zastosowano do leczenia owrzodzenia podudzi u 5 chorych. Po 10 dniach stosowania przygotowanego żelu u wszystkich chorych zaobserwowano wyraźną poprawę, tj. oczyszczenie

owrzodzenia i pojawienie się ziarniny. U żadnego z chorych nie zaobserwowano niekorzystnego działania żelu.

P r z y k ł a d III.

Przygotowano roztwór o składzie w procentach wagowych:

alkohol etylowy	- 40,00%,
woda	- 59,99%,
mleczan 1-metylonikotynamidu	- 0,01%.

Roztwór ten przygotowano w następujący sposób. Mleczan 1-metylonikotynamidu rozpuszczono w wodzie, po czym dodano alkohol etylowy. Otrzymany roztwór ochłodzono do temperatury pokojowej.

Tak przygotowany roztwór zastosowano do zapobiegania nawrotowi trądzika pospolitego u grupy 6 osób uprzednio leczonych przy użyciu żelu zawierającego 0,3% chlorku 1-metylonikotynamidu. U wszystkich 6 osób zaobserwowano wydłużenie okresu utrzymywania się poprawy stanów uprzednio leczonych. U żadnej z osób nie zaobserwowano niekorzystnego działania roztworu.

Zastrzeżenie patentowe

Preparat do leczenia i zapobiegania schorzeniom skóry, zawierający podłoże farmaceutyczne oraz substancję leczniczą, **znamienny tym**, że jako substancję leczniczą zawiera fizjologicznie akceptowaną sól 1-metylonikotynamidu, korzystnie chlorek, benzoesan, salicylan, octan, cytrynian, mleczan, w ilości 0,01-10% wagowych, zaś jako podłoże farmaceutyczne zawiera korzystnie maść na bazie euceryny i glicerolu, żel na bazie metylocelulozy oraz roztwór wodny alkoholu etylowego.

RZECZPOSPOLITA
POLSKA



Urząd Patentowy
Rzeczypospolitej Polskiej

(12) **OPIS PATENTOWY** (19) **PL** (11) **211459**
(13) **B1**

(21) Numer zgłoszenia: **350327**

(22) Data zgłoszenia: **07.01.2000**

(86) Data i numer zgłoszenia międzynarodowego:
07.01.2000, PCT/IB00/000019

(87) Data i numer publikacji zgłoszenia międzynarodowego:
13.07.2000, WO00/40559

(51) Int.Cl.

C07D 213/80 (2006.01)

C07D 213/82 (2006.01)

A61K 31/4425 (2006.01)

A61K 31/455 (2006.01)

A61P 17/02 (2006.01)

A61P 17/14 (2006.01)

(54) **Zastosowanie czwartorzędowych soli pirydyniowych oraz preparat farmaceutyczny zawierający czwartorzędowe sole pirydyniowe**

(30) Pierwszeństwo:

07.01.1999, PL, P-330768

(43) Zgłoszenie ogłoszono:

02.12.2002 BUP 25/02

(45) O udzieleniu patentu ogłoszono:

31.05.2012 WUP 05/12

(73) Uprawniony z patentu:

PHARMENA SPÓŁKA AKCYJNA, Łódź, PL

(72) Twórca(y) wynalazku:

JERZY GĘBICKI, Łódź, PL

ANNA SYSA-JĘDRZEJOWSKA, Łódź, PL

JAN ADAMUS, Łódź, PL

(74) Pełnomocnik:

rzecz. pat. Jadwiga Sitkowska

PL 211459 B1

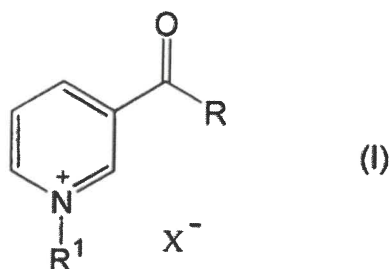
Opis wynalazku

Wynalazek dotyczy dziedziny leczenia chorób skóry oraz odpowiednich kompozycji farmaceutycznych do leczenia chorób i zaburzeń skóry. W szczególności, wynalazek dotyczy kompozycji farmaceutycznych do leczenia chorób skóry, szczególnie tych, które objawiają się obecnością obrzęku, rumienia, wykwitów, rozszerzeniem powierzchniowych naczyń krwionośnych, złuszczeniem skóry (włącznie z tymi, którym towarzyszy świąd i pieczenie skóry), a także przypadków intensywnego łojotoku.

Znanych jest wiele miejscowych preparatów, głównie zawierających kortykosteroidy, o działaniu przeciwzapalnym, przeciwobrzękowym, przeciwłojotokowym i przeciwświądowym. We wspomagającym leczeniu wewnętrznym chorób skóry stosuje się, między innymi, nikotynamid, czyli witaminę PP. Znana jest także maść o nazwie Dernilan, zawierająca nikotynamid, alantoinę, kwas salicylowy i kamforę, która działa przeciwzapalnie i złuszcząco na skórę. Zastosowanie nikotynamidu do leczenia trądziku pospolitego przedstawiono w opisie patentowym EP-A-0 052 705; zastosowanie pochodnych nikotynamidu do leczenia łuszczycy przedstawiono w opisie patentowym US-A-4 067 975; a zastosowanie niektórych pochodnych nikotynamidu i kwasu nikotynowego do leczenia różnych schorzeń skóry przedstawiono w opisie patentowym WO-A-98/52 927.

Obecnie, nieoczekiwanie okazało się, że sole 1-alkilnikotynoamidu oraz sole estrów kwasu 1-alkilnikotynowego mogą być zastosowane do leczenia różnorodnych chorób skóry. Okazało się także, że metoda leczenia przy użyciu tych soli ma istotną przewagę nad metodą leczenia przy użyciu nikotynamidu, która wyraża się w szczególności większą efektywnością działania soli 1-alkilnikotynoamidu oraz soli estrów kwasu 1-alkilnikotynowego dla określonej dawki leku i/lub mniejszym udziałem niepożądanych efektów ubocznych. W szczególności wykazano, że leczenie chorób skóry, takich jak trądziki, polegające na miejscowym stosowaniu roztworów soli 1-metylnikotynoamidu lub soli estru kwasu 1-metylnikotynowego według wynalazku, jest co najmniej tak samo efektywne, jak leczenie tych samych chorób skóry roztworami nikotynamidu lub kwasu nikotynowego, dla stężenia roztworów soli według wynalazku około 100-krotnie mniejszego od stężenia roztworów nikotynamidu lub kwasu nikotynowego, przy czym roztwory soli według wynalazku nie wywołują żadnych zauważalnych efektów ubocznych.

Zatem, przedmiotem wynalazku zgodnie z pierwszym aspektem jest zastosowanie czwartorzędowych soli pirydyniowych o wzorze (I):



w którym:

R oznacza grupę NR^2R^3 lub grupę OR^4 ;

R^1 oznacza grupę metylową;

R^2 i R^4 niezależnie oznaczają atom wodoru lub grupę C_{1-4} -alkilową;

R^3 oznacza atom wodoru, grupę C_{1-4} -alkilową lub grupę CH_2OH ;

X^- jest fizjologicznie odpowiednim przeciwjonem;

do wytwarzania leku przeznaczonego do leczenia chorób lub zaburzeń skóry.

W związkach o wzorze (I) R^2 jest korzystnie grupą etylową, metylową lub atomem wodoru; korzystniej R^2 jest grupą metylową lub atomem wodoru, najkorzystniej - atomem wodoru.

R^3 jest, korzystnie, grupą CH_2OH , grupą metylową lub atomem wodoru; korzystniej R^3 jest grupą CH_2OH lub atomem wodoru, najkorzystniej - atomem wodoru.

R^4 jest, korzystnie, wybrane z grup C_{1-4} -alkilowych.

Korzystnie, R^4 jest grupą propylową, etylową, metylową lub atomem wodoru, korzystniej R^4 jest grupą propylową, etylową lub metylową, najkorzystniej - grupą propylową lub etylową.

R jest, korzystnie, grupą NR^2R^3 .

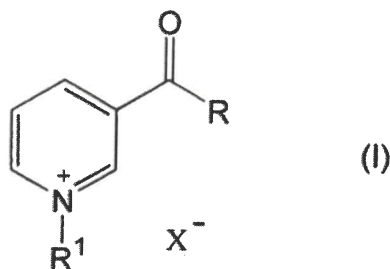
W jednym szczególnie korzystnym wykonaniu, związek o wzorze (I) według wynalazku jest solą 1-metylonikotynoamidu, czyli R^2 i R^3 są atomami wodoru.

W innym szczególnie korzystnym wykonaniu, związek o wzorze (I) według wynalazku jest solą 1-metylo-N'-hydroksymetylonikotynoamidu, czyli R^2 jest atomem wodoru, a R^3 jest grupą CH_2OH .

W następnym szczególnie korzystnym wykonaniu związek o wzorze (I) według wynalazku jest solą kwasu 1-metylonikotynowego, czyli R^4 jest atomem wodoru.

W następnym szczególnie korzystnym wykonaniu, związek o wzorze (I) według wynalazku jest solą estru etylowego kwasu 1-metylonikotynowego lub solą estru propylowego kwasu 1-metylonikotynowego, czyli R^4 jest grupą propylową lub etylową.

Przedmiotem wynalazku są czwartorzędowe sole pirydyniowe o wzorze (I):



w którym:

R oznacza grupę NR^2R^3 lub grupę OR^4 ;

R^1 oznacza grupę metylową;

R^2 i R^3 niezależnie oznaczają atom wodoru lub grupę C_{1-4} -alkilową;

R^4 oznacza grupę C_{1-4} -alkilową;

X^- jest fizjologicznie odpowiednim przeciwjonem;
do stosowania w terapii.

Przedmiotem wynalazku jest także preparat farmaceutyczny, który zawiera związek o wzorze (I),

w którym:

R oznacza grupę NR^2R^3 lub grupę OR^4 ;

R^1 oznacza grupę metylową;

R^2 i R^3 niezależnie oznaczają atom wodoru lub grupę C_{1-4} -alkilową;

R^4 oznacza grupę C_{1-4} -alkilową;

X^- jest fizjologicznie odpowiednim przeciwjonem;

oraz odpowiednie dopuszczalne farmaceutycznie podłoża, rozcieńczalniki lub składniki pomocnicze.

Jak wskazano powyżej, X^- jest dowolnym fizjologicznie odpowiednim przeciwjonem. Tak więc, sole 1-alkilonikotynoamidu, sole kwasu 1-alkilonikotynowego oraz sole estrów kwasu 1-alkilonikotynowego mogą być pochodnymi każdego fizjologicznie akceptowanego kwasu, tak organicznego, jak i nieorganicznego. Odpowiednie sole kwasów nieorganicznych to, na przykład, chlorek, bromek, jodek i węglan; odpowiednimi solami kwasów organicznych mogą być sole kwasów mono- di- i tri- C_{1-18} -karboksylowych, na przykład: octan, benzoesan, salicylan, hydroksooctan, mlecza, malonian i cytrynian. Korzystnie, sole mogą być chlorkami, benzoesanami, salicylanami, octanami, cytrynianami i mlecza-nami; specjalnie korzystnie - chlorkami.

Niektóre ze związków o wzorze (I) są dostępne handlowo, na przykład chlorek 1-metylonikotynoamidu (Sigma) i chlorek kwasu 1-metylonikotynowego (Sigma). Związki te mogą być też w łatwy sposób syntetyzowane z dostępnych handlowo substratów (włączając nikotynamid i kwas nikotynowy), znanymi metodami. Metody takie mogą obejmować syntezy wykorzystujące odpowiednio podstawione pochodne pirydyny jako substraty.

Leczenie stanów chorobowych skóry może polegać na doustnym podawaniu związku o wzorze (I), w postaci odpowiedniej kompozycji farmaceutycznej, korzystnie w postaci tabletek lub kapsułek. Jednakże szczególnie użyteczne są kompozycje zawierające związek o wzorze (I), przeznaczone do stosowania miejscowego. Rodzaj użytego podłoża, według wynalazku, zależy od rodzaju wymaganej kompozycji. Kompozycje do stosowania miejscowego, według wynalazku, mogą mieć wiele dobrze znanych form. Są to, między innymi, płyny kosmetyczne, kremy, żele, sztyfty, szampony, mydła, aerozole, maści, pasty i pianki. Te formy mogą zawierać różne rodzaje podłoży, między innymi podłoża

rozpuszczalnikowe, aerosolowe, emulsyjne, żelowe, a także substancje stałe oraz liposomy. Najbardziej odpowiednie formy, według wynalazku, to: maści, żele, kremy, szampony, mydła, aerozole, płyny kosmetyczne lub roztwory.

Związek o wzorze (I) może być stosowany miejscowo na skórę (włączając skórę głowy) lub na błony śluzowe, na przykład poprzez podawanie donosowe, doustne, dopochwowe lub doodbytnicze; korzystnie poprzez podawanie w miejscu, w którym występują najsilniej zaznaczone zmiany chorobowe, oparzenie lub rana.

Forma leku do stosowania miejscowego, według wynalazku, zawiera efektywną i bezpieczną ilość dermatologicznie dopuszczalnego podłoża, do którego wprowadzany jest związek o wzorze (I) oraz inne opcjonalne składniki, w taki sposób, aby umożliwić przenikanie do skóry lub do innych istotnych miejsc, związku o wzorze (I) oraz innych opcjonalnych składników, w odpowiednim stężeniu. Podłoże może więc działać jako rozcieńczalnik, środek dyspergujący, rozpuszczalnik i tym podobnie, tak, aby zapewnić odpowiednie i równomierne stężenie związku o wzorze (I) w wybranym miejscu jego działania.

Forma leku do stosowania miejscowego, według wynalazku, zawiera korzystnie od około 90 do 99,95% farmaceutycznego podłoża oraz około 0,005 do około 10% wagowo związku o wzorze (I), zdefiniowanego powyżej.

Korzystniej, forma leku do stosowania miejscowego, według wynalazku, zawiera około 0,01 do około 10% wagowo związku o wzorze (I). Jako farmaceutyczne podłoże stosuje się korzystnie maść, żel lub roztwór wodny. Zawartość związku o wzorze (I) w maści wynosi, korzystnie, od 0,1 do 10% wagowo, korzystniej 0,5 do 10%. Zawartość związku o wzorze (I) w żelu wynosi, korzystnie, od 0,05 do 2% wagowo, korzystniej - od 0,05 do 1%, najkorzystniej - od 0,1 do 0,5%. Zawartość związku o wzorze (I) w roztworze wynosi, korzystnie, od 0,005 do 0,1% wagowo, korzystniej - od 0,005 do 0,05%, najkorzystniej - 0,01%.

Podłoże farmaceutyczne może zawierać jedną lub kilka dermatologicznie akceptowanych stałych, półstałych lub ciekłych wypełniaczy, rozcieńczalników, rozpuszczalników, domieszek objętościowych i tym podobnych. Podłoże może być substancją stałą, półstałą lub ciekłą; korzystnie podłoże jest, w swej istocie, cieczą. Podłoże może być substancją nieaktywną w procesie leczenia lub może wykazywać własne, korzystne działanie na skórę. Zawartość podłoża może być różna, zależnie od jego rodzaju, założonej zawartości związku o wzorze (I) oraz zawartości innych opcjonalnych składników.

Odpowiednie podłoża to podłoża standardowe oraz inne znane podłoża, które są dopuszczalne dermatologicznie. Podłoże powinno być także dostosowane pod względem własności fizykochemicznych do związku o wzorze (I) i nie powinno pogarszać stabilności, efektywności i innych korzystnych własności formy leku według wynalazku.

Korzystnie, składniki form leku według wynalazku nie powinny wykazywać żadnych interakcji, które mogłyby w istotnym stopniu zmniejszyć efektywność formy leku w zwykłe spotykanych warunkach.

Podłoża zawierają, korzystnie, hydrofilowy i akceptowany dermatologicznie rozcieńczalnik. Używany tu termin „rozcieńczalnik” obejmuje substancje, w których związek o wzorze (I) może być zdyspergowany, rozpuszczony lub w inny sposób z nimi połączony.

Przykłady rozcieńczalników hydrofilowych to: woda, hydrofilowe ciecze organiczne, takie jak niższe jednohydroksylowe alkohole (C_1 - C_4) oraz glikole i poliole o niskiej masie cząsteczkowej, w tym glikol propylenowy i glikol polietylenowy (na przykład o masie cząsteczkowej 200-600 g/mol), glikol polipropylenowy (na przykład o masie cząsteczkowej 425-2025 g/mol), gliceryna, glikol butylenowy, 1,2,4-butanotriol, estry sorbitolu, 1,2,6-heksanotriol, etanol, izopropanol, butanodiol, eter propanolowy, etoksyetery, propoksyetery, a także ich kombinacje.

Korzystnym rozcieńczalnikiem jest woda. Kompozycja zawiera, korzystnie, od około 60% do około 99,99% hydrofilowego rozcieńczalnika.

Roztwory, według wynalazku, zawierają zwykle dermatologicznie dopuszczalny hydrofilowy rozcieńczalnik. Roztwory użyteczne według wynalazku zawierają, korzystnie, od około 60% do około 99,99% hydrofilowego rozcieńczalnika.

Aerozole, według wynalazku, mogą być sporządzane przez dodanie czynnika aeroszującego do roztworu opisanego powyżej. Przykładowe czynniki aeroszujące to chlorofluorowane węglowodory o niskiej masie cząsteczkowej. Inne stosowane czynniki są opisane w publikacji: Sagarin, *Cosmetics Science and Technology*, Wydanie 2, Tom 2, str. 443-465 (1972). Aerozole zwykle nanosi się na skórę poprzez bezpośrednie natryskiwanie.

Kompozycje do stosowania miejscowego, według wynalazku, w tym, lecz nie wyłącznie, płyny kosmetyczne i kremy, mogą zawierać dermatologicznie akceptowany środek zmiękczający, który pokrywa skórę warstwą chroniącą przed wysuszeniem, zwiększa gładkość i elastyczność skóry, a także zapobiega wysuszeniu skóry lub usuwa suchość skóry i/lub chroni skórę.

Takie kompozycje zawierają, korzystnie, od około 2% do około 50% odpowiedniego środka zmiękczającego. Są to zwykle substancje nie mieszające się z wodą, o konsystencji oleju lub wosku. Znanych jest wiele różnorodnych środków zmiękczających, które mogą być używane, według wynalazku.

Liczne przykłady substancji, które można stosować jako środki zmiękczające zawiera publikacja: Sagarin, *Cosmetics Science and Technology*, Wydanie 2, Tom 1, str. 32-43 (1972).

Płyny kosmetyczne i kremy, według wynalazku, zawierają, ogólnie biorąc, podłoże rozpuszczalnikowe oraz jeden lub kilka środków zmiękczających.

Płyny kosmetyczne zwykle zawierają od około 1% do około 20%, korzystnie od około 5% do około 10% takiego środka; i od około 50% do około 90% wody, korzystnie od około 60% do około 80% wody.

Krem zwykle zawiera od około 5% do około 50%, korzystnie od około 10% do około 20% środka zmiękczającego; i od około 45% do około 85% wody, korzystnie od około 50% do około 75% wody.

Maści, zgodnie z wynalazkiem, mogą zawierać proste podłoże w postaci oleju zwierzęcego lub roślinnego albo półstałych węglowodorów (oleistych); podłoża maściowe absorpcyjne, które absorbują wodę tworząc emulsje; lub podłoża rozpuszczalne w wodzie, na przykład podłoże roztworu, rozpuszczalne w wodzie.

Maści mogą także zawierać substancję zagęszczającą, taką jak opisane w publikacji: Sagarin, *Cosmetics Science and Technology*, Wydanie 2, Tom 1, str. 72-73 (1972) oraz/lub środek zmiękczający. Dla przykładu, maść może zawierać od około 2% do około 10% środka zmiękczającego; i od około 0,1% do około 2% substancji zagęszczającej.

Maści zgodnie z wynalazkiem zawierają, korzystnie, eucerynę i glicerynę; żele zawierają, korzystnie, metylcelulozę, glicerynę i wodę lub zawierają, korzystnie, kwas poliakrylowy, glikol polietylenowy, etanol, trietanolaminę, paraben i wodę; roztwory stanowią, korzystnie, roztwory wodne lub roztwory w alkoholu etylowym albo glikolu propylenowym.

Według wynalazku, związki o wzorze (I) wykazują działanie lecznicze w stosunku do chorób lub zaburzeń skóry, w tym owrzodzenia podudzi, trądzika pospolitego, trądzika różowatego, łuszczycy, atopowego zapalenia skóry i bielactwa nabytego.

Dodatkowo wykazano, że związki o wzorze (I) są skuteczne w leczeniu łysienia, szczególnie łysienia plackowatego i androgenowego, a także spowodowanego chemioterapią lub radioterapią.

Dodatkowo wykazano, że związki o wzorze (I) są skuteczne w leczeniu oparzeń termicznych i oparzeń gorącą cieczą lub parą (szczególnie w przypadku oparzeń 1-go i 1/2-go stopnia), jak i oparzeń słonecznych, a także w gojeniu ran.

Wykazano także działanie profilaktyczne lub prewencyjne związków o wzorze (I) w stosunku do chorób o charakterze przewlekłym i nawrotowym, takich jak, dla przykładu, łuszczycy, owrzodzenie podudzi lub trądzik. Działanie profilaktyczne polega na utrzymywaniu poprawy stanów uprzednio leczonych przez dłuższy okres czasu, po ustąpieniu aktywnych zmian chorobowych.

Związki o wzorze (I) wykazują również użyteczne działanie w kosmologii, polegające w szczególności na regeneracji i wygładzaniu naskórka, stąd wynalazek obejmuje także działanie przeciwzmarszczkowe związków o wzorze (I).

Kompozycje według wynalazku mogą zawierać dodatek innych substancji, w szczególności dodatek powszechnie stosowanych stabilizatorów może korzystnie zwiększyć trwałość kompozycji, na przykład do 2 lat.

Związki o wzorze (I), zdefiniowane powyżej, mogą być stosowane łącznie z innymi związkami, wykazującymi działanie lecznicze w stosunku do chorób skóry wymienionych powyżej.

Kompozycje zawierające związek o wzorze (I) mogą zawierać związek o wzorze (I), łącznie z jednym lub kilkoma innymi związkami o takim działaniu leczniczym. Inne odpowiednie związki o takim działaniu obejmują, na przykład, witaminę A, witaminę C, witaminę E, koenzym Q, mocznik (szczególnie 1-30%), alantoinę (szczególnie 0,1-1%), nadtlenek benzoylu (5-10%), mentol, lecytynę, kwas salicylowy (szczególnie 0,5-10%), panthenol (szczególnie 0,5-5%) oraz antybiotyki, szczególnie erytromycynę zasadową (1-5%), fosforan klindamycyny (1-5%) i chlorowodorek tetracykliny (1-5%),

przy czym podane w nawiasach, wyrażone wagowo zawartości tych związków w kompozycji są szczególnie korzystne, lecz nie są ograniczone przez podane wartości.

Przedmiot wynalazku ilustrują poniższe przykłady, nie ograniczając jego sposobu. Zawartość składników podano w procentach wagowych.

Przykład 1

Maść o następującym składzie:

Euceryna	30%
Gliceryna	60%
Związek o wzorze (I)	10%

Maść przygotowano w następujący sposób. Związek o wzorze (I) dokładnie rozdrobniono i starannie wymieszano z niewielką ilością euceryny, po czym dodano pozostałą eucerynę oraz glicerynę i całość mieszano aż do uzyskania jednolitej masy.

Maść według przykładu 1, zawierającą chlorek 1-metylonikotynoamidu zastosowano do miejscowego leczenia łuszczycy u 7 chorych. Po 10 dniach stosowania tej maści, u 6 pacjentów zaobserwowano znaczną poprawę polegającą na spłaszczeniu grudek i ustąpieniu zaczerwienienia. U żadnego z chorych nie zaobserwowano niekorzystnego działania maści.

Przykład 2

Żel o następującym składzie:

Metyloceluloza	5,0%
Gliceryna	2,0%
Woda	82,5%
Związek o wzorze (I)	0,5%

Żel przygotowano w następujący sposób. Metylocelulozę w postaci proszku dodano do intensywnie mieszanej gorącej wody. Otrzymaną dyspersję ochłodzono do około 6°C, po czym wymieszano ją z gliceryną. Następnie dodano związek o wzorze (I) i całość starannie wymieszano.

Żel według przykładu 2, zawierający cytrynian 1-metylonikotynoamidu użyto do miejscowego leczenia owrzodzenia podudzi u 5 chorych. Po 10 dniach stosowania żelu, u wszystkich pacjentów zaobserwowano znaczną poprawę, polegającą na oczyszczeniu owrzodzenia i pojawieniu się ziarniny. U żadnego z pacjentów nie zaobserwowano niekorzystnego działania żelu.

Przykład 3

Żel o następującym składzie:

Metyloceluloza	5,0%
Gliceryna	12,0%
Woda	82,7%
Związek o wzorze (I)	0,3%

Żel otrzymano analogicznie jak w przykładzie 2.

Żel według przykładu 3, zawierający chlorek 1-metylonikotynoamidu, użyto do miejscowego leczenia trądzika młodzieńczego u 6 pacjentów. Po zastosowaniu leczenia stwierdzono zmniejszenie aktywnych zmian chorobowych u wszystkich pacjentów.

Wykazano, że preparat żelowy analogiczny do opisanych w przykładach 2 i 3, lecz zawierający kwas poliakrylowy, glikol propylenowy, etanol, trietanolaminę, paraben i wodę demineralizowaną oraz związek o wzorze (I), wykazuje również aktywność leczniczą.

Przykład 4

Roztwór zawierający:

Alkohol etylowy	40,00%
Wodę	59,99%
Związek o wzorze (I)	0,01%

Roztwór sporządzono następująco. Związek o wzorze (I) rozpuszczono w wodzie, dodano alkohol etylowy, po czym otrzymany roztwór ochłodzono do temperatury pokojowej.

Roztwór według przykładu 4, zawierający mleczan 1-metylonikotynoamidu, zastosowano do zapobiegania nawrotowi trądzika młodzieńczego u grupy pacjentów opisanych w przykładzie 3. U wszystkich pacjentów zaobserwowano wydłużenie okresu utrzymywania się poprawy po ustąpieniu aktywnych stanów chorobowych. U żadnego z pacjentów nie zaobserwowano niekorzystnego działania roztworu.

Przykład 5

Zbadano wpływ miejscowo stosowanych soli 1-metylonikotynoamidu na proces łysienia u 10 pacjentów z rozpoznaniem łysienia plackowatego oraz u 24 pacjentów, dla których nie określono przyczyny łysienia.

Pacjenci z rozpoznaniem łysienia plackowatego używali szamponu zawierającego 0,5% wagiowo chlorku 1-metylonikotynoamidu, albo codziennie, albo co drugi dzień oraz stosowali miejscowo żel według przykładu 3, dwa razy dziennie. Podczas pierwszego miesiąca kuracji u 8 pacjentów zaobserwowano odrost włosów. U pozostałych pacjentów postęp choroby został zahamowany, chociaż nie zaobserwowano odrostu włosów.

Pacjenci, u których nie rozpoznano przyczyny łysienia, stosowali szampon zawierający 0,5% wagiowo chlorku 1-metylonikotynoamidu, jeden raz dziennie. U wszystkich pacjentów postęp łysienia został zatrzymany; u niektórych z nich zaobserwowano odrost włosów.

Żaden z pacjentów nie uskarżał się na niepożądane efekty kuracji, takie jak świąd, czy podrażnienie skóry.

Dodatkowym i niespodziewanym skutkiem opisanego powyżej leczenia łysienia był, w niektórych przypadkach, powrót naturalnego zabarwienia siwych włosów; w konsekwencji uważa się, że ten sposób leczenia może zapobiegać siwieniu włosów. Takie zastosowanie związków o wzorze (I) jest również przedmiotem obecnego wynalazku.

Przykład 6

Zbadano wpływ miejscowo stosowanych soli 1-metylonikotynoamidu na oparzenia skóry u 19 pacjentów.

Żel według przykładu 3 stosowano kilkanaście razy dziennie bezpośrednio na powierzchnię poparzonej skóry u pacjentów z oparzeniami w wyniku naświetlania promieniowaniem UV, z oparzeniami termicznymi, a także powstałymi wskutek działania gorących cieczy. Leczeniu poddano 15 pacjentów z oparzeniami 1-go stopnia oraz 4 pacjentów z oparzeniami 2-go stopnia.

U pacjentów z oparzeniami 1-go stopnia w ciągu pierwszych 24 godzin nastąpiło znaczne zmniejszenie bólu i obrzęku, rumień zniknął u 11 pacjentów w ciągu 2-3 dni, a u pozostałych 4 pacjentów - po 6 dniach.

U pacjentów z oparzeniami 2-go stopnia ból uległ znacznemu osłabieniu w ciągu 2 dni, pęcherze zostały wchłonięte po 1-3 dniach, a obrzęk zniknął po 2-3 dniach. Proces odbudowy naskórka w miejscach uszkodzeń oraz w obrębie powierzchownego owrzodzenia był bardzo szybki, następował po 7 do 14 dniach, zależnie od rozległości uszkodzeń skóry.

Blizny będące pozostałością po wyleczeniu skóry pokrytej owrzodzeniem, uznawano za problem kosmetyczny, zarówno przez lekarza jak i pacjenta. Nie zaobserwowano żadnego niekorzystnego efektu zastosowanego leczenia.

Dodatkowo, podobne do wyżej opisanego zastosowanie żelu według przykładu 3 u 10 pacjentów z poważnymi oparzeniami słonecznymi, spowodowało znaczą poprawę ich stanu.

Przykłady dodatkowe

Podobnie wykazano, że efektywne działanie lecznicze w stosunku do chorób skóry wymienionych powyżej, w szczególności w stosunku do trądzików i łuszczycy, mają preparaty farmaceutyczne zawierające następujące związki:

kwas 1-metylonikotynowy;

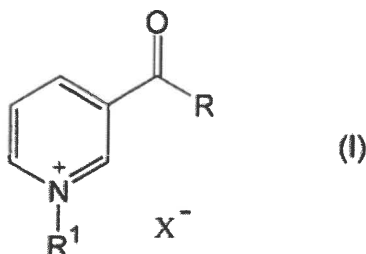
sole estru etylowego kwasu 1-metylonikotynowego;

sole estru propylowego kwasu 1-metylonikotynowego.

Podobnie wykazano, że preparaty farmaceutyczne zawierające sole 1-metylo-N'-hydroksymetylonikotynoamidu wykazują efektywne działanie lecznicze w stosunku do chorób i zaburzeń skóry wymienionych powyżej.

Zastrzeżenia patentowe

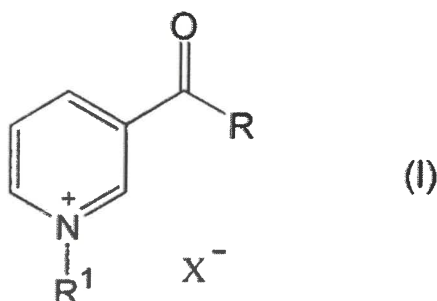
1. Zastosowanie związku o wzorze (I):



w którym:

- R oznacza grupę NR²R³ lub grupę OR⁴;
- R¹ oznacza grupę metylową;
- R² i R⁴ niezależnie oznaczają atom wodoru lub grupę C₁₋₄-alkilową;
- R³ oznacza atom wodoru, grupę C₁₋₄-alkilową lub grupę CH₂OH;
- X⁻ jest fizjologicznie odpowiednim przeciwjonem;
- do wytwarzania leku przeznaczonego do leczenia chorób lub zaburzeń skóry.
- 2. Zastosowanie związku o wzorze (I) według zastrz. 1, do wytwarzania leku przeznaczonego do leczenia oparzeń słonecznych, oparzeń termicznych i oparzeń gorącą cieczą lub parą oraz do wspomagania gojenia ran.
- 3. Zastosowanie według zastrz. 1 albo 2, w którym R oznacza grupę NR²R³.
- 4. Zastosowanie według dowolnego z zastrz. 1 do 3, w którym R² jest grupą metylową lub atomem wodoru.
- 5. Zastosowanie według dowolnego z zastrz. 1 do 4, w którym R³ jest grupą CH₂OH lub atomem wodoru.
- 6. Zastosowanie według zastrz. 1 albo 2, w którym R jest grupą OR⁴, a R⁴ oznacza grupę C₁₋₄-alkilową.
- 7. Zastosowanie według zastrz. 1 albo 2, albo 5, w którym R⁴ jest grupą propylową lub etylową.
- 8. Zastosowanie według zastrz. 1, w którym związek o wzorze (I) jest wybrany spośród:
 - soli 1-metylonikotynoamidu; i
 - soli 1-metylo-N'-hydroksymetylonikotynoamidu.
- 9. Zastosowanie według zastrz. 1, w którym związek o wzorze (I) jest wybrany spośród:
 - soli estru etylowego kwasu 1-metylonikotynowego;
 - soli estru propylowego kwasu 1-metylonikotynowego.
- 10. Zastosowanie według zastrz. 1, w którym związek o wzorze (I) jest wybrany spośród:
 - soli kwasu 1-metylonikotynowego.
- 11. Zastosowanie według dowolnego z zastrz. 1 do 10, w którym sól jest chlorkiem, benzoesaniem, salicylanem, octanem, cytrynianem lub mleczanem.
- 12. Zastosowanie według zastrz. 1 albo 2, w którym związek o wzorze (I) jest wybrany spośród:
 - chlorku 1-metylonikotynoamidu;
 - cytrynianu 1-metylonikotynoamidu;
 - mleczanu 1-metylonikotynoamidu;
 - chlorku 1-metylo-N'-hydroksymetylonikotynoamidu;
 - chlorku kwasu 1-metylonikotynowego;
 - chlorku estru etylowego kwasu 1-metylonikotynowego; i
 - chlorku estru propylowego kwasu 1-metylonikotynowego.

13. Związek o wzorze (I):



w którym:

R oznacza grupę NR²R³ lub grupę OR⁴;

R¹ oznacza grupę metylową;

R² i R³ niezależnie oznaczają atom wodoru lub grupę C₁₋₄-alkilową;

R⁴ oznacza grupę C₁₋₄-alkilową;

X⁻ jest fizjologicznie odpowiednim przeciwjonem;
do stosowania w terapii.

14. Związek o wzorze (I) jak określony w zastrz. 13, w którym związek jest wybrany z następujących związków:

chlorku 1-metylonikotynoamidu;

cytrynianu 1-metylonikotynoamidu;

mleczanu 1-metylonikotynoamidu;

chlorku estru etylowego kwasu 1-metylonikotynowego; i

chlorku estru propylowego kwasu 1-metylonikotynowego,

do stosowania w terapii.

15. Preparat farmaceutyczny, **znamienny tym**, że zawiera związek o wzorze (I), określony jak w zastrz. 13 lub 14 oraz odpowiednie dopuszczalne farmaceutycznie podłoża, rozcieńczalniki lub składniki pomocnicze.

16. Preparat według zastrz. 15, **znamienny tym**, że jest przeznaczony do stosowania miejscowego i zawiera od około 90 do 99,95% podłoża farmaceutycznego, oraz od około 0,005 do około 10% wagowo związku o wzorze (I).

17. Preparat według zastrz. 16, **znamienny tym**, że zawiera od około 0,01% do około 10% wagowo związku o wzorze (I).

18. Preparat według zastrz. 16 albo 17, **znamienny tym**, że ma postać maści lub żelu.

19. Preparat według zastrz. 16 albo 17, **znamienny tym**, że ma postać roztworu wodnego.

RZECZPOSPOLITA
POLSKA



Urząd Patentowy
Rzeczypospolitej Polskiej

(12) **OPIS PATENTOWY**

(19) **PL**

(11) **205047**

(13) **B1**

(21) Numer zgłoszenia: **358682**

(22) Data zgłoszenia: **11.02.2003**

(51) Int.Cl.

A61K 31/7084 (2006.01)

A61P 17/06 (2006.01)

(54) **Zastosowanie dinukleotydu nikotynamido-adeninowego (NAD) i/lub fosforanu
dinukleotydu nikotynamido-adeninowego (NADP) do leczenia łuszczycy**

(43) Zgłoszenie ogłoszono:

23.08.2004 BUP 17/04

(45) O udzieleniu patentu ogłoszono:

31.03.2010 WUP 03/10

(73) Uprawniony z patentu:

PHARMENA Spółka Akcyjna, Łódź, PL

(72) Twórca(y) wynalazku:

Jerzy Gębicki, Łódź, PL

Anna Woźniacka, Łódź, PL

Anna Sysa-Jędrzejowska, Łódź, PL

Jan Adamus, Łódź, PL

(74) Pełnomocnik:

**Sitkowska Jadwiga, Rzecznik Patentowy,
Kancelaria Patentowa**

PL 205047 B1

Opis wynalazku

Niniejszy wynalazek dotyczy nowego zastosowania leczniczego dinukleotydu nikotynamido-adeninowego (NAD) i/lub fosforanu dinukleotydu nikotynamido-adeninowego (NADP) do wytwarzania leku do leczenia łuszczycy lub zapobiegania nawrotom łuszczycy.

Znany jest preparat do miejscowego leczenia łuszczycy, o nazwie Cygnolina, zawierający 1,8,9-antra-cenotriol jako składnik leczniczy. Preparat ten ma niepożądane działanie uboczne, w związku z czym jest stosowany głównie pod kontrolą lekarską w warunkach hospitalizacji. Znane jest także stosowanie do leczenia łuszczycy miejscowych preparatów glikokortyko-steroidowych o działaniu przeciwzapalnym. Przewlekłe stosowanie tych preparatów powoduje szereg niepożądanych objawów ubocznych, takich jak pocienienie i zanik naskórka, trwałe rozszerzenie powierzchniowych naczyń krwionośnych, a przy stosowaniu na rozległe powierzchnie skóry preparaty te wchłaniając się wywierają również negatywne działanie ogólne.

Obecnie nieoczekiwanie okazało się, że utlenione formy koenzymów: dinukleotydu nikotynamido-adeninowego (NAD), fosforanu dinukleotydu nikotynamido-adeninowego (NADP), lub mieszanina obu tych koenzymów mogą być zastosowane do miejscowego leczenia łuszczycy. Koenzymy te są już obecne w niewielkich ilościach w komórkach, między innymi w komórkach skóry, a ich rola polega na udziale w biochemicznych procesach utleniania-redukcji. Nieoczekiwanie okazało się, że leczenie łuszczycy przy użyciu tych koenzymów ma istotną przewagę nad dotychczas stosowanymi środkami, wyrażającą się brakiem niepożądanych efektów ubocznych użycia tych koenzymów, podczas gdy efektywność ich działania leczniczego jest porównywalna do efektywności działania leczniczego Cygnoliny oraz preparatów glikokortyko-steroidowych.

Z publikacji międzynarodowego zgłoszenia patentowego WO 99/ 12951 znane jest zastosowanie NAD i NADP do leczenia chorób nowotworowych i infekcyjnych, oraz kompozycje farmaceutyczne do takiego leczenia. Działanie to przypisano podwyższeniu wewnątrzkomórkowego poziomu jednego z głównych produktów enzymatycznej degradacji NAD lub NADP, cyklicznej ADP-rybozy, co zaburza równowagowy poziom jonów wapniowych, doprowadzając do apoptotycznej śmierci komórki. Wskazano kompozycje w postaci jałowych roztworów do podawania pozajelitowego, tabletek i kapsułek. Nie podano żadnych szczegółowych wskazówek co do zawartości substancji czynnej w takich kompozycjach. Nie sugerowano też formy takiej kompozycji do stosowania miejscowego na skórę.

W opisie zgłoszenia patentowego EP 0 256 472 A2 ujawniono środki kosmetyczne do stosowania na skórę, zwłaszcza twarzy, zawierające NAD lub NADP jako składnik czynny, w ilości 0,001 do 5% wagowych, szczególnie korzystnie 0,01 do 2% wagowych. Koenzymy NAD i NADP powodują uaktywnienie komórek skóry i pobudzają metabolizm. Podano, że te preparaty kosmetyczne zapobiegają starzeniu się skóry, mają działanie przeciwzmarszczkowe i nadają skórze gładki, nawilżony i młody wygląd.

Ze zgłoszenia patentowego EP484199 B1 znane jest zastosowanie kosmetyczne NAD i/lub NADP do stosowania miejscowego dla zmniejszania rumienia spowodowanego promieniowaniem słonecznym oraz kompozycja kosmetyczna przeznaczona do takiego stosowania, zawierająca od 0,05 do 1% wagowych NAD i/lub NADP w stosunku do całkowitej wagi kompozycji.

Wykorzystanie zredukowanej formy (NADH) koenzymu NAD w terapii chorób skóry manifestujących się stanem zapalnym ujawniono w polskim zgłoszeniu patentowym P-328477. Należy jednak podkreślić, że mechanizm leczniczego działania koenzymu NADH w tych schorzeniach skóry jest całkowicie odmienny niż mechanizm działania koenzymu NAD, i opiera się na właściwościach przeciwutleniających NADH.

Przedmiotem niniejszego wynalazku jest nowe zastosowanie dinukleotydu nikotynamido-adeninowego (NAD) i/lub fosforanu dinukleotydu nikotynamido-adeninowego (NADP) do wytwarzania kompozycji farmaceutycznej do miejscowego podawania na skórę do leczenia łuszczycy i zapobiegania nawrotom łuszczycy.

Kompozycja farmaceutyczna zgodnie z wynalazkiem zawiera jako składnik czynny NAD, NADP lub ich mieszaninę.

W pierwszym wariantcie wynalazek obejmuje zastosowanie NAD lub NADP lub ich mieszanin do wytwarzania kompozycji farmaceutycznej do leczenia łuszczycy.

W przypadku kompozycji do leczenia łuszczycy odpowiednia jest zawartość NAD lub NADP lub ich mieszaniny w ilości od 0,2 do 1% wagowych w stosunku do całej kompozycji.

W drugim wariantcie wynalazek obejmuje zastosowanie NAD lub NADP lub ich mieszanin do wytwarzania kompozycji farmaceutycznej do zapobiegania nawrotom łuszczycy.

W przypadku kompozycji do zapobiegania nawrotom łuszczycy odpowiednia jest zawartość NAD lub NADP lub ich mieszaniny w ilości od 0,05 do 0,2% wagowych w stosunku do całej kompozycji.

Kompozycja farmaceutyczna do zastosowania określonego powyżej może mieć postać dowolnej typowej formy leku znanej w technologii postaci leku odpowiedniej do stosowania miejscowego na skórę. Przykłady takich form farmaceutycznych to maści, kremy, emulsje, roztwory, lotiony do przemywania, itp. O formie preparatu decyduje rodzaj zastosowanego podłoża (nośnika).

Jedną z odmian preparatu jest preparat przeznaczony do leczenia łuszczycy, w przypadku którego odpowiednia jest zawartość od 0,2 do 1% wagowych substancji czynnej.

Drugą z odmian preparatu jest preparat przeznaczony do zapobiegania nawrotom łuszczycy, w przypadku którego odpowiednia jest zawartość 0,05 do 0,2% wagowych substancji czynnej.

Preparat może mieć postać dowolnej typowej formy leku znanej w technologii postaci leku odpowiedniej do stosowania miejscowego na skórę.

Przykłady takich form farmaceutycznych to maści, kremy, emulsje, roztwory, lotiony do przemywania, itp. O formie preparatu decyduje rodzaj zastosowanego podłoża (nośnika). Do wytwarzania takich form leku mają zastosowanie typowe podłoża (nośniki) do stosowania miejscowego, oraz typowe substancje pomocnicze, takie jak środki powierzchniowo-czynne (emulgatory), konserwanty, stabilizatory, bufony pH, barwniki, środki zapachowe, itp.

Korzystnie preparat ma postać maści, zawierającej podłoże lipofilowe węglowodorowe lub tłuszczowe, podłoże absorpcyjne bezwodne, podłoże absorpcyjne uwodnione w postaci emulsji w/o, podłoża zmywalne wodą o typie emulsji o/w, zwane też kremami, podłoża hydrożelowe, podłoża polietyleno-glikolowe, oraz podłoża silikonowe. Przykładem podłoża lipofilowego węglowodorowego jest wazelina naturalna lub sztuczna, woski, jak wosk biały, parafina ciekła oraz sztuczne podłoże Plastibase, składające się z 5% polietylenu wysokociśnieniowego i 95% ciekłej parafiny. Podłoża lipofilowe tłuszczowe to przykładowo tłuszcze zwierzęce, oleje, takie jak oleje arachidowy, słonecznikowy, bawełniany, sezamowy, sojowy, mاکłuszowy i kokosowy i oleje utwardzone, szczególnie utwardzone oleje arachidowy i słonecznikowy. Podłoża absorpcyjne bezwodne to przykładowo lanolina i pochodne lanoliny, takie jak alkohole sterolowe otrzymane z lanoliny, modulan i etoksylan, lanolina płynna, euceryna, maść cholesterolowa, wazelina hydrofilowa, maść monostearynianowa. Podłoża absorpcyjne uwodnione w postaci emulsji w/o to przykładowo lanolina uwodniona czy maść zmiękczaąca na bazie olbrotu, wosku białego, oleju rzepakowego i wody. Podłoża zmywalne wodą o typie emulsji o/w, zwane też kremami, składają się z fazy lipofilowej (alkohole tłuszczowe, glicerydy, woski, wazelina, parafina, itp.), zemulgowanej w fazie wodnej za pomocą emulgatora o dużej wartości HLB. Zawierają stosunkowo niewiele substancji tłustych, natomiast do 80% wody. Najczęściej stosowanym emulgatorem jest laurylosiarczan sodu. Podłoża hydrożelowe obejmują żele nieorganiczne, takie jak krzemionka koloidalna, żel z bentonitu, oraz żele organiczne naturalne i sztuczne, jak maść glicerolowa, tragakan-ta, agar, alginiany i pektyny, żel z metylocelulozy, żel z solą sodową karboksymetylocelulozy, żel z kwasem poliakrylowym. Podłoża polietyleno-glikolowe (PEG) znane są pod nazwami handlowymi Carbowax i Macrogol.

Odpowiednie podłoże maściowe to podłoże hydrofobowe, szczególnie podłoże Plastibase lub mieszanina wazeliny białej, parafiny ciekłej i oleju silikonowego.

Preparat może również zawierać podłoże kremowe, szczególnie podłoże kremowe na bazie kwasu stearynowego i oleju mاکłuszowego.

Preparat może również zawierać jako podłoże rozpuszczalnik, np. wodę lub mieszaniny wody i alkoholu, zwłaszcza etanolu.

Trwałość preparatów farmaceutycznych według wynalazku, wynosząca od kilku do kilkunastu miesięcy, zależy od rodzaju podłoża oraz od temperatury przechowywania i może być dodatkowo wydłużona przez zastosowanie substancji stabilizujących, takich jak bufony o pH od 5,5 do 7,0, kwas salicylowy, kwas benzoesowy.

Stwierdzono, że preparaty zawierające są skuteczne w miejscowym leczeniu łuszczycy (Psoriasis). Korzystny efekt działania preparatu według wynalazku jest porównywalny z efektami działania preparatu Cygnolina oraz preparatów steroidowych, przy czym preparat według wynalazku nie wykazuje żadnych działań ubocznych.

Wykazano także działanie profilaktyczne koenzymów NAD i NADP, polegające na utrzymywaniu poprawy stanu uprzednio leczonego, po ustąpieniu aktywnych zmian chorobowych, przez dłuższy okres czasu.

Przedmiot wynalazku ilustrują poniższe przykłady nie ograniczając jego sposobu. Zawartość składników podano w procentach wagowych.

P r z y k ł a d 1

Maść o następującym składzie:

Wazelina biała 80%

Parafina ciekła 19%

NAD 1%

Maść zastosowano u 19 osób z łuszczycą zwykłą, aplikując ją na wybrane tarczki łuszczycowe dwa razy dziennie. Na pozostałe wykwity stosowano maść zawierającą 0,1% Cygnoliny, lub 5% Proderminę. U czterech chorych stwierdzono wyraźniejsze ustępowanie zmian chorobowych w miejscach aplikacji maści według wynalazku, w porównaniu z miejscami aplikacji maści z Cygnoliną. W przypadku 12 chorych efekt aplikacji maści według wynalazku był porównywalny do efektu uzyskanego w terapii konwencjonalnej. Stwierdzono zmniejszenie nacieczenia, fragmentację zmian, a następnie znaczne spłaszczenie wykwitów. U trzech chorych działanie maści według wynalazku było słabsze w porównaniu z działaniem Cygnoliny lub Proderminy. U żadnego z chorych nie zaobserwowano żadnych objawów ubocznych i złej tolerancji maści według wynalazku.

P r z y k ł a d 2

Maść o następującym składzie:

Wazelina biała 80,7%

Parafina ciekła 19%

NADP 0,3%

Maść zastosowano u 7 osób z łuszczycą zwykłą, zgodnie z procedurą opisaną w przykładzie 1. U sześciu osób uzyskano efekt porównywalny z terapią konwencjonalną, a u jednej osoby efekt wyraźnie lepszy. U żadnej z osób nie zaobserwowano żadnych objawów ubocznych i złej tolerancji maści według wynalazku.

P r z y k ł a d 3

Krem o następującym składzie:

Podłoże kremowe 99,4%

NAD 0,6%

Krem przygotowano przez zmieszanie następujących składników: olej mاکłuszowy, 10%; kwas stearynowy, 8%; stearynian gliceryny, 5%; gliceryna, 4%; skwalen, 2%; alkohol cetylowy, 0,5%; Carbopol 940, 0,2%; roztwór NAD ($1,26 \cdot 10^{-2}$ mol·dm³) w buforze PBS (pH 6,9), 70,3%. Krem zastosowano u 8 osób z łuszczycą zwykłą, aplikując go trzy razy dziennie. U 6 chorych stwierdzono ustępowanie zmian chorobowych w miejscach aplikacji kremu.

U żadnego z chorych nie zaobserwowano żadnych objawów ubocznych i złej tolerancji kremu.

P r z y k ł a d 4

Krem kosmetyczny o następującym składzie:

Podłoże kremowe 99,4%

NAD 0,1%

Krem sporządzono analogicznie jak w przykładzie 3, przy czym użyto roztworu NAD⁺ o stężeniu $2,1 \cdot 10^{-3}$ mol·dm³ w buforze PBS (pH 6,9), i dodano 0,1% substancji zapachowej. Krem zastosowano u 6 osób, u których uprzednio leczono stany łuszczycy i osiągnięto znaczne spłaszczenie wykwitów, aplikując go 3 razy dziennie na miejsca uprzednio objęte zmianami łuszczycowymi. U wszystkich pacjentów stwierdzono wyraźne wydłużenie okresu utrzymywania się stanu poprawy.

Pozytywne wyniki stosowania kompozycji farmaceutycznej w formie maści na podłożu wazelinowo-parafinowym, zawierającej 1% NAD⁺, potwierdzono również w stosunku do placebo w obiektywnych testach z podwójnie ślełą próbą, jednocześnie nanosząc zamiennie preparat z substancją czynną, lub placebo na zmiany chorobowe obecne na lewej i prawej stronie ciała pacjentów.

Zastrzeżenia patentowe

1. Zastosowanie dinukleotydu nikotynamido-adeninowego (NAD) i/lub fosforanu dinukleotydu nikotynamido-adeninowego (NADP) do wytwarzania kompozycji farmaceutycznej do miejscowego podawania na skórę do leczenia łuszczycy i zapobiegania nawrotom łuszczycy.
2. Zastosowanie według zastrz. 1, do wytwarzania kompozycji farmaceutycznej do leczenia łuszczycy.
3. Zastosowanie według zastrz. 2, w którym kompozycja farmaceutyczna zawiera NAD lub NADP lub ich mieszaninę w ilości od 0,2 do 1% wagowych w stosunku do całej kompozycji.
4. Zastosowanie według zastrz. 1, do wytwarzania kompozycji farmaceutycznej do zapobiegania nawrotom łuszczycy.
5. Zastosowanie według zastrz. 4, w którym kompozycja farmaceutyczna zawiera NAD lub NADP lub ich mieszaninę w ilości od 0,05 do 0,2% wagowych.



Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets



(11) **EP 1 147 086 B1**

(12) **EUROPEAN PATENT SPECIFICATION**

(45) Date of publication and mention
of the grant of the patent:
30.03.2005 Bulletin 2005/13

(21) Application number: **00900030.8**

(22) Date of filing: **07.01.2000**

(51) Int Cl.7: **C07D 213/80, C07D 213/82,
A61K 31/4406, A61K 31/4425,
A61K 31/455, A61P 17/02,
A61P 17/14**

(86) International application number:
PCT/IB2000/000019

(87) International publication number:
WO 2000/040559 (13.07.2000 Gazette 2000/28)

(54) **COMPOSITIONS FOR THE TREATMENT OF SKIN DISEASES**

ZUSAMMENSETZUNGEN ZUR BEHANDLUNG VON HAUTKRANKHEITEN

COMPOSITIONS DESTINEES AU TRAITEMENT DES MALADIES DE LA PEAU

(84) Designated Contracting States:
**AT BE CH CY DE DK ES FI FR GB GR IE IT LI LU
MC NL PT SE**
Designated Extension States:
LT LV RO SI

(30) Priority: **07.01.1999 PL 33076899**

(43) Date of publication of application:
24.10.2001 Bulletin 2001/43

(73) Proprietors:
• **Technical University of Lodz**
90-924 Lodz (PL)
• **Gebicki, Jerzy**
94-209 Lodz (PL)
• **Sysa-Jedrzejowska, Anna**
90-138 Lodz (PL)
• **Adamus, Jan**
94-047 Lodz (PL)

(72) Inventors:
• **GEBICKI, Jerzy**
PL-94-209 Lodz (PL)
• **SYSA-JEDRZEJOWSKA, Anna**
PL-90-138 Lodz (PL)

• **ADAMUS, Jan**
PL-94-047 Lodz (PL)

(74) Representative: **König, Beate, Dipl.-Phys. Dr.**
König & Köster,
Morassistrasse 8
80469 München (DE)

(56) References cited:
EP-A- 0 052 705 EP-A- 0 518 352
WO-A-98/52927 DE-A- 3 603 601
US-A- 3 823 076 US-A- 4 067 975
US-A- 4 578 394 US-A- 4 786 647

• **CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 77, no. 3, 17 July**
1972 (1972-07-17) Columbus, Ohio, US; abstract
no. 14772e, page 106; XP002133576 & Y.
YABUHARA ET AL.: HAKKO KOGAKU ZASSHI,
vol. 50, no. 2, 1972, pages 86-92,

Remarks:

The file contains technical information submitted
after the application was filed and not included in this
specification

Note: Within nine months from the publication of the mention of the grant of the European patent, any person may give notice to the European Patent Office of opposition to the European patent granted. Notice of opposition shall be filed in a written reasoned statement. It shall not be deemed to have been filed until the opposition fee has been paid. (Art. 99(1) European Patent Convention).

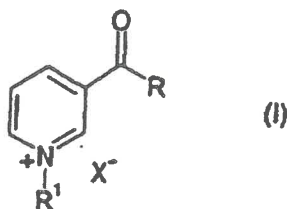
Description

[0001] The present invention relates to methods and compositions for the treatment of skin diseases and disorders. In particular it relates to methods and compositions for the treatment of skin diseases and disorders in which oedema, erythema, cutaneous eruption, dilation of superficial blood vessels and desquamation are manifested (including when accompanied by pruritus and burning sensation), as well as in cases of intensified seborrhoea.

[0002] There are several topical therapeutic products in use, mostly containing corticosteroids, which exert anti-inflammatory, oedema-reducing, anti-seborrhoeic and anti-pruritic effects. Nicotinamide, i.e. vitamin PP is also administered in adjunctive medical treatment of skin diseases. There is also an ointment in use, known as "Demilan", which contains nicotinamide, allantoin, salicylic acid and camphorae which exerts anti-inflammatory and exfoliating effects on the skin. The use of nicotinamide for the treatment of acne vulgaris is also disclosed in EP-A-0052705; the use of nicotinamide derivatives for the treatment of psoriasis is disclosed in US-A-4,067,975; and the use of certain nicotinamide and nicotinic acid derivatives for the treatment of various skin conditions is disclosed in WO-A-98/52927.

[0003] It has now, surprisingly, been found that 1-alkylnicotinamide salts and 1-alkylnicotinic acid ester salts can be used to treat a wide variety of skin diseases and disorders and that the use of these compounds provides certain advantages over the use of nicotinamide, in particular an increased efficacy at a specified dose and/or a reduction in undesirable side effects. In particular, topical treatment of skin diseases such as acnes by administering a solution of the 1-methylnicotinamide salts and 1-methylnicotinic acid ester salts of the present invention has been shown to produce at least a similar therapeutic effect at a concentration approximately 100 times lower than the corresponding treatment with nicotinamide or nicotinic acid respectively, but with no appreciable side effects.

[0004] Thus, according to one aspect of the present invention, there is provided the use of a compound of formula (I):



wherein R represents the group NR^2R^3 or the group OR^4 ;

R^1 represents C_{1-4} alkyl;

R^2 and R^4 each independently represent hydrogen or

C_{1-4} alkyl;

R^3 represents hydrogen, C_{1-4} alkyl or CH_2OH ;

and X^- is a physiologically suitable counter-anion;

in the preparation of a medicament for the treatment of skin diseases or disorders, in particular hair loss, sunburn, burns, scalds and for wound healing.

[0005] According to a further aspect of the present invention, there is provided a method of cosmetic treatment of a skin in a human or animal subject, comprising the administration to said subject of an effective amount of a compound of formula (I) as defined above.

[0006] According to a further aspect of the present invention, there is provided compound of formula (I) as defined above for use in cosmetology.

[0007] In the compounds of formula (I), R^2 preferably represents ethyl, methyl or hydrogen, more preferably methyl or hydrogen, most preferably hydrogen. Preferably R^3 represents CH_2OH , methyl or hydrogen, more preferably CH_2OH or hydrogen, most preferably hydrogen. In a further preferment, R^4 represents C_{1-4} alkyl. In a further preferment R^4 represents propyl, ethyl, methyl or hydrogen, more preferably propyl, ethyl or methyl, most preferably propyl or ethyl. Preferably R represents the group NR^2R^3 .

[0008] In an especially preferred embodiment of the present invention, the compound of formula (I) is a 1-methylnicotinamide salt, i.e. R^1 represents methyl, and R^2 and R^3 each represent hydrogen.

[0009] In a further especially preferred embodiment of the present invention, the compound of formula (I) is a 1-methyl-N'-hydroxymethylnicotinamide salt, i.e. R^1 represents methyl, R^2 represents hydrogen, and R^3 represents CH_2OH .

[0010] In a further especially preferred embodiment of the present invention, the compound of formula (I) is a 1-methylnicotinic acid salt, i.e. R^1 represents methyl, and R^4 represents hydrogen.

[0011] In a further especially preferred embodiment of the present invention, the compound of formula (I) is a 1-methylnicotinic acid ethyl ester or 1-methylnicotinic acid propyl ester salt, i.e. R^1 represents methyl, and R^4 represents propyl or ethyl.

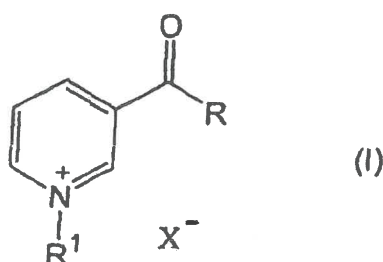
[0012] As indicated above, X^- is any physiologically suitable counter-anion. The 1-alkylnicotinamide, 1-alkylnicotinic acid and 1-alkylnicotinic acid ester salts of the present invention can thus be derived from any physiologically acceptable acid, whether organic or inorganic in origin. Suitable inorganic acid salts include, for example, chloride, bromide, iodide and carbonate; suitable organic acid salts include mono-, di- and tri- C_{1-18} carboxylic acid salts, for example, acetate, benzoate, salicylate, glycolate, lactate, maleate and citrate. Preferred salts include chloride, benzoate, salicylate, acetate, citrate and lactate. Especially preferred are chloride salts.

[0013] Some of the compounds of formula (I) are commercially available, for example 1-methylnicotinamide chloride (Sigma) and 1-methylnicotinic acid chloride

(Sigma). Alternatively, the compounds can be readily prepared from commercially available compounds (including nicotinamide and nicotinic acid) by synthetic methods well-known to the person skilled in the art. Such methods would include synthesis from appropriately substituted pyridine compounds.

[0014] According to a further aspect of the present invention, there is provided a pharmaceutical formulation comprising a compound of formula (I) together with one or more pharmaceutically acceptable carriers, diluents or excipients.

[0015] According to a further aspect of the present invention there is provided a compound of formula (I)



wherein R represents the group NR^2R^3 or the group OR^4 ;

R^1 represents methyl;

R^2 represents hydrogen or C_{1-4} -alkyl;

R^3 represents hydrogen, C_{1-4} -alkyl or CH_2OH ;

R^4 represents C_{1-4} -alkyl;

and X^- is physiologically suitable counter-anion; for use in therapy.

[0016] In the treatment of skin conditions, it is possible to administer the compound of formula (I) orally in suitable formulations, preferably tablets or capsules. However, of particular utility are topical formulations of a compound of formula (I). The type of carrier utilised in the present invention depends on the type of product form desired for the composition. The topical compositions useful in the present invention may be made into a wide variety of product forms such as are known in the art. These include, but are not limited to, lotions, creams, gels, sticks, shampoos, soaps, sprays, ointments, pastes and mousses. These product forms may comprise several types of carriers including, but not limited to, solutions, aerosols, emulsions, gels, solids, and liposomes. Topical formulations are most suitable in the form of an ointment, gel, cream, shampoo, soap, spray, lotion or a solution.

[0017] The compound of formula (I) may be administered topically to the skin (including the scalp), or to the mucosal surfaces, for example by intranasal, oral, intravaginal or intrarectal administration. Preferred is topical administration to the skin at the location of the principal manifestation of the skin disease or disorder, the burn or wound.

[0018] The topical formulations of the present inven-

tion comprise a safe and effective amount of a dermatologically acceptable carrier within which the compound of formula (I) and other optional components are incorporated to enable the compound of formula (I) and other optional components to be delivered to the skin or other relevant site at an appropriate concentration. The carrier can thus act as a diluent, dispersant, solvent, or the like which ensures that the formulation can be applied to and distributed evenly over the selected target to provide an appropriate concentration of the compound of formula (I).

[0019] Preferred topical formulations according to the present invention comprise about 90 to 99.95% of a pharmaceutical base carrier and about 0.005 to about 10% by weight of a compound of formula (I) as defined above. More preferably the topical formulation contains about 0.01 to about 10% by weight of a compound of formula (I). Preferred pharmaceutical base carriers are an ointment, gel, or aqueous solution. In an ointment the compound of formula (I) is preferably present at a concentration by weight of 0.1 to 10%, more preferably 0.5 to 10%. In a gel the compound of formula (I) is preferably present in a concentration by weight of 0.05 to 2%, more preferably 0.05 to 1%, most preferably 0.1 to 0.5%. In a solution, the compound of formula (I) is preferably present in a concentration by weight of 0.005 to 0.1%, more preferably 0.005 to 0.05%, most preferably 0.01%.

[0020] The carrier may contain one or more dermatologically acceptable solid, semi-solid or liquid fillers, diluents, solvents, extenders and the like. The carrier may be solid, semi-solid or liquid. Preferred carriers are substantially liquid. The carrier can itself be inert or it can possess dermatological benefits of its own. Concentrations of the carrier can vary with the carrier selected and the intended concentrations of the compound of formula (I) and the other optional components.

[0021] Suitable carriers include conventional or otherwise known carriers that are dermatologically acceptable. The carrier should also be physically and chemically compatible with the compound of formula (I), and should not unduly impair stability, efficacy or other benefits associated with the formulations of the present invention. Preferred components of the formulations of the present invention should be capable of being combined in a manner such that there is no interaction which would substantially reduce the efficacy of the formulation under ordinary use situations.

[0022] Preferred carriers contain a dermatologically acceptable, hydrophilic diluent. As used herein, "diluent" includes materials in which the compound of formula (I) can be dispersed, dissolved, or otherwise incorporated. Nonlimiting examples of hydrophilic diluents are water, organic hydrophilic diluents such as lower monovalent alcohols (e.g., $\text{C}_1\text{-C}_4$) and low molecular weight glycols and polyols, including propylene glycol, polyethylene glycol (e.g., Molecular Weight 200-600 g/mole), polypropylene glycol (e.g. Molecular Weight 425-2025 g/

mole), glycerol, butylene glycol, 1,2,4-butanetriol, sorbitol esters, 1,2,6-hexanetriol, ethanol, isopropanol, sorbitol esters, butanediol, ether propanol, ethoxylated ethers, propoxylated ethers and combinations thereof. Water is a preferred diluent. The composition preferably comprises from about 60% to about 99.99% of the hydrophilic diluent

[0023] Solutions according to the subject invention typically include a dermatologically acceptable hydrophilic diluent. Solutions useful in the subject invention preferably contain from about 60% to about 99.99% of the hydrophilic diluent.

[0024] Aerosols according to the subject invention can be formed by adding a propellant to a solution such as described above. Exemplary propellants include chloro-fluorinated lower molecular weight hydrocarbons. Additional propellants that are useful herein are described in Sagarin, *Cosmetics Science and Technology*, 2nd Edition, Vol. 2, pp. 443-465 (1972), incorporated herein by reference. Aerosols are typically applied to the skin as a spray-on product

[0025] The topical compositions of the subject invention, including but not limited to lotions and creams, may comprise a dermatologically acceptable emollient. Such compositions preferably contain from about 2% to about 50% of the emollient. Emollients tend to lubricate the skin, increase the smoothness and suppleness of the skin, prevent or relieve dryness of the skin, and/or protect the skin. Emollients are typically water-immiscible, oily or waxy materials. A wide variety of suitable emollients are known and may be used herein. Sagarin, *Cosmetics Science and Technology*, 2nd Edition, Vol. 1, pp. 32-43 (1972), incorporated herein by reference, contains numerous examples of materials suitable as an emollient

[0026] Lotions and creams according to the present invention generally comprise a solution carrier system and one or more emollients. Lotions typically comprise from about 1% to about 20%, preferably from about 5% to about 10%, of emollient; from about 50% to about 90%, preferably from about 60% to about 80%, water. A cream typically comprises from about 5% to about 50%, preferably from about 10% to about 20%, of emollient; and from about 45% to about 85%, preferably from about 50% to about 75%, water.

[0027] Ointments of the present invention may comprise a simple carrier base of animal or vegetable oils or semi-solid hydrocarbons (oleaginous); absorption ointment bases which absorb water to form emulsions; or water soluble carriers, e.g., a water soluble solution carrier. Ointments may further comprise a thickening agent, such as described in Sagarin, *Cosmetics Science and Technology*, 2nd edition, Vol. 1, pp. 72-73 (1972), incorporated herein by reference, and/or an emollient. For example, an ointment may comprise from about 2% to about 10% of an emollient; and from about 0.1% to about 2% of a thickening agent.

[0028] Preferred ointments comprise Eucerine and

glycerol; preferred gels comprise methylcellulose, glycerol and water, or comprise polyacrylic acid, polyethylene glycol, ethanol, triethanolamine, paraben and water; preferred solutions comprise aqueous solutions or solutions of ethyl alcohol or propylene glycol.

[0029] In accordance with the invention, the compounds of formula (I) are useful for the treatment of skin disorders or diseases, including crural ulceration, acne juvenile, acne rosacea, psoriasis, atopic dermatitis and vitiligo.

[0030] In addition, the compounds of formula (I) have been shown to be useful in the treatment of hair loss, especially alopecia areata, androgenic alopecia, and alopecia caused as a side effect of chemotherapy or radiotherapy.

[0031] In addition, the compounds of formula (I) have been shown to be of use in the treatment of burns and scalds (particularly first and first/second degree burns and scalds) and in wound healing, as well as in treating sunburn.

[0032] A prophylactic or preventative capability of the compounds of formula (I) has also been shown for chronic and recurrent diseases such as, for example, psoriasis, leg ulcers or acne. The preventive effect consists in keeping the improvement of a previously healed status for a prolonged period of time after cessation of active pathological symptoms.

[0033] The compounds of formula (I) also show utility in cosmetology, in particular in providing regeneration and smoothing of the skin; thus treatment of skin ageing effects, such as wrinkles etc. is also contemplated by the present invention.

[0034] Additional excipients well known in the art can also be included in the formulations of the present invention; in particular, commonly used stabilisers may be advantageously included to allow the formulations to remain stable for a suitable period, for example, for up to 2 years.

[0035] According to a further aspect of the present invention there is also provided the use of compounds of formula (I) as defined above in combination with other therapeutically effective compounds used in the treatment of the skin disorders and diseases and other conditions referred to above. Also provided are formulations comprising a compound of formula (I) together with one or more of such other therapeutically effective compounds. Suitable other therapeutically effective compounds include, for example, vitamin A, vitamin C, vitamin E, co-enzyme Q, urea (particularly 1-30%), allantoin (particularly 0.1-1%), benzoyl peroxide (5-10%), menthol, lecithin, salicylic acid (particularly 0.5-10%), panthenol (particularly 0.5-5%), and antibiotics, especially erythromycin base (1-5%), clindamycin phosphate (1-5%) and tetracycline hydrochloride (1-5%), the amounts specified in parentheses being particularly suitable, but non-limiting, amounts by weight for such formulations.

[0036] The following non-limiting Examples serve to

further illustrate the present invention. The percentage amounts referred to are by weight

Example 1

[0037]

An ointment consisting of:	
Eucerine	30%
Glycerol	60%
Compound of formula (I)	10%

[0038] The ointment was prepared as follows. The compound of formula (I) was powdered and blended with a small amount of Eucerine until homogeneous, then the remaining Eucerine and glycerol were added and the whole mixture stirred until homogeneous.

[0039] An ointment of Example 1 containing 1-methylnicotinamide chloride was applied topically for the treatment of psoriasis in a group of 7 patients. After ten days treatment with the ointment six of the patients showed a considerable improvement consisting in flattening of papula and cessation of flares. None of the patients showed any negative effects of the treatment with the ointment.

Example 2

[0040]

A gel consisting of:	
Methylcellulose	5%
Glycerol	12%
Water	82.5%
Compound of formula (I)	0.5%

[0041] The gel was prepared as follows. Powdered methylcellulose was added to hot water while stirring intensively. The resulting dispersion was cooled to about 6°C and blended with glycerol. Compound of formula (I) was then added and the whole mixture stirred until homogeneous.

[0042] A gel of Example 2 containing 1-methylnicotinamide citrate was applied for topical treatment of leg ulcers in a group of 5 patients. After ten days treatment all the patients showed a significant improvement consisting in accelerating of granulation and epithelisation. None of the patients showed any negative effects of the treatment with the gel.

Example 3

[0043]

5

A gel consisting of:	
Methylcellulose	5%
Glycerol	12%
Water	82.7%
Compound of formula (I)	0.3%

10

[0044] The gel was prepared analogously to Example 3.

[0045] A gel of Example 3 containing 1-methylnicotinamide chloride was applied for topical treatment of juvenile acne in a group of 6 patients. After treatment there was cessation of active pathological symptoms in all of the patients.

[0046] An analogous gel formulation to Examples 2 and 3 comprising polyacrylic acid, propylene glycol, ethanol, triethanolamine, paraben and demineralised water, in addition to a compound of formula (I), has also been shown to be clinically effective.

25 Example 4

[0047]

30

A solution consisting of:	
Ethyl alcohol	40%
Water	59.99%
Compound of formula (I)	0.01%

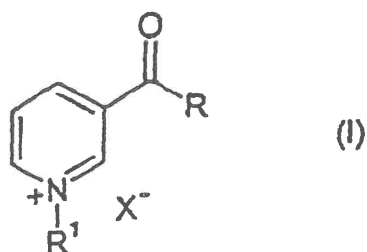
[0048] The solution was prepared as follows. The compound of formula (I) was dissolved in water, then ethyl alcohol was added and the resulting solution cooled to ambient temperature.

[0049] A solution of Example 4 containing 1-methylnicotinamide lactate was applied in order to prevent a recurrence of acne juvenile in the group of patients referred to in Example 3. All the patients showed a prolonged period of improvement after cessation of active pathological symptoms. None of the patients showed any negative effects of the treatment with the solution.

Example 5

[0050] The influence of topical application of 1-methylnicotinamide salts on hair loss was studied in 10 patients with alopecia areata and in 24 patients with hair loss with no particular known cause.

[0051] Patients with alopecia areata used a shampoo containing 0.5% by weight of 1-methylnicotinamide chloride either every day or every second day, and applied the gel of Example 3 twice daily. Hair regrowth was observed in 8 of the patients during the first month of treatment. In the remaining patients, although hair re-



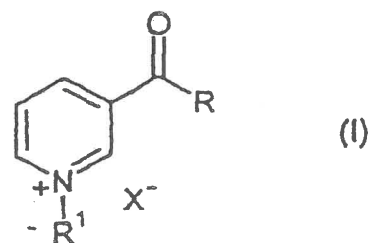
worin R die Gruppe NR^2R^3 oder die Gruppe OR^4 bedeutet;
 R^1 einen Methylrest bedeutet;
 R^2 und R^4 unabhängig voneinander jeweils Wasserstoff oder einen C_{1-4} -Alkylrest bedeuten;
 R^3 Wasserstoff, einen C_{1-4} -Alkylrest oder CH_2OH bedeutet
 und X^- ein physiologisch geeignetes Gegenanion bedeutet;
 für die Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von Hautkrankheiten oder Hautstörungen.

2. Verwendung einer Verbindung der Formel (I) gemäß Anspruch 1 zur Herstellung eines Medikaments für die Behandlung von Sonnenbrand, Verbrennungen oder Verbrühungen sowie zur Wundheilung.
3. Verwendung gemäß Anspruch 1 oder 2, wobei die Gruppe NR^2R^3 bedeutet.
4. Verwendung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 3, wobei R^2 eine Methylgruppe oder Wasserstoff bedeutet.
5. Verwendung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 4, wobei R^3 CH_2OH oder Wasserstoff bedeutet.
6. Verwendung gemäß Anspruch 1 oder 2, wobei R die Gruppe OR^4 und R^4 einen C_{1-4} -Alkylrest bedeuten.
7. Verwendung gemäß einem der Ansprüche 1, 2 oder 6, wobei R^4 eine Propyl- oder Ethylgruppe bedeutet.
8. Verwendung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 7, wobei die Verbindung der Formel (I) ein Salz von 1-Methylnicotinamid oder ein Salz von 1-Methyl-N'-hydroxymethylnicotinamid ist.
9. Verwendung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 7, wobei die Verbindung der Formel (I) ein Salz von 1-Methylnicotinsäureethylester oder ein Salz von 1-Methylnicotinsäurepropylester ist.
10. Verwendung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 7, wobei die Verbindung der Formel (I) ein Salz der

1-Methylnicotinsäure ist.

11. Verwendung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 10, wobei das Salz ein Chlorid, Benzoat, Salicylat, Acetat, Citrat oder Lactat ist.
12. Verwendung gemäß Anspruch 1 oder 2, wobei die Verbindung der Formel (I)
 1-Methylnicotinamid-chlorid;
 1-Methylnicotinamid-citrat;
 1-Methylnicotinamid-lactat;
 1-Methyl-N'-hydroxymethylnicotinamid-chlorid;
 1-Methylnicotinsäure-chlorid;
 1-Methylnicotinsäure-ethylester-chlorid oder
 1-Methylnicotinsäure-propylester-chlorid ist.

13. Verbindung der Formel (I)



worin R eine NR^2R^3 -Gruppe oder eine OR^4 -Gruppe bedeutet;
 R^1 eine Methylgruppe bedeutet;
 R^2 Wasserstoff oder eine C_{1-4} -Alkylgruppe bedeutet;
 R^3 Wasserstoff, eine C_{1-4} -Alkylgruppe oder eine CH_2OH -Gruppe bedeutet;
 R^4 eine C_{1-4} -Alkylgruppe bedeutet und
 X^- ein physiologisch geeignetes Gegenanion bedeutet;
 zur Verwendung zur Therapie.

14. Verbindung der Formel (I) gemäß einem der Ansprüche 3 bis 9 und 11 zur Verwendung zur Therapie.

15. Verbindung der Formel (I) gemäß Anspruch 13, wobei die Verbindung
 1-Methylnicotinamid-chlorid;
 1-Methylnicotinamid-citrat;
 1-Methylnicotinamid-lactat;
 1-Methyl-N'-hydroxymethylnicotinamid-chlorid;
 1-Methylnicotinsäure-ethylester-chlorid oder
 1-Methylnicotinsäure-propylester-chlorid ist, zur Verwendung zur Therapie.

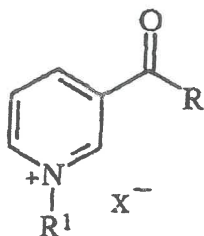
16. Pharmazeutische Zusammensetzung, enthaltend eine Verbindung der Formel (I) gemäß einem der Ansprüche 13 bis 15 in Verbindung mit einem oder mehreren pharmazeutisch annehmbaren Trägern,

Verdünnungsmitteln oder Hilfsmitteln.

17. Zusammensetzung gemäß Anspruch 16, zur topischen Anwendung und enthaltend etwa 90 bis 99,95% eines pharmazeutischen Grundträgers und etwa 0,005 bis etwa 10 Gewichts-% an der Verbindung gemäß Formel (I).
18. Zusammensetzung gemäß Anspruch 17, enthaltend etwa 0,01 bis etwa 10 Gewichts-% der Verbindung gemäß Formel (I).
19. Zusammensetzung gemäß Anspruch 17 oder 18 in Form einer Salbe oder eines Gels.
20. Zusammensetzung gemäß Anspruch 17 oder 18 in Form einer wässrigen Lösung.
21. Verbindung der Formel (I) gemäß einem der Ansprüche 1 bis 12 zur Verwendung als Kosmetikum.
22. Verbindung der Formel (I) gemäß Anspruch 21 aus der Gruppe, bestehend aus
1-Methylnicotinamid-chlorid;
1-Methylnicotinamid-citrat;
1-Methylnicotinamid-lactat;
1-Methyl-N'-hydroxymethylnicotinamid-chlorid;
1-Methylnicotinsäure-ethylester-chlorid oder
1-Methylnicotinsäure-propylester-chlorid, zur Verwendung als Kosmetikum.
23. Verfahren zur kosmetischen Behandlung der Haut eines Menschen oder Tieres, wobei man den Menschen oder das Tier mit einer wirksamen Menge einer Verbindung der Formel (I) gemäß einem der Ansprüche 1 bis 12 behandelt.

Revendications

1. Utilisation d'un composé de formule (I):



(I)

dans laquelle

R représente un groupe de formule NR^2R^3 ou OR^4 ,

R^1 représente un groupe méthyle,

R^2 et R^4 représentent chacun, indépendamment, un atome d'hydrogène

ou un groupe alkyle en C_{1-4} ,

R^3 représente un atome d'hydrogène, un groupe alkyle en C_{1-4} , ou un groupe hydroxyméthyle CH_2OH ,

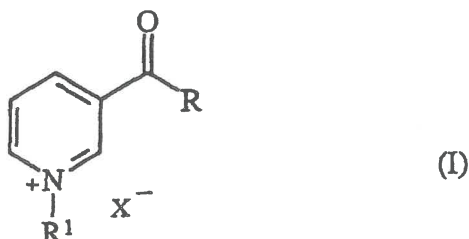
et X^- représente un contre-ion physiologiquement approprié; dans la préparation d'un médicament destiné au traitement des troubles ou des maladies de la peau.

2. Utilisation d'un composé de formule (I), tel que défini dans la revendication 1, dans la préparation d'un médicament servant au traitement des brûlures par le soleil, des brûlures et des échaudures, ou à la cicatrisation de blessures.
3. Utilisation, selon la revendication 1 ou 2, dans laquelle R représente un groupe de formule NR^2R^3 .
4. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, dans laquelle R^2 représente un groupe méthyle ou un atome d'hydrogène.
5. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, dans laquelle R^3 représente un groupe hydroxyméthyle ou un atome d'hydrogène.
6. Utilisation selon la revendication 1 ou 2, dans laquelle R représente un groupe de formule OR^4 où R^4 représente un groupe alkyle en C_{1-4} .
7. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1, 2 et 6, dans laquelle R^4 représente un groupe propyle ou éthyle.
8. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, dans laquelle le composé de formule (I) est un sel du 1-méthyl-nicotinamide ou un sel du 1-méthyl-N'-hydroxyméthyl-nicotinamide.
9. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, dans laquelle le composé de formule (I) est un sel de 1-méthyl-nicotinate d'éthyle ou un sel de 1-méthyl-nicotinate de propyle.
10. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, dans laquelle le composé de formule (I) est un sel de l'acide 1-méthyl-nicotinique.
11. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 10, dans laquelle le sel est un chlorure, un benzoate, un salicylate, un acétate, un citrate ou un lactate.
12. Utilisation selon la revendication 1 ou 2, dans laquelle le composé de formule (I) est choisi parmi les suivants:

chlorure de 1-méthyl-nicotinamide;

citrate de 1-méthyl-nicotinamide;
lactate de 1-méthyl-nicotinamide;
chlorure de 1-méthyl-N'-hydroxyméthyl-nicoti-
namide;
chlorure d'acide 1-méthyl-nicotinique;
chlorure de 1-méthyl-nicotinate d'éthyle;
et chlorure de 1-méthyl-nicotinate de propyle.

13. Composé de formule (I) :



dans laquelle

R représente un groupe de formule NR^2R^3 ou OR^4 ,

R^1 représente un groupe méthyle,

R^2 représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle en C_{1-4} ,

R^3 représente un atome d'hydrogène, un groupe alkyle en C_{1-4} , ou un groupe hydroxyméthyle CH_2OH ,

R^4 représente un groupe alkyle en C_{1-4} ,

et X^- représente un contre-ion physiologiquement admissible, pour une utilisation en thérapie.

14. Composé de formule (I), tel que défini dans l'une quelconque des revendications 3 à 9 et 11, pour utilisation en thérapie.

15. Composé de formule (I), tel que défini dans la revendication 13, lequel composé est choisi parmi les suivants:

chlorure de 1-méthyl-nicotinamide ;

citrate de 1-méthyl-nicotinamide ;

lactate de 1-méthyl-nicotinamide ;

chlorure de 1-méthyl-N'-hydroxyméthyl-nicotinamide

chlorure de 1-méthyl-nicotinate d'éthyle ;

et chlorure de 1-méthyl-nicotinate de propyle ;

pour utilisation en thérapie.

16. Formulation pharmaceutique comprenant un composé de formule (I), tel que défini dans l'une des revendications 13 à 15, ainsi qu'un ou plusieurs véhicules, diluants ou excipients pharmacologiquement acceptables.

17. Formulation selon la revendication 16, étant pour

administration topique et comprenant d'environ de 90 à 99,95 % d'un véhicule-base pharmaceutique et d'environ de 0,005 à 10 % en poids de composé de formule (I).

18. Formulation selon la revendication 17, contenant d'environ de 0,01 à 10 % en poids de composé de formule (I).

19. Formulation selon la revendication 17 ou 18, se présentant sous forme de pommade ou de gel.

20. Formulation selon la revendication 17 ou 18, se présentant sous forme de solution aqueuse.

21. Composé de formule (I), tel que défini dans l'une quelconque des revendications 1 à 12, pour utilisation en cosmétique.

22. Composé de formule (I), selon la revendication 21, lequel composé est choisi parmi les suivants:

chlorure de 1-méthyl-nicotinamide;

citrate de 1-méthyl-nicotinamide;

lactate de 1-méthyl-nicotinamide;

chlorure de 1-méthyl-N'-hydroxyméthyl-nicotinamide;

chlorure de 1-méthyl-nicotinate d'éthyle ;

et chlorure de 1-méthyl-nicotinate de propyle ;

pour utilisation en cosmétique.

23. Procédé de traitement cosmétique de la peau d'un sujet humain ou animal, comprenant l'administration audit sujet une quantité efficace d'un composé de formule (I), tel que défini dans l'une quelconque des revendications 1 à 12.

RUSSIAN AGENCY
OF PATENTS AND TRADEMARKS
(ROSPATENT)

x (74) Form No.01IZ, PM-2001

FEDERAL INTELLECTUAL
PROPERTY INSTITUTE

123995, G-59, GSP-5, Moscow, Berezhkovskaya nab., 30-1
Phone: 240 60 15, Telex: 114818 PDC, Fax: 243 33 37

Russia, 191002, Saint-Petersburg, P.O.Box 5,
OOO "Liapunov & Co."
Patent Attorney N.E.Sviridova
Reg.No.98

Your Ref. IZ-313/RU of 19.08.2002

(21) Our Ref. 2001121650/14 (023093)
Further please refer to the application No. and inform
of the date of this correspondence receipt

DECISION OF GRANT

(12) ☒ PATENT FOR INVENTION ☐ UTILITY MODEL CERTIFICATE

(21) Application No. 2001121650/14 (023093) (22) Date of filing 07.01.2000
(24) Beginning of the patent validity 07.01.2000
(85) Date of entering the National Phase 07.08.2001

PRIORITY IS CLAIMED BY DATE

- ☐ (22) date of application receipt
- ☐ (23) date of receipt of ☐ additional materials to the earlier
application No.
- ☐ full set of application documents
- ☐ (62) ☐ priority of the parent application No. of
☐ receipt of parent application No. of
- ☐ (66) receipt of earlier application No. of
- ☒ (30) filing date of the first application in the state-party of Paris Convention

(31) Priority application No. (32) Date of filing the priority application (33) Country code

1. P-330768 07.01.1999 PL
2.

(86) Application No. PCT/IB00/00019 of 07.01.2000 Application No. EA

(87) Publication No. and the date of PCT publication WO 00/40559, 13.07.2000

(71) Applicant(s) TECHNICAL UNIVERSITY OF LODZ, Jerzy Gebicki, Anna Sysa-Jedrzejowska,
Jan Adamus, PL

(72) Author(s) Jerzy Gebicki, Anna Sysa-Jedrzejowska, Jan Adamus, PL

(73) Patentee(s) TECHNICAL UNIVERSITY OF LODZ, Jerzy Gebicki, Anna Sysa-Jedrzejowska,
Jan Adamus, PL
(Indicate country code)

(51) MPK 7 A 61 K 31/455, C 07 D 213/80, A 61 P 17/00, 17/02

(54) Title Compositions for the treatment of skin diseases.

05

2

DOM, IZF 22.08.2002

141302

Ф И П С

402

06 СЕН 2002

Форма № 01ИЗ,ПМ-2000

РОССИЙСКОЕ АГЕНТСТВО
ПО ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ
(РОСПАТЕНТ)

О Т Д Е Л № 14

ФЕДЕРАЛЬНЫЙ ИНСТИТУТ
ПРОМЫШЛЕННОЙ СОБСТВЕННОСТИБережковская наб., 30, корп. 1, Москва, Г-59, ГСП-5, 123995
Телефон 240 60 15. Телекс 114818 ПДЧ. Факс 243 33 37

☑ (74)

191002 Санкт-Петербург,
а/я 5,
ООО "Ляпунов и партнёры",
пат. пов. Н.Е.Свиридовой,
рег. № 98.

На № IZ-313/RU

от 19.08.2002

(21) Наш № 2001121650/14(023093)

При переписке просим ссылаться на номер заявки и
сообщить дату получения данной корреспонденции

РЕШЕНИЕ О ВЫДАЧЕ

(12) ☑ ПАТЕНТА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

☐ СВИДЕТЕЛЬСТВА НА ПОЛЕЗНУЮ МОДЕЛЬ

(21) Заявка № 2001121650/14(023093)

(22) Дата поступления заявки 07.01.2000

(24) Дата начала отсчета срока действия патента (свидетельства) 07.01.2000

(85) Дата перевода международной заявки на национальную фазу 07.08.2001

ПРИОРИТЕТ УСТАНОВЛЕН ПО ДАТЕ

☐ (22) поступления заявки

☐ (23) поступления

☐ дополнительных материалов от
заявке №

к более ранней

☐ полного комплекта документов заявки

☐ (62) ☐ приоритета заявки №

от

, из которой данная заявка выделена

☐ поступления заявки №

от

, из которой данная заявка выделена

☐ (66) поступления более ранней заявки №

☑ (30) подачи первой заявки в государстве-участнике Парижской конвенции

(31) Номер приоритетной заявки

(32) Дата подачи приоритетной заявки

(33) Код страны

1. P-330768

07.01.1999

PL

2.

(86) Заявка № РСТ/ IB00/00019 от 07.01.2000

Заявка № ЕА

(87) Номер публикации и дата публикации заявки РСТ WO 00/40559, 13.07.2000

(71) Заявитель(и) ТЕХНИКАЛ ЮНИВЕРСИТИ ОФ ЛОДЗЬ, Гембицки Ежи, Сыса-Енджейовска
Анна, Адамус Ян, PL

(72) Автор(ы) Гембицки Ежи, Сыса-Енджейовска Анна, Адамус Ян, PL

(73) Патентообладатель(и) ТЕХНИКАЛ ЮНИВЕРСИТИ ОФ ЛОДЗЬ, Гембицки Ежи, Сыса-
Енджейовска Анна, Адамус Ян, PL

(указать код страны)

(51) МПК 7 А 61 К 31/455, С 07 D 213/80, А 61 Р 17/00, 17/02

(54) Название Композиции для лечения кожных заболеваний

(см. на обороте)

05 9.

ДОМ, ИЗФ 22.08.2002

141302



MAGYAR SZABADALMI HIVATAL

SZABADALMI OKIRAT

A Magyar Szabadalmi Hivatal az okirathoz fűzött leírás alapján

225 475

Iajstromszámon a P 01 04963 ügyszámú bejelentésre
szabadalmat adott

A szabadalmi bejelentés napja és az oltalmi idő kezdete:

2000. január 7.

A találmány címe:

Nikotinamid- és nikotinsav-észter-sók terápiás és kozmetikai alkalmazásra, ezeket tartalmazó gyógyszer- és kozmetikai készítmények, valamint nikotinamid-, nikotinsav- és nikotinsav-észter-sók alkalmazása bőrbetegségek kezelésére szolgáló gyógyszer előállítása

Unió elsőbbség:

1999.01.07. PL P.330768

A szabadalom jogosultja:

PHARMENA Sp. z o.o., Łódź (PL)

Feltaláló:

Gebicki, Jerzy, Łódź (PL)
Sysa-Jedrzejowska, Anna, Łódź (PL)
Adamus, Jan, Łódź (PL)

Budapest, 2007. március 7.


Dr. Bendzsel Miklós
elnök



(19) HU

MAGYAR KÖZTÁRSASÁG
Magyar Szabadalmi Hivatal

(11) Lajstromszám: 225 475

(13) B1

SZABADALMI LEÍRÁS

(21) A bejelentés ügyszám: P 01 04963
(22) A bejelentés napja: 2000. 01. 07.

(40) A közzététel napja: 2002. 04. 29.

(45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi
Közlöny és Védjegyértéktőben: 2006. 12. 28.(51) Int. Cl.: C07D 213/80 (2006.01)
A61K 31/4406 (2006.01)
A61K 31/4425 (2006.01)
A61K 31/455 (2006.01)
C07D 213/82 (2006.01)
A61P 17/02 (2006.01)
A61P 17/14 (2006.01)

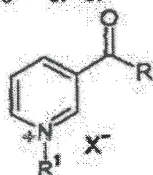
(86) A nemzetközi (PCT) bejelentési szám:

PCT/IB 00/00019

(87) A nemzetközi közzétételi szám: WO 0040559

(30) Elsőbbségi adatok:
P.330768 1999. 01. 07. PL(72) Feltalálók:
Gebicki, Jerzy, Lodz (PL);
Sysa-Jedrzejowska, Anna, Lodz (PL);
Adamus, Jan, Lodz (PL)(73) Jogosult:
PHARMENA Sp. z o.o., Łódź (PL)(74) Képviselő:
Frankné dr. Machytka Daisy, Gödölle, Kékes,
Mészáros & Szabó Szabadalmi és Védjegy
Iroda, Budapest(54) Nikotinamid- és nikotinsav-észter-sók terápiás és kozmetikai alkalmazására,
ezeket tartalmazó gyógyszer- és kozmetikai készítmények, valamint nikotinamid-, nikotinsav- és
nikotinsav-észter-sók alkalmazása bőrbetegségek kezelésére szolgáló gyógyszer előállítására

(57) Kivonat

A találmány (I) általános képletű vegyületek alkalmazá-
sára vonatkozik bőrbetegségek vagy -rendellenessé-
gek kezelésére szolgáló gyógyszer előállítására,

(I)

ahol R jelentése $-NR^2R^3$ vagy $-OR^4$ csoport; R^1 jelen-
tése metilcsoport; R^2 és R^4 jelentése egymástól függet-lenül hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport;
 R^3 jelentése hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkilcso-
port vagy $-CH_2OH$; és X^- jelentése egy fiziológiailag
alkalmas anion.A találmány tárgyát képezik az olyan (I) általános
képletű vegyületek terápiás és kozmetikai alkalmazás-
ra, ahol R jelentése $-NR^2R^3$ vagy $-OR^4$ csoport; R^1 je-
lentése metilcsoport; R^2 jelentése hidrogénatom vagy
1-4 szénatomos alkilcsoport; R^3 jelentése hidrogén-
atom, 1-4 szénatomos alkilcsoport vagy $-CH_2OH$; R^4
jelentése 1-4 szénatomos alkilcsoport; és X^- jelentése
egy fiziológiailag alkalmas anion.

HU 225 475 B1

A leírás terjedelme 8 oldal

A találmány nikotinamid- és nikotinsav-észter-sók terápiás és kozmetikai alkalmazására, ezeket tartalmazó gyógyszer- és kozmetikai készítményekre vonatkozik, valamint nikotinamid-, nikotinsav- és nikotinsav-észter-sók alkalmazására bőrbetegségek és -rendellenességek kezelésére szolgáló gyógyszer előállítására.

A találmány szerinti készítmények például olyan bőrbetegségek és -rendellenességek kezelésére szolgálnak, amelyekben ödéma, erythema, bőrkiütés, a felszíni véredények kitágulásának és hámlás tünetei nyilvánulnak meg (beleértve amikor ezt viszkettség és égető érzés is kíséri), vagy például a fokozott seborrhoea kezelésére.

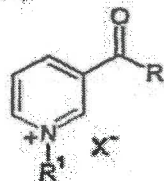
Számos helyileg alkalmazható terápiás termék van használatban, amelyek a legtöbb esetben olyan kortikoszteroidokat tartalmaznak, amelyek gyulladásgátló, ödémcsökkentő, seborrhoeaellenes és viszketés elleni hatást fejtenek ki. A bőrbetegségek kiegészítő orvosi kezelésében nikotinamidot, azaz PP vitamint is beadnak. Létezik a használatban egy „Dernilan” néven ismert kenőcs, amely nikotinamidot, allantoint, szalicilsavat és kámfort tartalmaz, és gyulladásgátló, illetve hámképző hatást fejt ki a bőrre. A nikotinamid acne vulgaris kezelésére szolgáló alkalmazását az EP 0052705 számú szabadalmi leírásban is ismertetik; az US 4067975 számú szabadalmi leírásban ismertetik a nikotinamidszármazékok pikkelysömör kezelésére szolgáló alkalmazását és a WO 98/52927 számú PCT közzétételi iratban bizonyos nikotinamid- és nikotinsavszármazékok különféle bőrál-lapotok kezelésére szolgáló alkalmazását írják le.

Yabuhara és munkatársai (HAKKO KOGAKU ZASSHI, 50. kötet, 2. szám, 1972, 86-92. oldal) szintetizálták az N-metil-nikotinamid-jodidot és vizsgálták hosszú szénláncú N-alkil-nikotinamid-jodidok kritikus micellakoncentrációjára gyakorolt hatását. Ugyanakkor az N-metil-nikotinamid-jodid farmakológiai hatását és terápiás alkalmazását nem ismertetik. A dokumentum nem ismertet egyetlen olyan gyógyszerkészítményt sem, amely N-metil-nikotinamid-jodidot tartalmaz.

A DE 3603601 számú szabadalmi leírásban 1-metil-nikotinsavnak hajnövekedésre gyakorolt stimulálóhatását ismertetik. Ugyanennek a vegyületnek bőrbetegségek kezelésében való alkalmazását nem ismertetik és nem is sugallják.

Meglepődve tapasztaltuk, hogy bizonyos ismert 1-alkil-nikotinamid-sók és 1-alkil-nikotinsav-észter-sók bőrbetegségek és -rendellenességek széles körének kezelésére alkalmazhatók, és így ezeknek a vegyületeknek az alkalmazása bizonyos előnyöket biztosít a nikotinamid alkalmazásához képest, ez különösen egy adott dózis alkalmazásakor tapasztalt megnövekedett hatékonyságban és/vagy a nemkívánatos mellékhatások csökkenésében nyilvánul meg. Közelebbről, a bőrbetegségek, például az acne találmány szerinti 1-metil-nikotinamid-sók és 1-metil-nikotinsav-észter-sók alkalmazásával történt helyi kezelése legalább azonos terápiás hatás előidézését mutatja körülbelül 100-szor alacsonyabb koncentrációnál; mellékhatások nélkül, mint ami a nikotinamiddal, illetve nikotinsavval történő megfelelő kezelés esetében észrevehető.

Igy a találmány az egyik megközelítés szerint egy (I) általános képletű vegyületet biztosít terápiás és kozmetikai alkalmazásra,



(I)

ahol

R jelentése $-NR^2R^3$ vagy $-OR^4$ csoport;

R^1 jelentése metilcsoport;

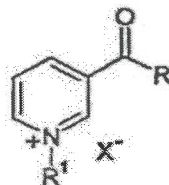
R^2 jelentése hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport;

R^3 jelentése hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkilcsoport vagy $-CH_2OH$;

R^4 jelentése 1-4 szénatomos alkilcsoport; és

X^- jelentése egy fiziológiásan alkalmas anion.

A találmány egy másik vonatkozása (I) általános képletű vegyületek alkalmazása bőrbetegségek vagy -rendellenességek kezelésére szolgáló gyógyszer előállítására,



(II)

ahol

R jelentése $-NR^2R^3$ vagy $-OR^4$ csoport;

R^1 jelentése metilcsoport;

R^2 és R^4 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport;

R^3 jelentése hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkilcsoport vagy $-CH_2OH$; és

X^- jelentése egy fiziológiailag alkalmas anion.

Tehát a fenti (I) általános képletű vegyületek alkalmazhatók bőrbetegségek vagy rendellenességek kezelésére.

A fenti (I) általános képletű vegyületeket előnyösen hajhullás, leégés, égési sebek, leforrázás és sebgyógyulás kezelésére lehet alkalmazni.

A találmány ezenkívül a fenti (I) általános képletű vegyületeket biztosítja bőrbetegségek vagy -rendellenességek kezelésére szolgáló gyógyszer előállítására.

A találmány előnyösen a fenti (I) általános képletű vegyületeket hajhullás, leégés, égési sebek, leforrázás kezelésére és sebgyógyulás elősegítésére szolgáló gyógyszer előállítására biztosítja.

A találmány emberek vagy állatok esetében bőrbetegségek vagy -rendellenességek kezelési eljárásában való alkalmazása során, például a hajhullás, leégés, égési sebek, leforrázás kezelésére és sebgyógyulás elősegítésére a fenti (I) általános képletű vegyület hatékony mennyiségét alkalmazzuk a betegnek.

Az (I) általános képletű vegyületekben R^1 jelentése metilcsoport. Előnyösen R^2 jelentése etil-, metilcsoport vagy hidrogénatom, előnyösebben metilcsoport vagy

t egy
koz-

hidrogénatom, legelőnyösebben hidrogénatom. Előnyösen R^3 jelentése $-\text{CH}_2\text{OH}$, metilcsoport vagy hidrogénatom, előnyösebben $-\text{CH}_2\text{OH}$ vagy hidrogénatom, legelőnyösebben hidrogénatom. Továbbá előnyösen R^4 jelentése 1–4 szénatomos alkilcsoport. Továbbá előnyösen R^4 jelentése propil-, etil-, metilcsoport vagy hidrogénatom, előnyösebben propil-, etil- vagy metilcsoport, legelőnyösebben propil- vagy etilcsoport. Előnyösen R jelentése $-\text{NR}^2\text{R}^3$ csoport vagy R jelentése $-\text{OR}^4$ csoport és R^4 jelentése 1–4 szénatomos alkilcsoport, előnyösen propil- vagy etilcsoport.

A találmány egy különösen előnyös megvalósításában az (I) általános képletű vegyület egy 1-metil-nikotinamid-só, azaz R^1 jelentése metilcsoport, és R^2 és R^3 mindegyike hidrogénatom.

A találmány egy további különösen előnyös megvalósításában az (I) általános képletű vegyület egy 1-metil-N'-hidroxi-metil-nikotinamid-só, azaz R^1 jelentése metilcsoport, R^2 jelentése hidrogénatom és R^3 jelentése $-\text{CH}_2\text{OH}$.

A találmány egy további különösen előnyös megvalósításában az (I) általános képletű vegyület egy 1-metil-nikotinsav-só, azaz R^1 jelentése metilcsoport, R^4 jelentése hidrogénatom.

A találmány egy további különösen előnyös megvalósításában az (I) általános képletű vegyület egy 1-metil-nikotinsav-etil-észter- vagy 1-metil-nikotinsav-propil-észter-só, azaz R^1 jelentése metilcsoport, R^4 jelentése propil- vagy etilcsoport.

Amint azt az előzőekben jeleztük, X^- jelentése bármilyen fiziológiásan megfelelő anion lehet. Így a találmány szerinti 1-alkil-nikotinamid-, 1-alkil-nikotinsav- és 1-alkil-nikotinsav-észter-sók bármilyen szerves, vagy szervetlen eredetű, fiziológiásan elfogadható savból származhatnak. Alkalmasságuk szervellensav-sók például a klorid-, bromid-, jodid- és karbonátsók. Alkalmasságuk szerves sav-sók a mono-, di- és tri-1–18 szénatomos karbonsav-sók, például az acetát-, benzoát-, szalicilát-, glikolát-, laktát-, maleát- és citrát-sók. Előnyös sók a klorid-, benzoát-, szalicilát-, acetát-, citrát- és laktátsók. Különösen előnyösek a kloridsók.

Az (I) általános képletű vegyületek ismertek és némelyike kapható a kereskedelembe, ilyen például az 1-metil-nikotinamid-klorid (Sigma) és az 1-metil-nikotinsav-klorid (Sigma). Másik lehetőségként a vegyületek könnyen előállíthatók a kereskedelembe kapható vegyületekből (beleértve a nikotinamidot és a nikotinsavat) szakember számára ismert szintetikus eljárások segítségével. Az ilyen eljárások magukban foglalják a megfelelően szubsztituált pirdinvegyületekből történő szintézist.

A találmány egy további megközelítés szerint egy olyan gyógyszerkészítményt biztosít, amely az (I) általános képletű vegyületet egy vagy több gyógyászati elfogadható hordozóanyaggal, hígítószerezellel vagy kötőanyaggal együtt tartalmazza, a képletben

R jelentése $-\text{NR}^2\text{R}^3$ vagy $-\text{OR}^4$ csoport;

R^1 jelentése metilcsoport;

R^2 jelentése hidrogénatom vagy 1–4 szénatomos alkilcsoport;

R^3 jelentése hidrogénatom, 1–4 szénatomos alkilcsoport vagy $-\text{CH}_2\text{OH}$;

R^4 jelentése 1–4 szénatomos alkilcsoport; és

X^- jelentése egy fiziológiailag alkalmas anion.

A bőr kóros állapotainak kezelésében lehetőség van az (I) általános képletű vegyület szájon át történő beadására megfelelő készítmények, előnyösen tabletták vagy kapszulák alakjában. Azonban a különösen előnyös felhasználási formák az (I) általános képletű vegyületek helyileg alkalmazható készítményei. A találmányban felhasznált hordozóanyag típusa a készítmény számára kívánatos termékforma típusától függ. A találmány szerinti, helyileg alkalmazható készítményeket a szakterületen ismert termékformák széles választékává alakíthatjuk. Nem korlátozó jelleggel ilyenek az öblítőfolyadékok, krémek, gélek, kozmetikai rudacska (stift), samponok, szappanok, spray-k, kenőcsök, paszták és habok. Az ilyen termékformák sokfajta hordozóanyagot tartalmazhatnak, amelyek nem korlátozó jelleggel magukban foglalják az oldatokat, aeroszolokat, emulziókat, géleket, szilárd anyagokat és liposzómákat. A helyileg alkalmazható készítmények legmegfelelőbb alakjai a kenőcs, gél, krém, sampon, szappan, spray, folyadék vagy oldat.

Az (I) általános képletű vegyületet helyileg felvihetjük a bőrre (beleértve a fejbőrt is), vagy a nyálkahártya-felületekre, például intranazális, orális, intravaginális vagy rektális úton. Előnyös, ha a bőrre helyileg visszük fel a hatóanyagot a bőrbetegség vagy -rendellenesség fő megnyilvánulásának, az égésnek vagy a sebnak a helyére.

A találmány szerinti helyi készítmények egy olyan bőrgyógyászati elfogadható hordozóanyag biztonságos és hatékony mennyiségét tartalmazzák, amely magában foglalja az (I) általános képletű vegyületet és más, adott esetben jelen lévő komponenseket, hogy lehetővé váljon, hogy az (I) általános képletű vegyület és más, adott esetben jelen lévő komponensek a bőrhöz vagy más fontos helyhez megfelelő koncentrációban jussanak el. Így a hordozóanyag hígítószereként, diszpergálószereként, oldószerként vagy hasonlóként is szolgál, amely biztosítja, hogy a készítmény alkalmazható és egyenletesen szétosztható legyen a kiválasztott területen, hogy az (I) általános képletű vegyület megfelelő koncentrációját biztosítsa.

A találmány szerinti előnyös helyi készítmények körülbelül 90–99,95 tömeg% gyógyászati alaphordozót és körülbelül 0,005–körülbelül 10 tömeg% fentiekben megadott (I) általános képletű vegyületet tartalmaz. Előnyösebben a helyi készítmény körülbelül 0,01–körülbelül 10 tömeg% (I) általános képletű vegyületet tartalmaz. Az előnyös gyógyászati alaphordozó egy kenőcs, gél vagy egy vizes oldat. Egy kenőcsben az (I) általános képletű vegyület előnyösen 0,1–10 tömeg%, előnyösebben 0,5–10 tömeg% koncentrációban van jelen. Egy gélben az (I) általános képletű vegyület előnyösen 0,05–2 tömeg%, előnyösebben 0,05–1 tömeg%, legelőnyösebben 0,1–0,5 tömeg% koncentrációban van jelen. Egy oldatban az (I) általános képletű vegyület előnyösen 0,005–0,1 tömeg%, előnyösebben

0,005–0,05 tömeg%, legelőnyösebben 0,01 tömeg% koncentrációban van jelen.

A hordozóanyag tartalmazhat egy vagy több bőrgyógyászatiilag elfogadható szilárd, félig szilárd vagy folyékony töltőanyagot, hígítószer, oldószer, kitöltőanyagokat (extendereket) és hasonlókat. A hordozóanyag lehet szilárd, félig szilárd vagy folyékony. Az előnyös hordozóanyag lényegében folyékony. A hordozóanyag önmagában közömbös lehet, vagy maga is hordozhat bőrgyógyászati előnyöket. A hordozóanyag koncentrációja a kiválasztott hordozóanyagtól és az (I) általános vegyület és más lehetséges komponensek tervezett koncentrációjától függően változhat.

Az alkalmas hordozóanyagok magukban foglalják a bőrgyógyászatiilag elfogadható hagyományos vagy máshonnan ismert hordozóanyagokat. A hordozóanyagnak fizikailag és kémiaiilag is összeférhetőnek kell lennie az (I) általános képletű vegyülettel, és nem szabad hátrányosan befolyásolnia a stabilitást, hatékonyságot vagy a találmány szerinti készítményekkel összefüggő egyéb előnyöket. A találmány szerinti készítmények előnyös komponenseinek képesnek kell lenniük arra, hogy oly módon keveredjenek össze, amelynek során nem lépnek egymással olyan kölcsönhatásba, amely a szokásos alkalmazási körülmények között lényegesen csökkentené a készítmény hatékonyságát.

Az előnyös hordozók egy bőrgyógyászatiilag elfogadható, hidrofili hígítószer tartalmaznak. A leírásban a „hígítószer” kifejezés magában foglalja az olyan anyagokat, amelyekben az (I) általános képletű vegyület diszpergálható, feloldható vagy más módon összekeverhető. A hidrofili hígítószerek nem korlátozó jellegű példái a víz, szerves hidrofili hígítószerek, például a kis szénatomszámú egy vegyértékű alkoholok (például 1–4 szénatomosak) és alacsony molekulatömegű glikolok és poliolok, beleértve a propilénglikolt, polietilénglikolt (például a 200–600 g/mol molekulatömegű), polipropilénglikolt (például 425–2025 g/mol molekulatömeg), glicerint, butilénglikolt, 1,2,4-butántriolt, szorbit-észterek, 1,2,6-hexántriolt, etanol, izopropanolt, szorbit-észterek, butándiolt, éter-propanolt, etoxilezett éterek, propoxilezett éterek és ezek kombinációi. Az előnyös hígítószer a víz. A készítmény előnyösen körülbelül 60–körülbelül 99,99 tömeg% hidrofili hígítószer tartalmaz.

A találmány szerinti oldatok jellemzően egy bőrgyógyászatiilag elfogadható hidrofili hígítószer tartalmaznak. A találmány szerint alkalmazható oldatok előnyösen körülbelül 60–körülbelül 99,99 tömeg% hidrofili hígítószer tartalmaznak.

A találmány szerinti aeroszolókat úgy állíthatjuk elő, hogy a fent ismertetett oldathoz egy hajtóanyagot adunk. A hajtóanyagok példái a klórozott-fluorozott, kis molekulatömegű szénhidrogének. További hasznos hajtóanyagokat írnak le a Sagarin, Cosmetics Science and Technology, 2. kiadás, 2. kötet, 443–465. (1972) publikációban, amelyet a kitanítás részének tekintünk. Az aeroszolókat jellemzően rápermetezőtermékként alkalmazazzuk a bőrön.

A találmány szerinti helyi készítmények, amelyek magukban foglalják nem korlátozó jelleggel a folyadékokat és krémeket, egy bőrgyógyászatiilag elfogadható lágyítószert tartalmazhatnak. Az ilyen készítmények előnyösen körülbelül 2–körülbelül 50 tömeg% lágyítószert tartalmaznak. A lágyítószerek a bőr síkosítására szolgálnak, növelik a bőr simaságát és hajlékonyságát, megelőzik vagy megszüntetik a bőr kiszáradását és/vagy megvédik a bőrt. A lágyítószerek jellemzően vízzel nem elegyedő, olajos vagy viaszos anyagok. Az alkalmas lágyítószerek széles köre ismert és használható. A Sagarin, Cosmetics Science and Technology, 2. kiadás, 1. kötet 32–43 (1972) publikáció, amely a kitanítás részét képezi, számos példát tartalmaz a lágyítószerként alkalmas anyagokra.

A találmány szerinti folyadékok és krémek általában egy hordozóoldat-rendszert és egy vagy több lágyítószert tartalmaznak. A folyadékok jellemzően körülbelül 1–körülbelül 10 tömeg%, előnyösen körülbelül 5–körülbelül 10 tömeg% lágyítószert és körülbelül 50–körülbelül 90 tömeg%, előnyösen körülbelül 60–körülbelül 80 tömeg% vizet tartalmaznak. A krém jellemzően körülbelül 5–körülbelül 50 tömeg%, előnyösen körülbelül 10–körülbelül 20 tömeg% lágyítószert és körülbelül 45–körülbelül 85 tömeg%, előnyösen körülbelül 50–körülbelül 75 tömeg% vizet tartalmaz.

A találmány szerinti kenőcsök egy állati vagy növényi olajokat vagy félig szilárd szénhidrogének (olajos) tartalmazó egyszerű hordozóalapot; abszorpciós kenőcsalapot, amely emulziókat képezve megköti a vizet; vagy vízzoldható hordozóanyagokat, például vízzoldható hordozóoldatot tartalmazhatnak. A kenőcsök továbbá egy sűrítőszer, amelyet ismertetnek a Sagarin, Cosmetics, Science and Technology, 2. kiadás, 1. kötet, 72–73 (1972) publikációban, amely a kitanítás részét képezi és/vagy lágyítószert tartalmazhatnak. Például a kenőcs körülbelül 2–körülbelül 10 tömeg% lágyítószert és körülbelül 0,1–körülbelül 2 tömeg% sűrítőanyagot tartalmazhat.

Az előnyös kenőcsök Eucerine-t és glicerint tartalmaznak, az előnyös gélek metil-cellulózt, glicerint és vizet, vagy poliakrilsavat, polietilénglikolt, etanolt, trietanol-amint, parabént és vizet tartalmaznak; az előnyös oldatok vizes oldatokat vagy etil-alkohol vagy propilénglikol oldatokat tartalmaznak.

A találmány értelmében az (I) általános képletű vegyület bőrrendellenességek vagy -betegségek, például a lábszárfehélység, fiatalkori acne, acne rosacea, pikkelysömör, atopikus bőrgyulladás és vitiligo kezelésében használható.

Továbbá az (I) általános képletű vegyületek hasznosnak mutatkoznak a hajhullás, különösen az alopecia areata, androgén eredetű kopaszság és a kemoterápia vagy radioterápia mellékhatásaként bekövetkező kopaszság kezelésében.

Továbbá az (I) általános képletű vegyületek hasznosak az égések és forrázások (különösen az első és másodfokú égések és forrázások) kezelésében, illetve a sebgyógyulásban, valamint a napon történő leégés kezelésében.

vag
visz
kél
bar
gyé
szé

szé
nal
de
a t

jel
kü
he
sz
ra

fe
el
ke
ki
ki
le
k
te
C
1
z
(
C
1
1
1

helyek
yadé-
dható
nyek
gyító-
ására
ágát,
ását
zően
Az
nál-
gy,
a ki-
gyi-

alá-
lá-
túl-
túl
ő-
n-
on
ő-
ül

i-
i)
-
i
i
i

Az (I) általános képletű vegyületek profilaktikus vagy preventív képességet is mutatnak a krónikus és visszatérő betegségek, például a pikkelysömör, lábfekélyesedés vagy acné esetében. A preventív hatás abban áll, hogy hosszú ideig megtartja az előzőleg begyógyult állapot javulását az aktív kóros tünetek megszűnése után is.

Az (I) általános képletű vegyületek hasznosak a szépségápolásban is, különösen a bőr regenerációjának és simaságának biztosításában; így a bőr öregedési folyamatainak, például a ráncoknak a kezelése is a találmány tárgyát képezi.

A szakterületen jól ismert további kötőanyagok is jelen lehetnek a találmány szerinti készítményekben; különösen az általában használt stabilizálószerke lehetnek előnyösek, amelyek lehetővé teszik, hogy a készítmények megfelelő ideig, például 2 évig stabilak maradjanak.

A találmány egy további megközelítése szerint a fenti (I) általános képletű vegyületek egyéb, a bőrrendellenességek és -betegségek és a fenti kóros állapotok kezelésében használt, terápiásan hatásos vegyületekkel együtt is alkalmazhatók. Továbbá a találmány olyan készítményeket biztosít, amelyek az (I) általános képletű vegyületet egy vagy több ilyen terápiásan hatékony vegyülettel együtt tartalmazzák. Megfelelő egyéb terápiásan hatékony vegyület például az A-vitamin, C-vitamin, E-vitamin, koenzim Q, karbamid (különösen 1–30%-ban), allantoin (különösen 0,1–1%-ban), benzoi-peroxid (5–10%-ban), mentol, lecitin, szalicilsav (különösen 0,5–10%-ban), pantenol (különösen 0,5–5%), és antibiotikumok, különösen az eritromicin-lapúak (1–5%-ban), klindamicin-foszfát (1–5%-ban) és a tetraciklin-hidroklorid (1–5%-ban), a zárójelekben megadott mennyiségek különösen alkalmasak, de nem korlátozó jellegűek, a mennyiségek a készítmények tömeg%-ában értendők.

A következő nem korlátozó jellegű példák a találmány bemutatására szolgálnak. A mennyiségeket tömeg%-ban adjuk meg.

1. példa

Kenőcs

Alkotórészek:	
Eucerine	30 tömeg%
Glicerín	60 tömeg%
(I) általános képletű vegyület	10 tömeg%

A kenőcsöt az alábbi módon állítottuk elő. Az (I) általános képletű vegyületet porrá törtük és az Eucerine kis mennyiségével homogénre kevertük, majd a maradék Eucerine-t és a glicerint hozzáadtuk, és az egész keveréket homogénre kevertük.

Egy 1-metil-nikotinamid-kloridot tartalmazó, 1. példa szerinti kenőcsöt helyileg alkalmaztunk 7 betegből álló csoporton pikkelysömör kezelésére. A kenőccsel tíz napig végzett kezelés után hat beteg mutatott jelentős javulást, amely a papula kisimulásában és a bőrpír megszűnésében mutatkozott meg. A betegek egyike sem mutatott semmilyen negatív hatást a kenőccsel végzett kezelés során.

2. példa

Gél

Alkotórészek:	
Metil-cellulóz	5 tömeg%
Glicerín	12 tömeg%
Víz	82,5 tömeg%
(I) általános képletű vegyület	0,5 tömeg%

A gél az alábbi módon készítettük el. Forró vízhez intenzív keverés mellett elporított metil-cellulózt adtunk. A kapott diszperziót 6 °C-ra lehűtöttük, és glicerinnel összekevertük. Ezután hozzáadtuk az (I) általános képletű vegyületet, és az egész keveréket addig kevertük, amíg homogén nem lett.

Egy 1-metil-nikotinamid-citrátot tartalmazó, 2. példa szerinti gél a lábfekélyesedés helyi kezelésére alkalmaztuk 5 betegből álló csoporton. A tíznapos kezelés után az összes beteg jelentős javulást mutatott, amely abból állt, hogy felgyorsult a granuláció és a hámképződés. A betegek egyike sem mutatott semmilyen negatív hatást a géllal végzett kezelés során.

3. példa

Gél

Alkotórészek:	
Metil-cellulóz	5 tömeg%
Glicerín	12 tömeg%
Víz	82,7 tömeg%
(I) általános képletű vegyület	0,3 tömeg%

A gél a 3. példában leírt módon készítettük el.

Egy 1-metil-nikotinamid-kloridot tartalmazó, 3. példa szerinti gél alkalmaztunk fiatalkori acné helyi kezelésére 6 betegből álló csoportban. A kezelést követően az aktív kóros tünetek megszűnése volt tapasztalható az összes betegben.

Egy, az (I) általános képletű vegyületen kívül poliakrilsavat, propilénglikolt, etanolt, trietanol-amint, parabént és lágyított vizet tartalmazó, 2. és 3. példához hasonló gélkészítmény is klinikailag hatásosnak bizonyult.

4. példa

Oldat

Alkotórészek:	
Etil-alkohol	40 tömeg%
Víz	59,99 tömeg%
(I) általános képletű vegyület	0,01 tömeg%

Az oldatot a következők szerint készítettük el. Az (I) általános képletű vegyületet vízben feloldottuk, majd etil-alkoholt adtunk hozzá, és a kapott oldatot környezeti hőmérsékletre lehűtöttük.

Az 1-metil-nikotinamid-laktátot tartalmazó, 4. példa szerinti oldatot a fiatalkori acné visszatérésének megelőzése céljából alkalmaztuk a 3. példában bemutatott betegcsoportban. Az aktív kóros tünetek megszűnése után a betegek mindegyike hosszán tartó javulást mutatott. A betegek egyike sem mutatott semmilyen negatív hatást az oldattal történő kezelés során.

5. példa

Az 1-metil-nikotinamid-sók helyi alkalmazásának a hajhullásra gyakorolt hatását vizsgáltuk 10 körülírt, fol-

tos kopaszságban (alopecia areata) szenvedő beteg és 24 olyan hajhullásban szenvedő beteg esetén, amelynek az oka nem ismert.

A körülírt, foltos kopaszságban szenvedő betegek 0,5 tömeg% 1-metil-nikotinamid-kloridot tartalmazó sampont használtak vagy mindennap, vagy minden második napon, és naponta kétszer alkalmazták a 3. példa szerinti gél. 8 beteg esetében figyeltük meg a haj újbóli növekedését a kezelés első hónapja alatt. A többi beteg esetében bár a haj újbóli növekedését nem figyeltük meg a kezelés után egy hónappal, a betegség előrehaladása megállt.

A többi, hajhullásban szenvedő beteg 0,5 tömeg% 1-metil-nikotinamid-kloridot tartalmazó sampont használt naponta. Az összes beteg esetén megállt a hajhullás előrehaladása; néhány beteg esetén a haj újbóli növekedését figyeltük meg.

A betegek egyike sem jelzett káros hatásokat, például viszketést vagy bőrirritációt a kezelés során.

Továbbá a hajhullás kezelése során tapasztalt meglepő hatás volt, hogy néhány esetben az ősztűző haj visszanyerte a megelőző természetes színét; továbbá az ilyen kezelésről azt gondoljuk, hogy megelőzi a haj megöszülését. Az (I) általános képletű vegyület fenti alkalmazása a találmány egy további megközelítését jelenti.

6. példa

Az 1-metil-nikotinamid-sók helyi alkalmazásának hatását vizsgáltuk a bőrégésekre 19 beteg esetében.

A 3. példa szerinti gél naponta többször helyileg alkalmaztuk közvetlenül az érintett területeken UV-besugárzástól és magas hőmérséklettől égési sérüléseket szenvedett betegek, valamint forró folyadékokkal leforrázott betegek esetében. 15 betegnek első fokú égési sérülései és 4 betegnek másodfokú égési sérülései voltak.

Az első fokú égési sérülésekkel rendelkező betegekben a fájdalom és az ödéma az első 24 órán belül enyhült, 11 beteg esetében a bőrvörösség 2-3 napon belül és a maradék 4 beteg esetében 6 nap után szívódott fel.

A másodfokú égési sérülésekkel rendelkező betegekben a fájdalom az első 2 napon belül enyhült, a hólyagok 1-3 napon belül, az ödéma 2-3 napon belül szívódott fel. A kímélő és felületi fekélyesedések hámképzési folyamatai nagyon gyorsak voltak, és a területtől függően 7-14 napon belül megtörténtek.

A visszamaradt forradásokat, amelyek a fekély gyógyulásának eredményei, pusztán kozmetikainak tekintettük, és mind a beteg, mind az orvos számára elfogadhatók voltak. A kezelés káros hatásai nem voltak megfigyelhetők.

Továbbá a 3. példa szerinti gél tíz betegen való hasonló alkalmazása, akik súlyos napon történő leégésben szenvedtek, hatékony javulást eredményezett.

További példák

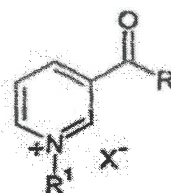
Az alábbi vegyületeket tartalmazó készítmények klinikailag szintén hatékonyak mutatkoztak a fenti bőr-

betegségek és -rendellenességek, különösen az acné és a pikkelysömör kezelésében: 1-metil-nikotinsav, 1-metil-nikotinsav-etil-észter-sók, 1-metil-nikotinsav-propil-észter-sók.

Hasonlóképpen az 1-metil-N'-hidroximetil-nikotinamid-sókat tartalmazó készítmények klinikailag hatékonyak bizonyultak a fenti bőrbetegségek és -rendellenességek kezelésében.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Egy (I) általános képletű vegyület alkalmazása bőrbetegségek vagy -rendellenességek kezelésére szolgáló gyógyszer előállítására, ahol



(I)

2. R jelentése $-NR^2R^3$ vagy $-OR^4$ csoport; R^1 jelentése metilcsoport; R^2 és R^4 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport; R^3 jelentése hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkilcsoport vagy $-CH_2OH$; és
3. X^- jelentése egy fiziológiailag alkalmas anion.
2. Egy (I) általános képletű vegyület 1. igénypont szerinti alkalmazása a napon történő leégés, égési sérülések, forrázások kezelésére és sebgyógyulás elősegítésére szolgáló gyógyszer előállítására.
3. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti alkalmazás, azal jellemezve, hogy R jelentése $-NR^2R^3$ csoport.
4. Az 1-3. igénypontok bármelyike szerinti alkalmazás, azal jellemezve, hogy R^2 jelentése hidrogénatom.
5. Az 1-4. igénypontok bármelyike szerinti alkalmazás, azal jellemezve, hogy R^3 jelentése $-CH_2OH$ csoport vagy hidrogénatom.
6. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti alkalmazás, azal jellemezve, hogy R jelentése $-OR^4$ csoport és R^4 jelentése 1-4 szénatomos alkilcsoport.
7. Az 1., 2. vagy 6. igénypont szerinti alkalmazás, azal jellemezve, hogy R^4 jelentése propil- vagy etilcsoport.
8. Az 1-5. igénypontok bármelyike szerinti alkalmazás, azal jellemezve, hogy a vegyületet 1-metil-nikotinamid-só és 1-metil-N'-hidroximetil-nikotinamid-só közül választjuk.
9. Az 1., 2., 6. vagy 7. igénypont szerinti alkalmazás, azal jellemezve, hogy a vegyületet 1-metil-nikotinsav-etil-észter-só és 1-metil-nikotinsav-propil-észter-só közül választjuk.
10. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti alkalmazás, azal jellemezve, hogy a vegyület 1-metil-nikotinsav-só.

acne
av, 1-
v-pro-

niko-
g ha-
rend-

ása
sére

(I)

n-

>

it

>

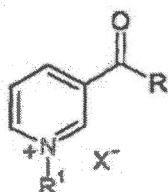
-

-

11. Az 1–10. igénypontok bármelyike szerinti alkalmazás, azzal jellemezve, hogy a só valamilyen klorid, citrát vagy laktát.

12. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti alkalmazás, azzal jellemezve, hogy a vegyületet az 1-metil-nikotinamid-klorid, 1-metil-nikotinamid-citrát, 1-metil-nikotinamid-laktát, 1-metil-N'-hidroxí-metil-nikotinamid-klorid, 1-metil-nikotinsav-klorid, 1-metil-nikotinsav-etil-észter-klorid és az 1-metil-nikotinsav-propil-észter-klorid közül választjuk.

13. Egy (I) általános képletű vegyület terápiában való alkalmazására,



(I)

ahol

R jelentése $-NR^2R^3$ vagy $-OR^4$ csoport;

R^1 jelentése metilcsoport;

R^2 jelentése hidrogénatom vagy 1–4 szénatomos alkilcsoport;

R^3 jelentése hidrogénatom, 1–4 szénatomos alkilcsoport vagy $-CH_2OH$;

R^4 jelentése 1–4 szénatomos alkilcsoport; és

X^- jelentése egy fiziológiailag alkalmas anion.

14. A 13. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyület, ahol R jelentése $-NR^2R^3$ csoport.

15. A 13. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyület, ahol R^2 jelentése hidrogénatom.

16. A 13. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyület, ahol R^3 jelentése $-CH_2OH$ csoport vagy hidrogénatom.

17. A 13. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyület, ahol R jelentése $-OR^4$ csoport és R^4 jelentése 1–4 szénatomos alkilcsoport.

18. A 17. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyület, ahol R^4 jelentése propil- vagy etilcsoport.

19. A 13. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyület, amelyet 1-metil-nikotinamid-só és 1-metil-N'-hidroxí-metil-nikotinamid-só közül választunk.

20. A 13. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyület, amelyet 1-metil-nikotinsav-etil-észter-só és 1-metil-nikotinsav-propil-észter-só közül választunk.

21. A 13. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyület, amelyet az 1-metil-nikotinamid-klorid, 1-metil-nikotinamid-citrát, 1-metil-nikotinamid-laktát, 1-metil-N'-hidroxí-metil-nikotinamid-klorid, 1-metil-nikotinsav-klorid, 1-metil-nikotinsav-etil-észter-klorid és az 1-metil-nikotinsav-propil-észter-klorid közül választunk.

22. Gyógyszerkészítmény vagy kozmetikai készítmény, amely tartalmaz a 13–21. igénypontok bármelyike szerinti (I) általános képletű vegyületet egy vagy több gyógyszerileg elfogadható hordozóanyaggal, hígítószerezrel vagy kötőanyaggal együtt.

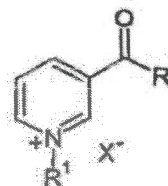
23. A 22. igénypont szerinti készítmény, amely helyi alkalmazásra szolgál és körülbelül 90–99,95 tömeg% gyógyászati hordozóalapot és körülbelül 0,005–körülbelül 10 tömeg% (I) általános képletű vegyületet tartalmaz.

24. A 23. igénypont szerinti készítmény, amely körülbelül 0,01–körülbelül 10 tömeg% (I) általános képletű vegyületet tartalmaz.

25. A 23. vagy 24. igénypont szerinti készítmény, amely kenőcs vagy gél formájú.

26. A 23. vagy 24. igénypont szerinti készítmény, amely vizes oldat formájában van.

27. Egy (I) általános képletű vegyület kozmetikai alkalmazására, ahol



(I)

R jelentése $-NR^2R^3$ vagy $-OR^4$ csoport;

R^1 jelentése metilcsoport;

R^2 jelentése hidrogénatom vagy 1–4 szénatomos alkilcsoport;

R^3 jelentése hidrogénatom, 1–4 szénatomos alkilcsoport vagy $-CH_2OH$;

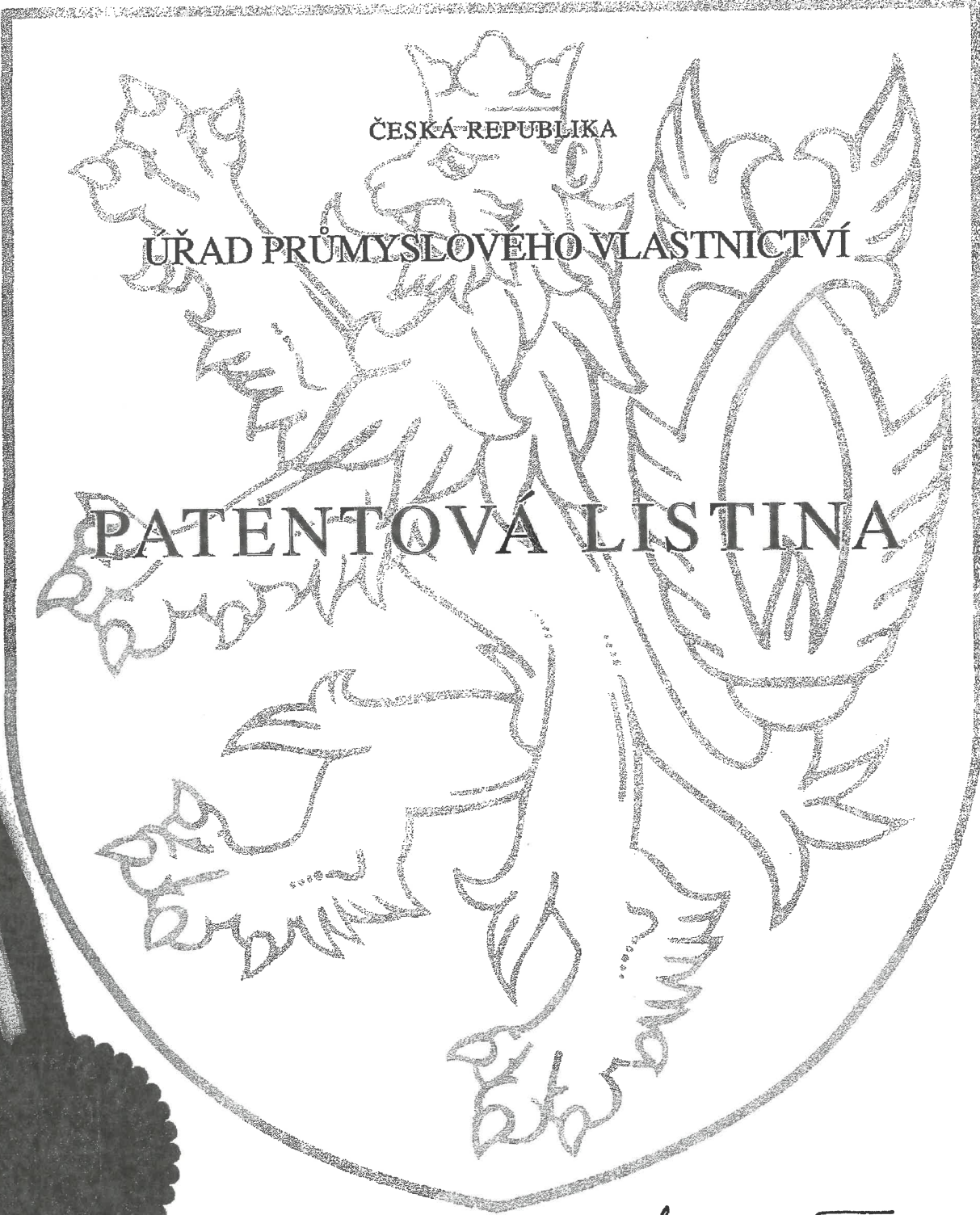
R^4 jelentése 1–4 szénatomos alkilcsoport; és

X^- jelentése egy fiziológiailag alkalmas anion.

ČESKÁ REPUBLIKA

ÚŘAD PRŮMYSLOVÉHO VLASTNICTVÍ

PATENTOVÁ LISTINA



Karel Čada

Karel Čada
předseda
Úřadu průmyslového vlastnictví

Úřad průmyslového vlastnictví v Praze, udělil podle
§ 34 odst. 3 zákona č. 527/1990 Sb., v platném znění, patent

číslo **299662**

na vynález, uvedený v přiloženém popisu.

V Praze dne 7.10.2008



PATENTOVÝ SPIS

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: 2001-2450
(22) Přihlášeno: 07.01.2000
(30) Právo přednosti: 07.01.1999 PL 1999/330768
(40) Zveřejněno: 16.10.2002
(Věstník č. 10/2002)
(47) Uděleno: 27.08.2008
(24) Oznámení o udělení ve Věstníku: 08.10.2008
(Věstník č. 41/2008)
(86) PCT číslo: PCT/IB2000/000019
(87) PCT číslo zveřejnění: WO 2000/040559

(11) Číslo dokumentu:

299 662

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.:

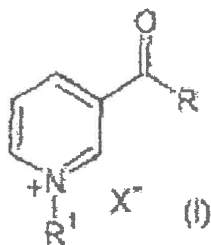
C07D 213/80 (2006.01)
C07D 213/82 (2006.01)
A61K 31/4406 (2006.01)
A61K 31/4425 (2006.01)
A61K 31/455 (2006.01)
A61P 17/02 (2006.01)
A61P 17/14 (2006.01)

(56) Relevantní dokumenty:
DE 3603601; WO 98/52927.

(73) Majitel patentu:
PHARMENA" SPÓLKA AKCYJNA, Lodž, PL
(72) Původce:
Gebicki Jerzy, Lodz, PL
Sysa-Jedrzejowska Anna, Lodz, PL
Adamus Jan, Lodz, PL
(74) Zástupce:
ROTT, RŮŽIČKA & GUTTMANN Patentová,
známková a advokátní kancelář, JUDr. Ing. Michal
Guttmann, Nad Štolou 12, Praha 7, 17000

(54) Název vynálezu:
Léčivo pro léčení kožních chorob nebo poruch

(57) Anotace:
Řešení zahrnuje použití sloučeniny obecného vzorce I, kde R znamená skupinu NR^2R^3 nebo OR^4 ; R^1 znamená C_{1-4} alkylovou skupinu; R^2 a R^4 každý nezávisle znamená vodík nebo C_{1-4} alkylovou skupinu; R^3 znamená vodík, C_{1-4} alkylovou skupinu nebo CH_2OH ; a X^- znamená fyziologicky přijatelný protianion; pro přípravu léčiva pro léčení kožních chorob nebo poruch, zejména při ztrátě vlasů, spálenin sluncem, spálenin, opaření a při hojení ran; řešení rovněž zahrnuje léčivé přípravky obsahující sloučeniny obecného vzorce I, zejména přípravky pro topické podání.



Léčivo pro léčení kožních chorob nebo poruch

Oblast techniky

Vynález se týká způsobů a kompozic pro léčení kožních chorob a poruch. Zejména se týká způsobů a kompozic pro léčení kožních chorob a poruch zahrnujících projevy jako je edém, erytém, kožní erupce, dilatace povrchových cév a deskvamace (včetně průvodního svědění a pocitu pálení) a rovněž stavy projevující se intenzivním mazotokem.

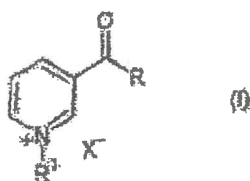
Dosavadní stav techniky

V současné době se používá více topických léčivých přípravků, obvykle obsahujících kortikosteroidy, které patří mezi přípravky s protizánětlivými účinky, přípravky s účinky snižujícími otoky, antiseboroika a antipruriginóza. V adjuvantní terapii kožních chorob se používá rovněž nikotinamid, tj. vitamin PP. Používá se rovněž mast a názvem „Dernilan“, která obsahuje nikotinamid, alantoin, kyselinu salicylovou a karf, s protizánětlivými a exfoliačními účinky na kůži. Použití nikotinamidu k léčbě akné vulgaris je rovněž uvedeno v EP-A-0 052 705; použití derivátů nikotinamidu k léčbě psoriázy je uvedeno v US-A 4 067 975; a k použití určitých derivátů nikotinamidu a kyseliny nikotinové k léčbě různých dermatologických stavů je uvedeno ve WO-A-98/52927.

Překvapivě však bylo zjištěno, že soli 1-alkylnikotin-amidu a soli esteru alkylnikotinové kyseliny je možné použít k léčbě širokého souboru kožních chorob a poruch, a že použití výše uvedených sloučenin má vůči použití nikotinamidu určité výhody, zahrnující zejména zvýšenou účinnost ve specifické dávce a/nebo redukcí nežádoucích vedlejších účinků. Konkrétně bylo prokázáno, že při topické léčbě kožních chorob jako je akné se podáváním roztoku solí 1-methylnikotin-amidu a soli esteru 1-methylnikotinové kyseliny podle vynálezu o koncentraci asi 100-krát nižší než je koncentrace použitá při obdobné léčbě nikotinamidem nebo kyselinou nikotinovou dosáhne přinejmenším stejného terapeutického účinku ale bez patrných vedlejších účinků.

Podstata vynálezu

Jedním aspektem vynálezu je použití sloučeniny obecného vzorce I):



kde

R znamená skupinu NR^2R^3 nebo skupinu OR^4 ;

R^1 znamená C_{1-4} alkylovou skupinu;

R^2 a R^4 každý nezávisle znamená vodík nebo C_{1-4} alkylovou skupinu;

R^3 znamená vodík, C_{1-4} alkylovou skupinu CH_2OH ;

a X^- znamená fyziologicky přijatelný protionion;

isolated from the

při přípravě léčiva pro léčení kožních chorob nebo poruch, zejména pro léčení ztráty vlasů, spálenin sloupčím, spálenin, opařenin a k hojení ran.

týká
ery-
ocitu

- 5 Další aspekt vynálezu zahrnuje způsob kosmetického ošetření kožní choroby člověka nebo živočicha, který zahrnuje podávání účinného množství sloučeniny obecného vzorce I popsané výše uvedenému člověku nebo živočichovi.

- 10 Další aspekt vynálezu zahrnuje sloučeninu obecného vzorce I definovanou výše pro použití v kosmetologii.

tiko-
icimi
vněž
otín-
kúži.
erivá-
rívátů
WO-

- 15 Ve sloučeninách obecného vzorce I R^2 výhodně znamená skupinu ze skupiny zahrnující ethyl, methyl nebo vodík, ještě výhodněji methylovou skupinu nebo vodík, nejvýhodněji vodík. R^3 výhodně znamená CH_2OH , methylovou skupinu nebo vodík, ještě výhodněji CH_2OH nebo vodík, nejvýhodněji vodík. V dalším výhodném provedení R^4 znamená C_{1-4} alkylovou skupinu. V ještě dalším výhodném provedení R^4 znamená skupinu ze skupiny zahrnující propyl, ethyl, methyl nebo vodík, ještě výhodněji propyl, ethyl nebo methyl a nejvýhodněji propyl nebo ethyl. Výhodně R znamená skupinu NR^2R^3 .

- 20 Ve zvláště výhodném provedení vynálezu znamená sloučenina obecného vzorce I podle vynálezu sůl 1-methylnikotinamidu, tj. sůl sloučeniny ve které R^1 znamená methylovou skupinu a každý z R^2 a R^3 znamená vodík.

yseli-
vede-
účín-
kázá-
kotin-
t nižší
losáh-

- 25 V dalším zvláště výhodném provedení vynálezu sloučenina obecného vzorce I znamená sůl 1-methyl-N'-hydroxymethylamidu, tj. sůl sloučeniny, ve které R^1 znamená methylovou skupinu, R^2 znamená vodík a R^3 znamená CH_2OH .

- 30 V dalším zvláště výhodném provedení vynálezu sloučenina obecného vzorce I znamená sůl 1-methylnikotinové kyseliny tj. sloučeninu ve které R^1 znamená methylovou skupinu a R^4 znamená vodík.

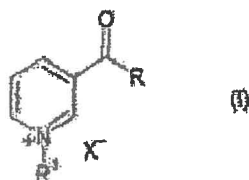
- 35 V dalším zvláště výhodném provedení vynálezu sloučenina obecného vzorce I znamená sůl ethylesteru nebo propylesteru 1-methylnikotinové kyseliny, tj. sloučeninu ve které R^1 znamená methylovou skupinu a R^4 znamená propylovou skupinu nebo ethylovou skupinu.

- 40 Jak je uvedeno výše, X^- znamená každý fyziologicky přijatelný protionin. Soli 1-alkylnikotinamidu, 1-alkylnikotinové kyseliny a esteru 1-alkylnikotinové kyseliny podle vynálezu mohou tedy být soli s kteroukoli fyziologicky přijatelnou kyselinou ať již anorganickou nebo organickou. Vhodné soli s anorganickými kyselinami zahrnují například chlorid, bromid, jodid a karbonát; vhodné soli s organickými kyselinami zahrnují soli s mono-, di- a tri- C_{1-18} karboxylovými kyselinami jako je například acetát, benzoát, salicylát, glykolát, laktát, maleát a citrát. Výhodné soli zahrnují chlorid, benzoát, salicylát, acetát, citrát a laktát. Zvláště výhodné jsou chloridové soli.

- 45 Některé sloučeniny obecného vzorce I jsou obchodně dostupné, například 1-methylnikotinamidchlorid (Sigma) a chlorid 1-methylnikotinové kyseliny (Sigma). Alternativně je možné tyto sloučeniny snadno připravit z obchodně dostupných sloučenin (zahrnujících nikotinamid a kyselinu nikotinovou) způsoby přípravy v oboru dobře známými. Uvedené způsoby zahrnují syntézy s použitím příslušně substituovaných pyridinových sloučenin.

- 50 Další aspekt vynálezu poskytuje léčivý přípravek obsahující sloučeninu obecného vzorce I společně s jedním nebo s více farmaceuticky přijatelnými nosiči, ředidly nebo přísadami.

Podle dalšího aspektu vynálezu poskytuje sůl 1-alkylnikotinamidu nebo sůl esteru 1-alkylnikotinové kyseliny obecného vzorce I:



5

kde

R znamená skupinu NR^2R^3 nebo OR^4 ;

10

R^1 znamená methylovou skupinu;

R^2 znamená vodík nebo C_{1-4} alkylovou skupinu;

R^3 znamená vodík, C_{1-4} alkylovou skupinu nebo CH_2OH ;

15

R^4 znamená C_{1-4} alkylovou skupinu;

a X^- znamená fyziologicky přijatelný protianion;

20

pro použití v terapii.

K léčbě stavů kůže je možné podávat sloučeninu obecného vzorce I orálním podáním ve vhodných přípravcích, výhodně ve formě tablet nebo tobolek. Nicméně zvláště vhodné jsou topické přípravky obsahující sloučeninu obecného vzorce I. Druh použitého nosiče podle vynálezu závisí na požadovaném druhu produktu který má být z kompozice připraven. Topické kompozice podle vynálezu mohou být zpracované ve formě různých lékových forem známých v oboru. Tyto formy, ale bez omezení jen na ně, zahrnují omývadla, krémy, gely, tyčinky, šampóny, mýdla, spreje, masti, pasty a pěny. Tyto produkty mohou obsahovat několik typů nosičů ve formě jako jsou, ale bez omezení jen na ně, roztoky, aerosoly, emulze, gely, pevné nosiče a liposomy. Nejvhodněji jsou topické přípravky ve formě masti, gelu, krému, šampónu, mýdla, spreje, omývadla nebo roztoku.

35

Sloučeninu obecného vzorce I lze podávat topicky na kůži (včetně kůže hlavy) nebo na povrchy sliznic například intranasálním, orálním, intravaginálním nebo intrarektálním podáním. Výhodné je topické podání na kůži v místě hlavní manifestace kožní choroby nebo poruchy, spáleniny nebo rány.

40

Topické přípravky podle vynálezu obsahují bezpečné a účinné množství dermatologicky přijatelného nosiče obsahujícího sloučeninu obecného vzorce I a případně další složky, který umožňuje podání sloučeniny obecného vzorce I a případně dalších složek na kůži nebo na jiné určené místo podání ve vhodné koncentraci. Uvedený nosič tak působí jako ředidlo, dispergační prostředek nebo ředidlo které zajišťuje rovnoměrnou aplikaci přípravku na cílenou oblast a zajišťuje tak příslušnou koncentraci sloučeniny obecného vzorce I.

45

Výhodné topické přípravky podle vynálezu obsahují asi 90 až 99,95 % farmaceuticky vhodného nosného základu a asi 0,05 až asi 10 % hmotnostních sloučeniny obecného vzorce I popsané výše. Ještě výhodnější topické přípravky obsahují asi 0,01 až asi 10 % hmotnostních sloučeniny obecného vzorce I. Výhodné farmaceuticky vhodné základy jsou ve formě masti, gelu nebo vodného roztoku. V masti je sloučenina obecného vzorce I výhodně obsažená v koncentraci 0,1 až 10 % hmotnostních, ještě výhodněji v koncentraci 0,5 až 10 % hmotnostních. V gelu je sloučenina

50

inikotinu a sloučenin na obecného vzorce I výhodně obsažená v koncentraci v rozmezí 0,05 až 2 % hmotnostních, ještě výhodněji v koncentraci 0,1 až 0,5 % hmotnostních. V roztoku je sloučenina obecného vzorce I výhodně obsažená v koncentraci 0,05 až 0,1 % hmotnostních, ještě výhodněji v koncentraci 0,005 až 0,05 % hmotnostních a nejvýhodněji v koncentraci 0,01 % hmotnostních.

Uvedený nosič může obsahovat jednu nebo více dermatologicky přijatelných tuhých, polotuhých nebo tekutých složek jako plniv, ředidel, rozpouštědel, nastavovacích přísad a podobně. Nosič může být tuhý, polotuhý, nebo tekutý. Samotný nosič může být inertní, nebo může mít vlastní dermatologicky prospěšné účinky. Koncentrace nosiče závisí na zvoleném nosiči a předpokládané koncentraci sloučeniny obecného vzorce I a případně dalších složek.

Vhodné nosiče zahrnují obvykle používané nebo známé nosiče, které jsou dermatologicky přijatelné. Nosič by rovněž měl být fyzikálně a chemicky kompatibilní se sloučeninou obecného vzorce I a neměl by výrazně zhoršovat stabilitu, účinnost nebo jiné prospěšné vlastnosti spojené s přípravkou podle vynálezu. Výhodné složky přípravků podle vynálezu by měly mít vlastnosti umožňující jejich smísení aniž by došlo k případné interakci která by významně snížila přípravku za obvyklých podmínek použití.

Výhodné nosič obsahují dermatologicky přijatelné hydrofilní ředidlo. Výraz „ředidlo“ použitý v tomto textu zahrnuje prostředky, ve kterých lze sloučeninu obecného vzorce I dispergovat, rozpustit nebo ji do ředidla jinak včlenit. Příklady hydrofilních ředidel, avšak bez omezení jen na ně, zahrnují vodu, organická hydrofilní ředidla jako jsou nižší jednosytné alkoholy (např. C₁–C₄) a glykoly a polyoly o nízké molekulové hmotnosti zahrnující propylenglykol, polyethylenglykol (např. o hmotnosti 1 mol 200 až 600 g), polypropylenglykol (např. o hmotnosti 1 mol 425 až 2025 g), glycerol, butylenglykol, 1,2–butantriol, estery sorbitolu, 1,2,6–hexantriol, ethanol, isopropylalkohol, estery sorbitolu, butandiol, ether, propanol, ethoxylované ethery, propoxylované ethery a jejich kombinace. Výhodné ředidlo je voda. Uvedené kompozice výhodně obsahují asi 60 až 99,99 % hydrofilního ředidla.

Roztoky podle vynálezu obvykle obsahují dermatologicky přijatelné hydrofilní ředidlo. Roztoky podle vynálezu výhodně obsahují asi 60 až asi 99,99 % hydrofilního ředidla.

Aerosoly podle vynálezu lze připravit přidavkem hnacího plynu k roztoku popsanému výše. Příklady hnacích plynů zahrnují chlorfluor–uhlovodíky o nižší molekulové hmotnosti. Další hnací plyny vhodné pro uvedené použití jsou popsány v práci Sagarin, Cosmetics Science and technology, 2. vydání, Vol 2, str. 443–465 (1972), která je do tohoto textu včleněna odkazem. Aerosolové přípravky se obvykle aplikují na kůži postříkem.

Topické kompozice podle vynálezu zahrnují, ale nejsou omezené jen na ně, omývadla a krémy, které mohou obsahovat dermatologicky přijatelný změkčovací prostředek. Uvedené kompozice výhodně obsahují asi od 2 do asi 50 % změkčovacího prostředku. Změkčovací prostředky mají pro kůži lubrikační vlastnosti, zvyšují její hladkost a vláčnost, mají schopnost zabraňovat nebo mírnit vysoušení kůže a/nebo kůži chránit. Změkčovací prostředky jsou obvykle olejové nebo voskové prostředky nemísitelné s vodou. Vhodných změkčovacích prostředků je známý široký soubor a je možné je použít pro výše uvedený účel. V práci Sagarin, Cosmetics Science and Technology, 2. vydání, Vol. 1, str. 32–43 (1972), která je do tohoto textu včleněna odkazem je obsažených více příkladů prostředků vhodných k použití jako změkčovací prostředky.

Omývadla a krémy podle vynálezu obecně obsahují nosný rozpouštědlový systém a jeden nebo více změkčovacích prostředků. Omývadla obvykle obsahují od asi 1 do asi 20 %, výhodně od asi 5 do asi 10 % změkčovacího prostředku; a od asi 50 do asi 90 %, výhodně od asi 60 do asi 80 % vody. Krém obvykle obsahuje od asi 5 do asi 50 %, výhodně od asi 10 do asi 20 % změkčovacího prostředku; a od asi 45 do asi 85 %, výhodně od asi 50 do asi 70 % vody.

Masti podle vynálezu mohou obsahovat jeden masťový základ tvořený rostlinnými nebo živočišnými oleji nebo polotuhými uhlovodíky (olejovitého typu); masťové základy absorpčního typu, které absorbují vodu za tvorby emulzí; nebo ve vodě rozpustné nosiče např. vodný rozpouštědlový nosný systém. Masti mohou dále obsahovat zahušťovací prostředek, jak je uvedené v práci Sagarin, Cosmetics Science and technology, 2. vydání, Vol. 1, str. 72-73 (1972), která je do tohoto textu včleněná odkazem, a/nebo změkčovací prostředek. Mast může například obsahovat od asi 2 do asi 10 % změkčovacího prostředku; a od asi 0,1 do asi 2 % zahušťovacího prostředku.

Výhodné masti obsahují Eucerin a glycerol; výhodné gely obsahují methylcelulózu, glycerol a vodu nebo obsahují polyakrylovou kyselinu, polyethylenglykol, ethanol, triethanolamin, paraben a vodu; výhodné roztoky zahrnují vodné roztoky nebo ethylalkoholové nebo propylenglykolové roztoky.

Podle vynálezu jsou sloučeniny obecného vzorce I vhodné k léčbě kožních chorob a poruch zahrnujících bérčové vředy, juvenilní akné, akné rosacea, psoriázu, atopickou dermatitidu a vitiligo.

Kromě toho bylo prokázáno, že sloučeniny obecného vzorce I jsou vhodné k léčbě ztráty vlasů zejména k léčbě alopecie areata, androgenní alopecie a alopecie vyvolané vedlejším účinkem chemoterapií nebo radioterapií.

Kromě toho bylo prokázáno, že sloučeniny obecného vzorce I jsou vhodné k léčbě spálenin a opařenin (zejména spálenin a opařenin prvního a prvního/druhého stupně) a rovněž k léčbě spálenin sluncem.

Také bylo prokázáno uplatnění sloučenin obecného vzorce I v profylaktické nebo v preventivní léčbě chronických a recidivujících chorob jako je například psoriáza, bérčové vředy nebo akné. Uvedený preventivní účinek spočívá v zachování zhojeného stavu prodlouženou dobu po zmizení patologických symptomů.

Sloučeniny obecného vzorce I nacházejí uplatnění rovněž v kosmetologii, zejména v oblasti regenerace a ohlazování kůže; vynález tedy zahrnuje i léčbu jevů vyvolaných na kůži stárnutím jako jsou vrásky atd.

Přípravky podle vynálezu mohou rovněž obsahovat další přísady v oboru známé; do uvedených přípravků je vhodné zejména včlenit běžně užívané stabilizátory, jejichž použití umožňuje aby zůstaly stabilní po příslušnou dobu, například po dobu až 2 let.

Další aspekt vynálezu poskytuje použití sloučenin obecného vzorce I popsaných výše v kombinaci s dalšími terapeuticky účinnými sloučeninami používanými při léčbě kožních chorob a poruch a dalších stavů popsaných výše. Vynález rovněž zahrnuje přípravky obsahující sloučeninu obecného vzorce I současně s jednou nebo více dalšími terapeuticky účinnými sloučeninami. Tyto další vhodné terapeuticky účinné sloučeniny zahrnují například vitamin A, vitamin C, vitamin E, koenzym Q, močovinu (zejména 1 až 30 %), alantoin (0,1 až 1 %), benzoylperoxid (5 až 10 %), methanol, lecithin, kyselinu salicylovou (zejména 0,5 až 10 %), panthenol (0,5 až 5 %), a antibiotika, zejména erythromycin bazi (1 až 5 %), klindamycinofosfát (1 až 5 %) a tetracyklinhydrochlorid (1 až 5 %), kde údaje v závorkách označují zvláště vhodné hmotnostní koncentrace ve výše uvedených přípravcích, ale bez omezení těchto množství pouze na uvedené údaje.

Následující příklady jsou uvedené pro další znázornění vynálezu, přičemž však vynález nijak neomezuje. Uvedená procentuální množství znamenají procenta hmotnostní.

živočiš Příklady provedení vynálezu

to typu

lštědlo

v práci

lo toho

ovat od

dku.

glycero

n, para

nglyko

ch zahr

tiligo.

ty vlasů

ičinkem

spálení

čbě spá

ventivn

o akné

zmizen

sti rege

tím jako

edených

uje aby

/ kombi

horob

učeninu

in. Tyto

tamin B

ž 10 %)

antibio

inhydro

itrace ve

lez nijak

Příklad 1

Mast s následujícím složením:

Eucerin	30 %
glycerol	60 %
sloučenina vzorce I	10 %

Mast se připraví následujícím způsobem. Sloučenina vzorce I se upráškuje a smísí se s malým množstvím Eucerinu až se získá homogenní směs, pak se přidá zbývající Eucerin a glycerol a celá směs se zhomogenizuje.

Mast podle příkladu 1 obsahující 1-methylnikotinamid-chlorid byla použita k léčbě topickou aplikací u skupiny 7 pacientů trpících psoriázou. Po desetidenní léčbě mastí bylo u šesti pacientů zjištěno významné zlepšení spočívající v zploštění papul a vymizení zarudnutí. U žádného z pacientů léčených uvedenou mastí nebyly zjištěny žádné nežádoucí účinky.

Příklad 2

Gel s následujícím složením:

methylcelulóza	5 %
glycerol	12 %
voda	82,5 %
sloučenina vzorce I	0,5 %

Gel se připraví následujícím způsobem. K horké vodě se za intenzivního míchání přidá upráškovávaná methylcelulóza. Získaná disperze se ochladí asi na 6 °C a smísí se glycerolem. Pak se přidá sloučenina vzorce I a celá směs se míchá dokud není homogenní.

Gel podle příkladu 2 obsahující 1-methylnikotinamid-citrát byl použit k léčbě topickou aplikací u skupiny 5 pacientů trpících bérčovými vředy. Po desetidenní léčbě bylo u všech pacientů zjištěno významné zlepšení spočívající v urychlené granulaci epitelizaci. U žádného z pacientů nebyly zjištěny po léčbě gelem žádné negativní účinky.

Příklad 3

Gel s následujícím složením:

methylcelulóza	5 %
glycerol	12 %
voda	82,7 %
sloučenina vzorce I	0,3 %

Gel se připraví analogickým způsobem jaký je popsán v příkladu 2.

Gel podle příkladu 3 obsahující 1-methylnikotinamid-chlorid byl k léčbě topickou aplikací u skupiny 6 pacientů trpících juvenilní akné. Léčbou byly odstraněny aktivní patologické symptomy u všech pacientů.

Jako klinicky účinné se projevil gelový přípravek obdobný gelovým přípravkům podle příkladu 2 a 3 obsahující kromě účinné sloučeniny vzorce I kyselinu polyakrylovou, propylenglykol, ethanol, triethanolamin, paraben a demineralizovanou vodu.

5

Příklad 4

Roztok mající následující složení:

10	ethylalkohol	40 %
	voda	59,99 %
	sloučenina vzorce I	0,01 %

15 Roztok se připraví následujícím způsobem. Sloučenina vzorce I se rozpustí ve vodě, pak se přidá ethylalkohol a získaný roztok se ochladí na teplotu místnosti.

20 Roztok podle příkladu 1 obsahující 1-methylnikotinamid-laktát byl použit k prevenci recidivujícího juvenilního akné u skupiny pacientů uvedených v příkladu 3. Po vymizení aktivních patologických symptomů byl u všech pacientů pozorován po delší období zlepšený stav. U žádného z pacientů nebyly zjištěny po léčbě uvedeným roztokem žádné negativní účinky.

Příklad 5

25 Vliv topické aplikace solí 1-methylnikotinamidu na ztrátu vlasů byl sledován ve studii na 10 pacientech trpících alopecia areata a na 24 pacientech trpících ztrátou vlasů bez konkrétní známé příčiny.

30 Pacienti trpící alopecia areata si aplikovali každý den nebo každý druhý den šampón obsahující 0,5 % hmotnostních 1-methylnikotinamidchloridu a gel podle příkladu 3 dvakrát denně. U 8 pacientů byl během prvního měsíce léčby zjištěn opětovný růst vlasů. U ostatních pacientů přestože opětovný růst vlasů nebyl pozorován, došlo k zastavení progresu choroby.

35 Zbývající pacienti s úbytkem vlasů si aplikovali šampón obsahující 0,5 % hmotnostních 1-methylnikotinamidu každý den. U všech pacientů došlo k zastavení progresu procesu úbytku vlasů; u některých pacientů byl zjištěn opětovný růst vlasů.

Žádný z pacientů neuvedl nežádoucí účinky léčby jako svědění a podráždění kůže.

40 Kromě toho byl v souvislosti s léčbou úbytku vlasů zjištěn překvapivý účinek této léčby spočívající v tom, že v některých případech se zbarvení šedivých vlasů obnovilo na zbarvení původní, proto se navíc předpokládá, že tato léčba zabraňuje šedivění vlasů. Použití sloučenin obecného vzorce I k výše uvedenému účelu tím tvoří další aspekt vynálezu.

45

Příklad 6

Vliv topické aplikace solí 1-methylnikotinamidu na spáleniny kůže byl sledován ve studii na 19 pacientech.

50

Gel podle příkladu 3 byl topicky aplikován několikrát denně přímo na postižená místa pacientů se spáleninami vyvolanými UV zářením a vysokými teplotami, a pacientů s opařeninami vyvolanými horkými tekutinami. 15 pacientů mělo spáleniny prvního stupně a 4 pacienti spáleniny druhého stupně.

55

příkladu 2
ol, etha
U pacientů majících spáleniny prvního stupně bolesti a edémy odezněly během prvních 24 hodin, erytém se u 11 pacientů rozešel za 2 až 3 dny a zbývajících 4 pacientů po 6 dnech.

5
U pacientů majících spáleniny druhého stupně bolesti odezněly během prvních dvou dní, absorpce puchýřů proběhla v 1 až 3 dnech, edémů během 2 až 3 dnů. Proces epitelizace erozí a superficiálních ulcerací byl velmi rychlý objevoval se v rozmezí 7 až 14 dní v závislosti na ploše.

10
Reziduální jizvy po hojení vředů byly hodnocené jako čistě kosmetická záležitost, a byly akceptované jak pacienty, tak lékařem. Nebyly zjištěny žádné nežádoucí účinky této léčby.

Kromě toho byl gel podle příkladu 3 podobně aplikován 10 pacientům s těžkými spáleninami sluncem a léčba vedla k účinnému zlepšení jejich stavu.

se přidá
Další příklady

15
Podobným způsobem bylo prokázáno, že přípravky obsahující následující sloučeniny jsou klinicky účinné při léčbě kožních chorob a poruch popsanych výše, zejména akné a psoriázy:

řidivující
ogických
pacientů

1-methylnikotinová kyselina;

solí ethylesteru 1-methylnikotinové kyseliny;

20
solí propylesteru 1-methylnikotinové kyseliny;

Podobně bylo prokázáno, že přípravky obsahující soli 1-methyl-N'-hydroxymethylnikotinamidu jsou klinicky účinné při léčbě kožních chorob a poruch popsanych výše.

studii na
konkrétní

25

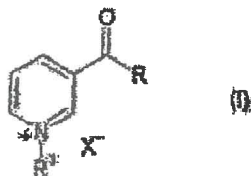
PATENTOVÉ NÁROKY

bsahující
t denně
pacientů

30

1. Použití sloučeniny obecného vzorce I

tnostních
u úbytku



spočívá
původní
obecného

35

kde

R znamená skupinu NR^2R^3 nebo OR^4 ;

R^1 znamená methylovou skupinu;

40

R^2 a R^4 každý nezávisle znamená vodík nebo C_{1-4} alkylovou skupinu;

studii na

R^3 znamená vodík, C_{1-4} alkylovou skupinu nebo CH_2OH ;

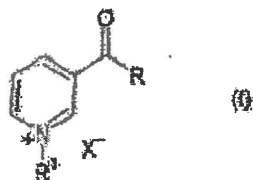
cientů se
yvolaný
y druhé

45

a X^- znamená fyziologicky přijatelný protianion;

pro přípravu léčiva pro léčení kožních chorob nebo poruch.

2. Použití sloučeniny obecného vzorce I podle nároku 1 k přípravě léčiva pro léčbu spálenin sluncem, spálenin, opařenin a pro hojení ran.
3. Použití sloučeniny obecného vzorce I podle nároků 1 nebo 2, kde R znamená skupinu NR^2R^3 .
4. Použití sloučeniny obecného vzorce I podle nároků 1 až 3, kde R^2 znamená methylovou skupinu nebo vodík.
5. Použití sloučeniny obecného vzorce I podle kteréhokoli z nároků 1 až 4, kde R^3 znamená CH_2OH nebo vodík.
6. Použití sloučeniny obecného vzorce I podle nároků 1 nebo 2, kde R znamená skupinu OR^4 a R^4 znamená C_{1-4} alkylovou skupinu.
7. Použití sloučeniny obecného vzorce I podle kteréhokoli z nároků 1, 2 nebo 6, kde R^4 znamená propylovou nebo ethylovou skupinu.
8. Použití podle kteréhokoli z nároků 1 až 5, kde sloučenina obecného vzorce I se zvolí ze skupiny zahrnující:
- sůl 1-methylnikotinamidu; nebo sůl 1-methyl-N'-hydroxymethyl-nikotinamidu.
9. Použití podle kteréhokoli z nároků 1, 2, 6 nebo 7, kde sloučenina obecného vzorce I se zvolí ze skupiny zahrnující:
- sůl ethylesteru 1-methylnikotinové kyseliny; nebo sůl propylesteru 1-methyl-nikotinové kyseliny.
10. Použití podle kteréhokoli z nároků 1 až 5, kde sloučenina obecného vzorce I se zvolí ze skupiny zahrnující:
- sůl 1-methylnikotinové kyseliny.
11. Použití podle kteréhokoli z nároků 1 až 10, kde uvedená sůl je chlorid, benzoát, salicylát, acetát, citrát nebo laktát.
12. Použití podle nároku 1 nebo nároku 2, kde sloučenina obecného vzorce I se zvolí ze skupiny zahrnující:
- 1-methylnikotinamidchlorid;
- 1-methylnikotinamidcitrát;
- 1-methylnikotinamidlaktát;
- 1-methyl-N'-hydroxymethylnikotinamidchlorid;
- chlorid 1-methylnikotinové kyseliny;
- chlorid ethylesteru 1-methylnikotinové kyseliny; nebo chlorid propylesteru 1-methylnikotinové kyseliny.
13. Sůl 1-alkylnikotinamidu nebo sůl esteru 1-alkylnikotinové kyseliny obecného vzorce I:



spálení

kde

skupinu

R ;znamená skupinu NR^2R^3 nebo OR^4 ;

5

 R^1 znamená methylovou skupinu;

thylovou

 R^2 znamená vodík nebo C_{1-4} alkylovou skupinu;

znamená

10

 R^3 znamená vodík, C_{1-4} alkylovou skupinu nebo CH_2OH ;inu OR R^4 znamená C_{1-4} alkylovou skupinu;a X^- znamená fyziologicky přijatelný protianion;

15

; R^4 zna

pro použití v terapii.

zvolí z

14. Sloučenina definovaná v nárocích 3 až 9 a 11 pro použití v terapii.

20

15. Sloučenina obecného vzorce I podle nároku 13, kde uvedená sloučenina se zvolí ze skupiny zahrnující:

1-methylnikotinamidchlorid;

1-methylnikotinamidcitrát;

1-methylnikotinamidlaktát;

[se zvol

é kysel

25

1-methyl-N'-hydroxymethylnikotinamidchlorid;

chlorid ethylesteru 1-methylnikotinové kyseliny;

chlorid propylesteru 1-methylnikotinové kyseliny;

zvolí z

pro použití v terapii.

30

salicylát

16. Farmaceutický přípravek, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že obsahuje sloučeninu obecného vzorce I podle kteréhokoli z nároků 13 až 15 současně s jedním nebo více farmaceuticky přijatelným nosičem, ředidlem nebo přísadou.

skupin

35

17. Přípravek podle nároku 16 pro topické podání, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že obsahuje asi 90 až 99,95 % farmaceutického nosného základu a asi 0,05 až asi 10 % hmotnostních sloučeniny obecného vzorce I.18. Přípravek podle nároku 17, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že obsahuje asi 0,01 až asi 10 % hmotnostních sloučeniny obecného vzorce I.

40

19. Přípravek podle nároků 17 nebo 18, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že je ve formě masti nebo gelu.

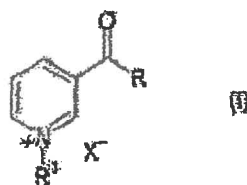
kotinov

20. Přípravek podle nároků 17 nebo 18, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že je ve formě vodného roztoku.

45

se I:

21. Sůl 1-alkylnikotinamidu nebo sůl esteru 1-alkylnikotinové kyseliny obecného vzorce I:



kde

5 R znamená skupinu NR^2R^3 nebo OR^4 ;

R^1 znamená methylovou skupinu;

R^2 znamená vodík nebo C_{1-4} alkylovou skupinu;

10 R^3 znamená vodík, C_{1-4} alkylovou skupinu nebo CH_2OH ;

R^4 znamená C_{1-4} alkylovou skupinu;

15 a X^- znamená fyziologicky přijatelný protianion;

pro použití v kosmetologii.

22. Sloučenina obecného vzorce I podle nároku 21, kde uvedená sloučenina se zvolí ze skupiny zahrnující:

1-methylnikotinamidchlorid;

1-methylnikotinamidcitrát;

1-methylnikotinamidlaktát;

1-methyl-N'-hydroxymethylnikotinamidchlorid;

25 chlorid ethylesteru 1-methylnikotinové kyseliny;

chlorid propylesteru 1-methylnikotinové kyseliny;

pro použití v kosmetologii.

30 23. Způsob kosmetického ošetření kůže člověka nebo živočicha, vyznačující se tím, že zahrnuje podávání účinného množství sloučeniny obecného vzorce I podle kteréhokoli z nároků 1 až 12 uvedenému subjektu.

35

Konec dokumentu



УКРАЇНА

(19) (UA)

(11) 73491

(51) 7 A61K31/455,
C07D213/80,
A61P17/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ
УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ПАТЕНТ на винахід

видано відповідно до Закону України
"Про охорону прав на винаходи і корисні моделі"

Голова Державного департаменту
інтелектуальної власності



М. Паладій

- (21) 2001075379
- (22) 07.01.2000
- (24) 15.08.2005
- (31) P.330768
- (32) 07.01.1999
- (33) PL
- (41) 15.10.2001. Бюл. № 9
- (46) 15.08.2005. Бюл. № 8
- (86) PCT/IB00/00019, 07.01.2000

(72) Гебіцкі Єржи (PL), Сіса-Єдржейовска Анна (PL), Адамус Ян (PL)

(73) ТЕКНІКЕЛ ЮНІВЕРСІТІ ОФ ЛОДЗ (PL), Гебіцкі Єржи (PL), Сіса-Єдржейовска Анна (PL), Адамус Ян (PL)

(54) ЗАСТОСУВАННЯ СОЛЕЙ 1-АЛКІЛНІКОТИНОВОЇ КИСЛОТИ ТА ЇЇ ПОХІДНИХ ДЛЯ
ЛІКУВАННЯ ШКІРНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ ТА ПОШКОДЖЕНЬ (ВАРІАНТИ), СПОСІБ
ЛІКУВАННЯ ТА ФАРМАЦЕВТИЧНА АБО КОСМЕТОЛОГІЧНА КОМПОЗИЦІЯ

Translation

(19) UKRAINE

Letters Patent

- (11) 73491
 - (51) A61K31/455, C07D213/80, A61P17/00
 - (21) 2001075379
 - (22) 07.01.2000
 - (24) 15.08.2005
 - (31) P.330768
 - (32) 07.01.1999
 - (33) PL
 - (41) 15.10.2001. Official Gazette No. 9
 - (46) 15.08.2005. Official Gazette No. 8
 - (86) PCT/IB00/00019, 07.01.2000
-

- (72) Gebicki Jerzy (PL), Sysa-Jedrzejowska Anna (PL), Adamus Jan (PL)
 - (73) TECHNICAL UNIVERSITY OF LODZ (PL), Gebicki Jerzy (PL), Sysa-Jedrzejowska Anna (PL), Adamus Jan (PL)
-

- (54) **USE OF 1-ALKYLNICOTIN ACID SALTS AND ITS DERIVATIVES FOR THE TREATMENT OF SKIN DISEASES AND DAMAGES (VARIANTS), METHOD FOR THE TREATMENT AND PHARMACEUTICAL OR COSMETIC COMPOSITION**
-



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 73491

(13) C2

(51) 7 A61K31/455, C07D213/80, A61P17/00

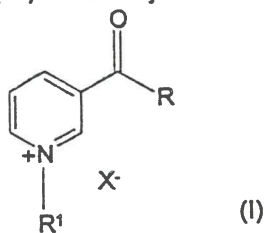
МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) ЗАСТОСУВАННЯ СОЛЕЙ 1-АЛКІЛНІКОТИНОВОЇ КИСЛОТИ ТА ЇЇ ПОХІДНИХ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ШКІРНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ ТА ПОШКОДЖЕНЬ (ВАРІАНТИ), СПОСІБ ЛІКУВАННЯ ТА ФАРМАЦЕВТИЧНА АБО КОСМЕТОЛОГІЧНА КОМПОЗИЦІЯ

1

2

- (21) 2001075379
(22) 07.01.2000
(24) 15.08.2005
(86) PCT/IB00/00019, 07.01.2000
(31) P.330768
(32) 07.01.1999
(33) PL
(46) 15.08.2005, Бюл. № 8, 2005 р.
(72) Гебіцкі Єржи, PL, Сіса-Єдржейовска Анна, PL, Адамус Ян, PL
(73) ТЕКНІКЕЛ ЮНІВЕРСИТЕТ ОФ ЛОДЗ, PL, Гебіцкі Єржи, PL, Сіса-Єдржейовска Анна, PL, Адамус Ян, PL
(56) Yoshio Yabuhara, Hiroki Kourai, Kazutaka Takeichi "Antimicrobial activity of quaternary ammonium salt. Antimicrobial activity of N-alkylnicotinamide iodide" - J. Ferment. Technol., 1972, vol. 50, № 2, pp. 86-92
DE A 3603601 13.08.1987
US A 4786647 22.11.1988
(57) 1. Застосування сполуки формули (I)



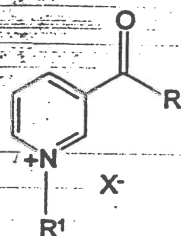
- у якій R являє собою групу NR^2R^3 або OR^4 ;
 R^1 являє собою метил;
 R^2 і R^4 кожний незалежно являє собою водень або C_{1-4} алкіл;
 R^3 являє собою водень, C_{1-4} алкіл або CH_2OH ;
 X^- являє собою фізіологічно придатний протіаніон, для одержання лікарського засобу для лікування шкірних захворювань або пошкоджень, вибраних з групи, яка включає сонячні опіки, опіки, ошпарювання, стенову виразку, акне, псоріаз, atopічний дерматит, вітіліго, та для загоєння ран.
2. Застосування за п. 1, яке відрізняється тим, що R являє собою групу NR^2R^3 .
3. Застосування за п. 1 або п. 2, яке відрізняється тим, що R^2 являє собою метил або водень.

4. Застосування за будь-яким з пп. 1 - 3, яке відрізняється тим, що R^3 являє собою CH_2OH або водень.
5. Застосування за п. 1, яке відрізняється тим, що R являє собою групу OR^4 , і R^4 являє собою C_{1-4} алкіл.
6. Застосування за будь-яким з пп. 1 - 5, яке відрізняється тим, що R^4 являє собою пропіл або етил.
7. Застосування за будь-яким з пп. 1-6, яке відрізняється тим, що сполука формули (I) вибрана з солі 1-метилнікотинаміду або солі 1-метил-N'-гідроксиметилнікотинаміду.
8. Застосування за будь-яким з пп. 1-6, яке відрізняється тим, що сполука формули (I) вибрана з солі етилового естеру 1-метилнікотинової кислоти або солі пропілового естеру 1-метилнікотинової кислоти.
9. Застосування за будь-яким з пп. 1 - 6, яке відрізняється тим, що сполука формули (I) являє собою сіль 1-метилнікотинової кислоти.
10. Застосування за п. 9, яке відрізняється тим, що сіль являє собою хлорид, бензоат, саліцилат, ацетат, цитрат або лактат.
11. Застосування за будь-яким з пп. 1 - 6, яке відрізняється тим, що сполука формули (I) вибрана з хлориду 1-метилнікотинаміду, цитрату 1-метилнікотинаміду, лактату 1-метилнікотинаміду, хлориду 1-метил-N'-гідроксиметилнікотинаміду, хлориду 1-метилнікотинової кислоти, хлориду етилового естеру 1-метилнікотинової кислоти або хлориду пропілового естеру 1-метилнікотинової кислоти.
12. Спосіб лікування шкірних захворювань або порушень у людини або тварини, вибраних з групи, яка включає сонячні опіки, опіки, ошпарювання, стенову виразку, акне, псоріаз, atopічний дерматит, вітіліго, та для загоєння ран, що включає введення зазначеному суб'єкту ефективної кількості сполуки формули (I) за будь-яким з пп. 1-11.
13. Застосування сполуки формули (I)

C2

73491

11A



(I)

у якій R являє собою групу NR^2R^3 або OR^4 ;
 R^1 являє собою метил;
 R^2 являє собою водень або C_{1-4} алкіл;
 R^3 являє собою водень, C_{1-4} алкіл або CH_2OH ;
 R^4 являє собою C_{1-4} алкіл;

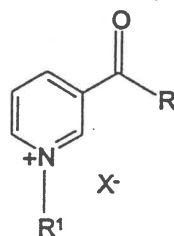
X^- являє собою фізіологічно придатний протианіон, для одержання лікарського засобу для лікування шкірних захворювань або пошкоджень, вибраних з групи, яка включає сонячні опіки, опіки, ошпарювання, стегнову виразку, акне, псоріаз, atopічний дерматит, вітіліго, випадання волосся та для загоєння ран.

14. Застосування за п. 13 сполуки формули (I), визначеної у будь-якому з пп. 2-8 і 11.

15. Застосування за п. 13, яке відрізняється тим, що сполука формули (I) вибрана з хлориду 1-метилнікотинаміду, цитрату 1-метилнікотинаміду, лактату 1-метилнікотинаміду, хлориду 1-метил-N'-гідроксиметилнікотинаміду, хлориду 1-метилнікотинової кислоти, хлориду етилового естеру 1-метилнікотинової кислоти або хлориду пропілового естеру 1-метилнікотинової кислоти.

16. Застосування за будь-яким з пп. 13-15 сполуки формули (I) для лікування гніздової плішивості, андрогенної плішивості та плішивості, викликаної побічним ефектом при хіміотерапії або радіотерапії.

17. Застосування сполуки формули (I)



(I)

у якій R являє собою групу NR^2R^3 або OR^4 ;
 R^1 являє собою метил;
 R^2 являє собою водень або C_{1-4} алкіл;
 R^3 являє собою водень, C_{1-4} алкіл або CH_2OH ;
 R^4 являє собою C_{1-4} алкіл;

X^- являє собою фізіологічно придатний протианіон, для косметичного лікування випадання волосся, старіння шкіри, зморшок і акне.

18. Фармацевтична та/або косметологічна композиція для місцевого лікування шкірних захворювань і пошкоджень, що включає в себе сполуку формули (I) за будь-яким з пп. 13-15, у суміші з одним або більше ніж одним фармацевтично прийнятним носієм, розріджувачем або ексципієнтом.

19. Композиція за п. 18, яка відрізняється тим, що включає приблизно від 90 до 99,95 мас. % фармацевтичної основи-носія і приблизно від 0,005 до приблизно 10 мас. % сполуки формули (I).

20. Композиція за п. 19, яка відрізняється тим, що включає приблизно від 0,01 до 10 мас. % сполуки формули (I).

21. Композиція за будь-яким з пп. 18-20, яка відрізняється тим, що представлена у формі мазі або гелю.

22. Композиція за будь-яким з пп. 18-20, яка відрізняється тим, що представлена у формі водного розчину.

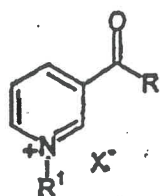
Цей винахід стосується способів і композицій для лікування шкірних захворювань та пошкоджень функції шкіри. Зокрема винахід стосується способів і композицій для лікування хвороб та пошкоджень функції шкіри, які виявляються набряком, еритемою, шкірними висипами, поширеними поверхневими кровоносними судинами і лущенням (у тому числі при відчутті свербіжу та печіння), а також у випадках тяжкого перебігу себореї.

Використовують кілька місцевих терапевтичних засобів здебільшого таких, що містять кортикостероїди, які мають протизапальну дію, зменшують набряки, є протисеборейними й мають протикоростяну дію. Нікотинамід, тобто вітамін PP, також призначають у додатковій медичній терапії при хворобах шкіри. Використовують також мазь, відому як "Dermilan", яка містить нікотинамід, алантоїн, саліцилову кислоту й камфору, яка має протизапальну дію, а також ефект лущення шкіри. Використання нікотинаміду для лікування утрів, також описано в EP-A-0052705; використання похідних нікотинаміду для лікування псоріазу описано в US-A-4067975; а використання певних похідних нікотинаміду й нікотинової кислоти для

лікування різних хвороб шкіри описано в WO-A-98/52927.

Було виявлено, що солі 1-алкілнікотинаміду й естерних солей 1-алкілнікотинової кислоти можуть застосовуватися для лікування багатьох хвороб й пошкоджень функції шкіри, а також використання цих сполук надає певні переваги над використанням нікотинаміду, зокрема підвищується ефективність при вживанні точно встановленої дози й/або знижується ймовірність небажаних побічних ефектів. Зокрема, для місцевого лікування хвороб шкіри, наприклад прищів, призначають розчин солей 1-метилнікотинаміду й естерних солей 1-метилнікотинової кислоти даного винаходу, що приводить до результату принаймні подібного терапевтичному ефекту при концентрації приблизно у 100 разів меншій ніж відповідне лікування нікотинамідом або нікотиновою кислотою, але без значних побічних ефектів.

Таким чином, згідно з одним з аспектів даного винаходу, запропоновано сполуки формули (I):



(I)

де R представляє групу NR^2R^3 або групу OR^4 ;
 R^1 представляє C_{1-4} алкіл;
 R^2 і R^3 кожний незалежно представляє водень або C_{1-4} алкіл;
 R^4 представляє водень, C_{1-4} алкіл або CH_2OH ;
 X^- - це фізіологічно придатний протион;
 для використання в терапії.

Згідно з подальшим аспектом даного винаходу запропоновано використання сполуки формули (I), вказаної вище, для лікування хвороб або пошкоджень функції шкіри.

Згідно з подальшим аспектом даного винаходу запропоновано використання сполуки формули (I), вказаної вище, для лікування облісіння, сонячних опіків, опіків, ошпарювання і для загоєння ран.

Згідно з подальшим аспектом даного винаходу запропоновано сполуку формули (I), вказаної вище, для виготовлення медикаментів з метою лікування хвороб або пошкоджень функції шкіри.

Згідно з подальшим аспектом даного винаходу запропоновано сполуку формули (I), вказаної вище, для виготовлення медикаментів з метою лікування облісіння, сонячних опіків, опіків, ошпарювання і для загоєння ран.

Згідно з подальшим аспектом цього винаходу запропоновано спосіб лікування хвороб або пошкоджень функції шкіри в людини або тварин, який полягає у призначенні згаданому суб'єктові ефективної кількості сполуки формули (I), вказаної вище.

Згідно з подальшим аспектом цього винаходу запропоновано спосіб лікування облісіння, сонячних опіків, опіків, ошпарювання і для загоєння ран в людини або тварин, який полягає у призначенні згаданому суб'єктові ефективної кількості сполуки формули (I), вказаної вище.

У сполуках формули (I) краще, якщо R^1 - це етил або метил, значно краще, якщо метил. Краще якщо R^2 представляє етил, метил або водень, значно краще якщо метил або водень, найкраще якщо водень. Краще якщо R^3 представляє CH_2OH , метил або водень, значно краще якщо CH_2OH або водень, найкраще якщо водень. У подальшому втіленні, R^4 представляє C_{1-4} алкіл. У ще одному втіленні R^4 представляє пропіл, етил, метил або водень, значно краще пропіл, етил або метил, найкраще якщо пропіл або етил. Краще R представляє групу NR^2R^3 .

В особливо найкращому втіленні даного винаходу сполука формули (I) - це сіль 1-метилнікотинаміду, тобто R^1 представляє метил, і R^2 і R^3 кожний представляє водень.

У подальшому особливо найкращому втіленні даного винаходу сполука формули (I) - це сіль 1-метил-N'-гідроксиметилнікотинаміду, тобто R^1 представляє метил, R^2 представляє водень, і R^3 представляє CH_2OH .

У подальшому особливо найкращому втіленні даного винаходу сполука формули (I) - це сіль 1-

метилнікотинової кислоти, тобто R^1 представляє метил, і R^4 представляє водень.

У подальшому особливо найкращому втіленні даного винаходу сполука формули (I) - це етиловий естер 1-метилнікотинової кислоти або пропілестерна сіль 1-метилнікотинової кислоти, тобто R^1 представляє метил, а R^4 представляє пропіл або етил.

Як вказано вище, X^- - це будь-який фізіологічно придатний протион. 1-алкілнікотинамід, 1-алкілнікотинова кислота й естерні солі 1-алкілнікотинової кислоти даного винаходу можуть, таким чином, бути одержані з будь-якої фізіологічно прийнятної кислоти, органічної або неорганічної за походженням. До придатних солей неорганічних кислот належать, наприклад, хлорид, бромід, йодид і карбонат; до придатних солей органічних кислот належать солі моно-, ди- і три- C_{1-18} карбонових кислот, наприклад, ацетат, бензоат, саліцилат, гліколат, лактат, малеат і цитрат. До найкращих солей належать хлорид, бензоат, саліцилат, ацетат, цитрат і лактат. Особливо найкращими є хлоридні солі.

Деякі сполуки формули (I) є комерційно доступними, наприклад, хлорид 1-метилнікотинаміду (Sigma) та хлорид 1-метилнікотинової кислоти (Sigma). Як альтернатива сполуки можуть бути легко одержані з комерційно доступних сполук (включаючи нікотинамід і нікотинову кислоту) методами синтезу, які добре відомі фахівцю в галузі. Такі способи повинні включати синтез заміщених належним чином сполук піридину.

Згідно з подальшим аспектом даного винаходу запропоновано фармацевтичну композицію, що містить сполуку формули (I), яка включає в себе один або більше фармацевтично-прийнятні носії, розчинники або наповнювачі.

Для лікування хвороб шкіри можна призначати сполуку формули (I) орально в придатних композиціях, переважно в таблетках або капсулах. Проте особливо корисними є місцеві композиції сполуки формули (I). Тип носія, що використовують в цьому винаході, залежить від типу лікарського засобу для композиції. Місцеві композиції, корисні в цьому винаході, можуть бути виготовлені як різноманітні форми, відомі в галузі. До них належать, крім іншого, лосьйони, креми, гелі, палички, шампуні, мило, спреї, мазі, пасти та мус. Ці форми продукції можуть містити кілька типів носіїв, крім іншого, розчини, аерозолі, емульсії, гелі, тверді тіла, а також ліпосоми. Місцеві композиції найзручніші у формах мазі, крему, гелю, шампуні, мила, спрею, лосьйону або розчину.

Сполуку формули (I) можна застосовувати місцево на шкіру (включаючи шкіру голови) або на слизові поверхні, наприклад в ніс, рот, інтравігально або інтраректально. Найкраще застосовувати в місці прояву хвороби на шкірі голови або пошкодження функції шкіри, опіку або поранення.

Місцеві композиції даного винаходу включають в себе безпечну й ефективну кількість дерматологічно-прийнятної носія, в якому міститься сполука формули (I), а також інші необов'язкові компоненти, щоби дати можливість сполуці формули (I), а також іншим необов'язковим компонентам, бути застосованим у відповідній концентрації. Носій

може служити розріджувачем, диспергатором, розчинником та тощо, це гарантує рівномірний розподіл композиції на місці ураження шкіри, з метою забезпечити відповідну концентрацію сполуки формули (I).

Найкращі місцеві композиції згідно з цим винаходом містять приблизно від 90 до 99,95% фармацевтичного основного носія й приблизно від 0,005 до приблизно 10% за масою сполуки формули (I), вказаної вище. Значно краще якщо місцева композиція містить приблизно від 0,01 до приблизно 10% за масою сполуки формули (I). Найкращими фармацевтичними основними носіями є мазь, гель або водний розчин. У мазі краще якщо сполука формули (I) міститься у концентрації за масою від 0,1 до 10%, значно краще від 0,5 до 10%. У гелі сполука формули (I) краще, якщо міститься у концентрації за масою від 0,05 до 2%, значно краще від 0,05 до 1%, найкраще від 0,1 до 0,5%. У розчині сполука формули (I) краще, якщо міститься у концентрації за масою від 0,005 до 0,1%, значно краще від 0,005 до 0,05%, найкраще 0,01%.

Носій може містити один або більше дерматологічно-прийнятних твердих, напівтвердих або рідких наповнювачів, розріджувачів, розчинників, розширювачів тощо. Носій може бути твердим, напівтвердим або рідиною. Найкращі носії є рідкими. Носій може бути інертним або може мати сам по собі дерматологічні переваги. Концентрації носія можуть змінюватись залежно від вибору певних концентрацій сполуки формули (I), а також інших необов'язкових компонентів.

До придатних носіїв належать загальноприйнятні або інші відомі носії, які є дерматологічно-прийнятними. Носії повинні також бути фізично й хімічно сумісними зі сполукою формули (I) і не повинні порушувати стабільність, ефективність або інші переваги композицій цього винаходу. Найкращі компоненти композицій цього винаходу повинні бути здатні до спільного існування так, щоби не відбувалося взаємодій, які б по суті призводили до зменшення ефективності композицій за звичайних умов використання.

Найкращі носії містять дерматологічно-прийнятний гідрофільний розчинник. Використаний в цьому винаході, "розчинник" включає матеріали, в яких сполука формули (I) може бути диспергована, розчинена або включена іншим чином. До складів гідрофільних розчинників належить вода, органічні гідрофільні розчинники, як наприклад нижчі спирти (наприклад, C₁-C₄), а також низькомолекулярні гліколі й поліолі, такі як пропіленгліколь, поліетиленгліколь (наприклад, молекулярна маса 200-600 г/моль), поліпропіленгліколь (наприклад, молекулярна маса 425-2025 г/моль), гліцерин, бутіленгліколь, 1,2,4-бутантріол, естери сорбіту, 1,2,6-гексантріол, етанол, ізопропанол, естери сорбіту, бутандіол, етер пропанолу, етоксильовані етери, пропоксильовані етери й їх комбінації. Вода є найкращим розчинником. Краще якщо композиція містить від приблизно 60% до приблизно 99,99% гідрофільного розчинника.

Розчини згідно з цим винаходом зазвичай містять дерматологічно-прийнятний гідрофільний розчинник. Розчини, описані в цьому винаході, краще якщо містять від приблизно 60% до прибли-

зно 99,99% гідрофільного розчинника.

Аерозолі згідно з цим винаходом можуть бути утворені за допомогою додавання газу-витиснювача до розчину, описаного вище. До кращих газів-витиснювачів належать хлорфторовані низької молекулярної маси вуглеводні. Додаткові гази-витиснювачі, корисні в цьому винаході, описані в [Sagarin, *Cosmetic Science and Technology*, 2nd Edition, Vol.2, стор.443-465 (1972)], включений сюди шляхом посилання. Аерозолі зазвичай застосовуються на шкіру як спрей.

Місцеві композиції цього винаходу не обмежені тільки лосьйонами й кремами і можуть містити дерматологічно-прийнятні пом'якшувальний засіб. Такі композиції краще, якщо містять від приблизно 2% до приблизно 50% пом'якшувального засобу. Пом'якшувальні засоби змащують шкіру, надають їй гладкість і еластичність, запобігають або позбавляють шкіру сухості та/або захищають шкіру. Пом'якшувальні засоби зазвичай є водонерозчинним, маслянистим або воскоподібним матеріалом. Відомо багато придатних пом'якшувальних засобів, що можуть використовуватися в цьому винаході. У [Sagarin, *Cosmetic Science and Technology*, 2nd Edition, Vol.1, стор.32-43 (1972)], на який тут є посилання, наведено численні приклади матеріалів, що можна застосовувати як пом'якшувальні засоби.

Лосьйони й креми згідно з цим винаходом містять систему носія й один або кілька пом'якшувальних засобів. Лосьйони зазвичай містять приблизно від 1% до 20%, краще приблизно від 5% до 10%, пом'якшувального засобу; приблизно від 50% до 90%, краще приблизно від 60% до 80% води. Крем зазвичай містить приблизно від 5% до 50%, краще приблизно від 10% до 20%, пом'якшувального засобу; і приблизно 45% до 85%, краще приблизно від 50% до 75% води.

Мазі цього винаходу можуть містити просту основу носія з тваринних або рослинних олій або напівтвердих вуглеводнів (олістів); абсорбційні речовини основи, які поглинають воду, щоби сформувати емульсії; або водні розчинні носії, наприклад, водорозчинний носій-розчин. Мазі можуть також містити згущувач, як описано в [Sagarin, *Cosmetic Science and Technology*, 2nd Edition, Vol.1, стор.72-73 (1972)], на який тут наведені посилання, і/або пом'якшувальний засіб. Наприклад, мазь може містити приблизно від 2% до 10% пом'якшувального засобу; і приблизно від 0,1% до 2% згущувача.

Найкращі мазі містять Eucerine і гліцерин; найкращі гелі містять метилцелюлозу, гліцерин і воду, або містять поліакрилову кислоту, поліетиленгліколь, етанол, тріетаноламін, парабен і воду; найкращі розчини містять водні розчини або розчини етилового спирту або пропіленгліколю.

Згідно з винаходом сполуки формули (I) корисні для лікування пошкоджень функції або хвороб шкіри, включаючи виразки, юнацькі прищі, рожеві вугри, псоріаз, atopічний дерматит і вітиліго.

Крім того, сполуки формули (I) були показані для лікування облісіння, особливо плішивості колоподібної, андрогенної плішивості й плішивості, що спричинюються хіміотерапією або радіотерапією.

Крім того, сполуки формули (I) застосовуються у лікуванні опіків та ошпарювання (особливо опіків і ошпарювань першого й першого/другого ступеня), а також загоєння ран та лікування сонячних опіків.

Профілактична або превентивна здатність сполук формули (I) також була показана для хронічних і періодичних хвороб таких, як наприклад, псоріаз, виразки ніг або прищі. Превентивний ефект полягає у стабільному покращенні стану, що лікували протягом довгого часу, і в усуненні активних патологічних ознак.

Сполуки формули (I) також є корисними в косметології, зокрема в забезпеченні регенерації й розгладжування шкіри; таким чином, усунення ефектів старіння шкіри, наприклад зморшок, також включено в цей винахід.

Додаткові наповнювачі, добре відомі в галузі, можуть також бути включені в композиції цього винаходу; зокрема стабілізатори, щоб дозволити композиціям залишатися стійким протягом певного періоду, наприклад до 2 років.

Згідно з подальшим аспектом цього винаходу також запропоновано використання сполук формули (I), наведених вище, у комбінації з іншими терапевтично ефективними сполуками, які використовуються для лікування пошкоджень функції і хвороб шкіри, а також інших станів, згаданих вище. Також запропоновано композиції, які містять сполуку формули (I) разом з однією або кількома іншими терапевтично ефективними сполуками. До інших терапевтично ефективних сполук належать, наприклад, вітамін А, вітамін С, вітамін Е, кофермент Q, сечовина (особливо 1-30%), алантоїн (особливо 0,1-1%), перекисбензоїлу (5-10%) ментол, лецитин, саліцилова кислота (особливо 0,5-10%), пантенол (особливо 0,5-5%), а також антибіотики, особливо еритроміцин (1-5%), фосфат кліндаміцину (1-5%), кількість котрих, що зазначена в дужках, є особливо придатною, але необмеженою, і вказана за масою для таких композицій.

Наступні необмежені Приклади наведені з метою ілюстрації цього винаходу. Наведена кількість у відсотках за масою.

Приклад 1

Мазь, що складається з:

Eucerine	30%
Гліцерин	60%
Сполука формули (I)	10%

Мазь одержували наступним чином. Сполуку формули (I) робили порошкоподібною й змішували з невеликою кількістю Eucerine до гомогенного стану, потім додавали залишковий Eucerine і гліцерин і всю суміш перемішували до гомогенного стану.

Мазь Прикладу 1, яка містить хлорид 1-метилнікотинаміду була застосована місцево для лікування псоріазу в групі з 7 пацієнтів. Після 10 днів лікування маззю у шести пацієнтів можна було спостерігати значне покращення їх стану, що проявилось в сплюсненні папули й припиненні запальних наслідків лікування маззю.

Приклад 2

Гель, що складається з:

Метилцелюлоза	5%
Гліцерин	12%
Вода	82,5%
Сполука формули (I)	0,5%

Гель одержували таким чином. Порошкоподібну метилцелюлозу додавали в гарячу воду, інтенсивно перемішуючи. Дисперсію, що утворювалась, охолоджували до приблизно 6°C і змішували з гліцерином. Потім додавали сполуку формули (I) і всю суміш перемішували до гомогенного стану.

Гель Прикладу 2, який містив цитрат 1-метилнікотинаміду застосовували для місцевого лікування виразок ніг в групі з 5 пацієнтів. Після 10 днів лікування у всіх пацієнтів спостерігалось значне покращення їх стану, що проявилось як прискорення грануляції і епітелізації. У пацієнтів не було виявлено жодних негативних наслідків лікування гелем.

Приклад 3

Гель, що складається з:

Метилцелюлоза	5%
Гліцерин	12%
Вода	82,7%
Сполука формули (I)	0,3%

Гель одержували подібно до Прикладу 3.

Гель Прикладу 3, який містив хлорид 1-метилнікотинаміду, застосовували для місцевого лікування юнацьких прищів у групі з 6 пацієнтів. Після лікування спостерігали припинення активних патологічних ознак у всіх пацієнтів.

Аналогічно Прикладам 2 та 3 гелева композиція, що містила поліакрилову кислоту, пропіленгліколь, етанол, тріетаноламін, парабен і демінералізовану воду крім того і сполуки формули (I), також виявилась клінічно ефективною.

Приклад 4

Розчин, що складається з:

Етиловий спирт	40%
Вода	59,99%
Сполука формули (I)	0,01%

Розчини одержували наступним чином. Сполуку формули (I) розчиняли у воді, потім додавали етиловий спирт і розчини, що утворився, охолоджували до температури навколишнього середовища.

Розчин Прикладу 4, що містив лактат 1-метилнікотинаміду, застосовували для того, щоби запобігти виникненню юнацьких прищів у групі пацієнтів, на яких робилося посилення в Прикладі 3. У всіх пацієнтів тривалий час спостерігалось покращення після припинення активних патологічних синдромів. У пацієнтів не виявилось жодних негативних наслідків лікування розчином.

Приклад 5

Вивчали вплив місцевого застосування солей 1-метилнікотинаміду при облісінні в 10 пацієнтів з плішивістю та в 24 пацієнтів з облісінням з невідомих причин.

Пацієнти з плішивістю використовували шампунь, що містив 0,5% за масою хлориду 1-метилнікотинаміду, щодня або кожного другого дня, а також застосовували гель Прикладу 3 двічі на день. Повторний ріст волосся спостерігався у 8 з пацієнтів протягом першого місяця лікування. У решти пацієнтів, хоча й не було виявлено ознак повторного росту, проте відбулося припинення

хвороби.

Інші пацієнти використовували шампунь, що містив 0,5% за масою хлориду 1-метилнікотинаміду щодня. В усіх пацієнтів випадання волосся припинилося, а в деяких пацієнтів спостерігали повторний ріст волосся.

У жодного з пацієнтів не спостерігали побічні ефекти лікування, такі як свербіж і подразнення шкіри.

Крім того, було помічено, що у зв'язку з лікуванням облисіння в кількох випадках відбувалось відновлення кольору волосся від сивого до природного, припускається, що таке лікування допомагає запобігати посивінню. Таке використання сполук формули (I), наведеної вище, представляє наступний аспект цього винаходу.

Приклад 6

Досліджували вплив місцевого застосування солей 1-метилнікотинаміду на опіки шкіри в 19 пацієнтів.

Гель. Прикладу 3 застосовували місцево декілька разів на день безпосередньо на ділянку опіку від УФ-променів і високої температури, а також від ошпарювань гарячою рідиною. Лікували 15 пацієнтів з опіками першого ступеня і 4 пацієнтів з опіками другого ступеня.

У пацієнтів з опіками першого ступеня біль і набряки зменшилися протягом перших 24 годин,

еритема розсмокталася протягом 2-3 днів в 11 з пацієнтів, а у 4 пацієнтів еритема розсмокталася після 6 днів.

У пацієнтів з опіками другого ступеня, біль також зменшувався протягом перших 2 днів, пухирі абсорбувалися за 1-3 дні, набряки за 2-3 дні. Процес епітелізації ерозій й поверхових виразок відбувався дуже швидко за 7-14 залежно від ділянки.

Залишкові шрами, які були результатом лікування виразки, вважалися цілком косметичними й були прийняті як пацієнтом, так і терапевтом. Жодних побічних ефектів не спостерігалось.

Крім того, подібне застосування гелю Прикладу 3 в 10 пацієнтів з важкими сонячними опіками закінчилось ефективним покращенням їх стану.

Інші приклади

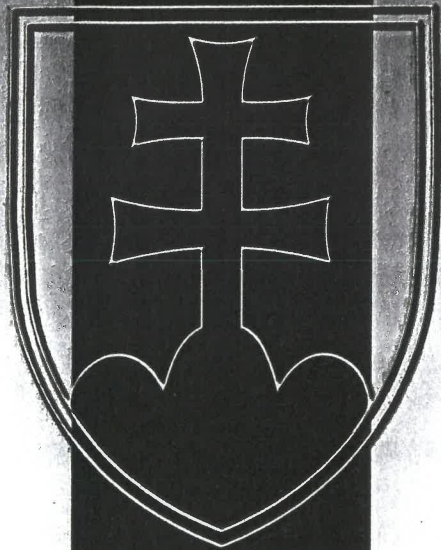
Таким чином, композиції, які містять наступні сполуки, було визнано клінічно ефективними в лікуванні хвороб й пошкоджень функції шкіри, згаданих вище, зокрема вугрів і псоріазу:

1-метилнікотинова кислота;

естерні солі 1-метилнікотинової кислоти;

пропілестерні солі 1-метилнікотинової кислоти.

Таким чином, композиції, які містять солі 1-метил-N'-гідроксиметилнікотинаміду, виявились клінічно ефективними в лікуванні хвороб й пошкоджень функції шкіри, згаданих вище.



ÚRAD PRIEMYSELNÉHO VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

PATENTOVÁ LISTINA

predseda



Úrad priemyselného vlastníctva Slovenskej republiky udelil podľa § 44 ods. 4 zákona č. 435/2001 Z. z. o patentoch, dodatkových ochranných osvedčeniach a o zmene a doplnení niektorých zákonov v znení neskorších predpisov patent

číslo 285869,

na vynález, ktorý je opísaný v priloženom dokumente.

Patent platí dvadsať rokov od podania patentovej prihlášky (§ 29 zákona č. 435/2001 Z. z. o patentoch, dodatkových ochranných osvedčeniach a o zmene a doplnení niektorých zákonov v znení neskorších predpisov). Za udržiavanie patentu v platnosti sa platí poplatok za roky trvania patentu počítané odo dňa podania patentovej prihlášky. Poplatok za udržiavanie platnosti patentu za každý ďalší nasledujúci rok je splatný najneskôr dňa, v ktorom uplynie predchádzajúci rok platnosti patentu, a najneskôr šesť mesiacov po jeho uplynutí (podľa položky 218 zákona NR SR č. 145/1995 Z. z. o správnych poplatkoch v znení neskorších predpisov).

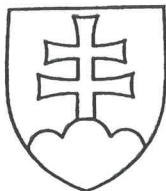
Banská Bystrica 7. 8. 2007



SLOVENSKÁ REPUBLIKA

9)

SK

URAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

285869

(13) Druh dokumentu: B6

(51) Int. Cl. (2006):

C07D 213/00
A61K 31/4406
A61K 31/455
A61P 17/00

- (21) Číslo prihlášky: 951-2001
(22) Dátum podania prihlášky: 7. 1. 2000
(24) Dátum nadobudnutia účinkov patentu: 4. 10. 2007
Vestník ÚPV SR č.: 10/2007
(31) Číslo prioritnej prihlášky: P 330768
(32) Dátum podania prioritnej prihlášky: 7. 1. 1999
(33) Krajina alebo regionálna organizácia priority: PL
(40) Dátum zverejnenia prihlášky: 3. 12. 2001
Vestník ÚPV SR č.: 12/2001
(47) Dátum sprístupnenia patentu verejnosti: 10. 9. 2007
(62) Číslo pôvodnej prihlášky v prípade vylúčenej prihlášky:
(86) Číslo podania medzinárodnej prihlášky podľa PCT: PCT/IB00/00019
(87) Číslo zverejnenia medzinárodnej prihlášky podľa PCT: WO00/40559

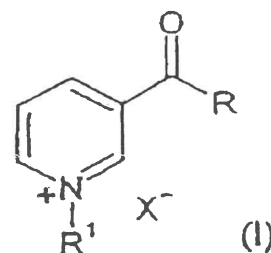
(73) Majiteľ: PHARMENA Sp. z o.o., Lodž, PL;

(72) Pôvodca: Gebicki Jerzy, Lodz, PL;
Sysa-Jedrzejowska Anna, Lodz, PL;
Adamus Jan, Lodz, PL;

(74) Zástupca: ROTT, RŮŽIČKA & GUTTMANN, v. o. s., Bratislava, SK;

(54) Názov: Zlúčeniny na liečbu kožných ochorení, ich použitie a farmaceutické prípravky s ich obsahom

(57) Anotácia:
Opísané je použitie zlúčeniny všeobecného vzorca (I), kde R znamená skupinu NR^2R^3 alebo OR^4 ; R^1 znamená metylovú skupinu; R^2 a R^4 každý nezávisle znamená vodík alebo C_{1-4} alkylovú skupinu; R^3 znamená vodík, C_{1-4} alkylovú skupinu alebo CH_2OH a X' znamená fyziologicky prijateľný protianión; na prípravu liečiva na liečenie kožných chorôb alebo porúch, strát vlasov, spálenín slnkom, spálenín, oparenín a pri hojení rán; liečivé prípravky obsahujúce zlúčeniny všeobecného vzorca (I), predovšetkým prípravky na topické podanie.



Oblasť techniky

Vynález sa týka kompozícií na liečbu kožných ochorení a porúch a ich použitia na prípravu liečiva na liečbu kožných chorôb alebo porúch. Predovšetkým sa týka kompozícií na liečbu kožných ochorení a porúch zahrnujúcich prejavy, ako je edém, erytém, kožná erupcia, dilatácia povrchových ciev a deskvamácia (vrátane sprievodného svrbenia a pocitu pálenia) a tiež stavy prejavujúce sa intenzívnym mazotokom a ich použitia na prípravu liečiva na liečenie týchto ochorení.

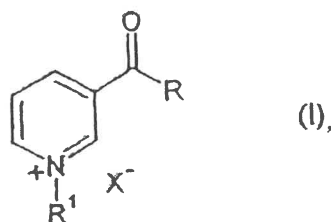
Doterajší stav techniky

V súčasnosti sa používa viac topických liečivých prípravkov, obvykle obsahujúcich kortikosteroidy, ktoré patria medzi prípravky s protizápalovými účinkami, prípravky s účinkami znižujúcimi opuchy, antiseboroiká a antipruriginóza. V adjuvantnej terapii kožných chorôb sa používa tiež nikotínamid, t. j. vitamín PP. Používa sa tiež masť s názvom „Dernilan“, ktorá obsahuje nikotínamid, alantoín, kyselinu salicylovú a gáfor, s protizápalovými a exfoliačnými účinkami na kožu. Použitie nikotínamidu na liečbu akné vulgaris je tiež uvedené v EP-A-0052705; použitie derivátov nikotínamidu na liečbu psoriázy je uvedené v US-A-4, 067, 975; a použitie určitých derivátov nikotínamidu a kyseliny nikotínovej na liečbu rôznych dermatologických stavov je uvedené vo WO-A-98/52927.

Prekvapujúco však bolo zistené, že soli 1-alkylnikotínamidu a soli esteru alkylnikotínovej kyseliny je možné použiť na liečbu širokého súboru kožných chorôb a porúch, a že použitie uvedených zlúčenín má proti použitiu nikotínamidu určité výhody, zahrnujúce predovšetkým zvýšenú účinnosť v špecifickej dávke a/alebo redukciu nežiaducich vedľajších účinkov. Konkrétne bolo preukázané, že pri topickej liečbe kožných chorôb, ako je akné, sa podávaním roztoku solí 1-metylnikotínamidu a solí esteru 1-metylnikotínovej kyseliny podľa vynálezu s koncentráciou asi 100-krát nižšou, než je koncentrácia použitá pri obdobnej liečbe nikotínamidom alebo kyselinou nikotínovou, dosiahne prinajmenšom rovnaký terapeutický účinok, ale bez zjavných vedľajších účinkov.

Podstata vynálezu

Jedným aspektom vynálezu je zlúčenina všeobecného vzorca (I):



kde

R znamená skupinu NR^2R^3 alebo OR^4 ;

R^1 znamená C_{1-4} alkylovú skupinu;

R^2 a R^4 každý nezávisle znamená vodík alebo C_{1-4} alkylovú skupinu;

R^3 znamená vodík, C_{1-4} alkylovú skupinu alebo CH_2OH ;

a X^- znamená fyziologicky prijateľný protianión; určená na terapeutické použitie.

Ďalší aspekt vynálezu zahrnuje použitie zlúčeniny všeobecného vzorca (I) opísanej skôr na prípravu liečiva na liečbu kožných chorôb alebo porúch.

Ďalší aspekt vynálezu zahrnuje použitie zlúčeniny všeobecného vzorca (I) opísanej skôr na prípravu liečiva na liečbu straty vlasov, spáleniu slnkom, spáleniu, opareniu a na hojenie rán.

V zlúčeninách všeobecného vzorca (I) R^1 výhodne znamená etylovú alebo metylovú skupinu, ešte výhodnejšie metylovú skupinu. R^2 výhodne znamená skupinu zo skupiny zahrnujúcej etyl, metyl alebo vodík, ešte výhodnejšie metylovú skupinu alebo vodík, najvýhodnejšie vodík. R^3 výhodne znamená CH_2OH , metylovú skupinu alebo vodík, ešte výhodnejšie CH_2OH alebo vodík, najvýhodnejšie vodík. V ďalšom výhodnom uskutočnení R^4 znamená C_{1-4} alkylovú skupinu. V ešte ďalšom výhodnom uskutočnení R^4 znamená skupinu zo skupiny zahrnujúcej propyl, etyl, metyl alebo vodík, ešte výhodnejšie propyl, etyl alebo metyl a najvýhodnejšie propyl alebo etyl. Výhodne R znamená skupinu NR^2R^3 .

Vo zvlášť výhodnom uskutočnení vynálezu znamená zlúčenina všeobecného vzorca (I) podľa vynálezu soľ 1-metylnikotínamidu, t. j. soľ zlúčeniny, v ktorej R^1 znamená metylovú skupinu a každý z R^2 a R^3 znamená vodík.

V ďalšom zvlášť výhodnom uskutočnení vynálezu zlúčenina všeobecného vzorca (I) znamená soľ 1-metyl-N'-hydroxymetylamiidu, t. j. soľ zlúčeniny, v ktorej R^1 znamená metylovú skupinu, R^2 znamená vodík a R^3 znamená CH_2OH .

V ďalšom zvlášť výhodnom uskutočnení vynálezu zlúčenina všeobecného vzorca (I) znamená soľ 1-metylnikotínovej kyseliny, t. j. zlúčeninu, v ktorej R^1 znamená metylovú skupinu a R^4 znamená vodík.

V ďalšom zvlášť výhodnom uskutočnení vynálezu zlúčenina všeobecného vzorca (I) znamená soľ etylesteru alebo propylesteru 1-metylnikotínovej kyseliny, t. j. zlúčeninu, v ktorej R^1 znamená metylovú skupinu a R^4 znamená propylovú alebo etylovú skupinu.

Ako je uvedené, X^- znamená každý fyziologicky prijateľný protianión. Soli 1-alkylnikotínamidu, 1-alkylnikotínovej kyseliny a esteru 1-alkyl-nikotínovej kyseliny podľa vynálezu môžu teda byť soli s ktoroukoľvek fyziologicky prijateľnou kyselinou, či už anorganickou alebo organickou. Vhodné soli s anorganickými kyselinami zahrnujú napríklad chlorid, bromid, jodid a karbonát; vhodné soli s organickými kyselinami zahrnujú soli s mono-, di- a tri- C_{1-18} karboxylovými kyselinami, ako je napríklad acétat, benzoát, salicylát, glykolát, laktát, maleát a citrát. Výhodné soli zahrnujú chlorid, benzoát, salicylát, acétat, citrát a laktát. Zvlášť výhodné sú chloridové soli.

Niektoré zlúčeniny všeobecného vzorca (I) sú obchodne dostupné, napríklad 1-metylnikotínamidchlorid (Sigma) a chlorid 1-metylnikotínovej kyseliny (Sigma). Alternatívne je možné tieto zlúčeniny ľahko pripraviť z obchodne dostupných zlúčenín (zahrnujúcich nikotínamid a kyselinu nikotínovú) spôsobmi prípravy v odbore dobre známymi. Uvedené spôsoby zahrnujú syntézy s použitím príslušne substituovaných pyridínových zlúčenín.

Ďalší aspekt vynálezu poskytuje liečivý prípravok obsahujúci zlúčeninu všeobecného vzorca (I) spoločne s jedným alebo s viacerými farmaceuticky prijateľnými nosičmi, riedidlami alebo prísadami.

Na liečbu stavov kože je možné podávať zlúčeninu všeobecného vzorca (I) orálnym podaním vo vhodných prípravkoch, výhodne vo forme tabliet alebo toboliek. Ale

zvlášť vhodné sú topické prípravky obsahujúce zlúčeninu všeobecného vzorca (I). Druh použitého nosiča podľa vynálezu závisí od požadovaného druhu produktu, ktorý má byť z kompozície pripravený. Topické kompozície podľa vynálezu môžu byť spracované vo forme rôznych liekových foriem známych v odbore. Tieto formy, ale bez obmedzenia len na ne, zahŕňajú pleťové vody, krémy, gély, tyčinky, šampóny, mydlá, spreje, masti, pasty a peny. Tieto produkty môžu obsahovať niekoľko typov nosičov vo forme ako sú, ale bez obmedzenia len na ne, roztoky, aerosóly, emulzie, gély, pevné nosiče a lipozómy. Najvhodnejšie sú topické prípravky vo forme masti, gélu, krému, šampónu, mydla, spreju, pleťovej vody alebo roztoku.

Zlúčeninu všeobecného vzorca (I) je možné podávať topicky na kožu (vrátane kože hlavy) alebo na povrchy slizníc napríklad intranasálnym, orálnym, intravaginálnym alebo intrarektálnym podaním. Výhodné je topické podanie na kožu v mieste hlavnej manifestácie kožnej choroby alebo poruchy, spáleniny alebo rany.

Topické prípravky podľa vynálezu obsahujú bezpečné a účinné množstvo dermatologicky prijateľného nosiča obsahujúceho zlúčeninu všeobecného vzorca (I) a prípadne ďalšie zložky, ktorý umožňuje podanie zlúčeniny všeobecného vzorca (I) a prípadne ďalších zložiek na kožu alebo na iné určené miesto podania vo vhodnej koncentrácii. Uvedený nosič tak pôsobí ako riedidlo, dispergačný prostriedok alebo riedidlo, ktoré zaisťuje rovnomernú aplikáciu prípravku na cieľnú oblasť a zaisťuje tak príslušnú koncentráciu zlúčeniny všeobecného vzorca (I).

Výhodné topické prípravky podľa vynálezu obsahujú asi 90 až 99,95 % farmaceuticky vhodného nosného základu a asi 0,005 až asi 10 % hmotnostných zlúčeniny všeobecného vzorca (I) opísanej skôr. Ešte výhodnejšie topické prípravky obsahujú asi 0,01 až asi 10 % hmotnostných zlúčeniny všeobecného vzorca (I). Výhodné, farmaceuticky vhodné základy, sú vo forme masti, gélu alebo vodného roztoku. V masti je zlúčenina všeobecného vzorca (I) výhodne obsiahnutá v koncentrácii 0,1 až 10 % hmotnostných, ešte výhodnejšie v koncentrácii 0,5 až 10 % hmotnostných. V géli je zlúčenina všeobecného vzorca (I) výhodne obsiahnutá v koncentrácii v rozmedzí 0,05 až 2 % hmotnostných, ešte výhodnejšie v koncentrácii 0,05 až 1 % hmotnostných a najvýhodnejšie v koncentrácii 0,1 až 0,5 % hmotnostných. V roztoku je zlúčenina všeobecného vzorca (I) výhodne obsiahnutá v koncentrácii 0,005 až 0,1 % hmotnostných, ešte výhodnejšie v koncentrácii 0,005 až 0,05 % hmotnostných a najvýhodnejšie v koncentrácii 0,01 % hmotnostných.

Uvedený nosič môže obsahovať jednu alebo viac dermatologicky prijateľných tuhých, polotuhých alebo tekutých zložiek, ako plnín, riedidiel, rozpúšťadiel, nastavovacích prísad a podobne. Nosič môže byť tuhý, polotuhý alebo tekutý. Samotný nosič môže byť inertný alebo môže mať vlastné dermatologicky prospešné účinky. Koncentrácia nosiča závisí od zvoleného nosiča a predpokladanej koncentrácie zlúčeniny všeobecného vzorca (I) a prípadne ďalších zložiek.

Vhodné nosiče zahŕňajú obvykle používané alebo známe nosiče, ktoré sú dermatologicky prijateľné. Nosič by tiež mal byť fyzikálne a chemicky kompatibilný so zlúčeninou všeobecného vzorca (I) a nemal by výraznejšie zhoršovať stabilitu, účinnosť alebo iné prospešné vlastnosti spojené s prípravkami podľa vynálezu. Výhodné zložky prípravkov podľa vynálezu by mali mať vlastnosti umožňujúce ich zmiešanie bez toho, aby došlo k prípadnej interakcii, ktorá by významne znížila účinnosť prípravku za obvyklých podmienok použitia.

Výhodné nosiče obsahujú dermatologicky prijateľné hydrofilné riedidlo. Výraz „riedidlo“ použitý v tomto texte zahŕňa prostriedky, v ktorých je možné zlúčeninu všeobecného vzorca (I) dispergovať, rozpustiť alebo ju do riedidla inak včleniť. Príklady hydrofilných riedidiel, ale bez obmedzenia len na ne, zahŕňajú vodu, organické hydrofilné riedidlá, ako sú nižšie jednosýtné alkoholy (napr. C₁-C₄) a glykoly a polyoly s nízkou molekulovou hmotnosťou zahŕňajúce propylénglykol, polyetylénglykol (napr. s hmotnosťou 1 molu 200 - 600 g), polypropylénglykol (napr. s hmotnosťou 1 molu 425 - 2025 g), glycerol, butylén-glykol, 1,2-butántriol, estery sorbitolu, 1,2,6-hexántriol, etanol, izopropylalkohol, estery sorbitolu, butántriol, éter, propanol, etoxylované étery, propoxylované étery a ich kombinácie. Výhodné riedidlo je voda. Uvedené kompozície výhodne obsahujú asi 60 % až asi 99,99 % hydrofilného riedidla.

Roztoky podľa vynálezu obvykle obsahujú dermatologicky prijateľné hydrofilné riedidlo. Roztoky podľa vynálezu výhodne obsahujú asi 60 % až asi 99,99 % hydrofilného riedidla.

Aerosóly podľa vynálezu je možné pripraviť prídavkom hnacieho plynu k roztoku opísanému skôr. Príklady hnacích plynov zahŕňajú chlór-fluór-uhľovodíky s nižšou molekulovou hmotnosťou. Ďalšie hnacie plyny vhodné na uvedené použitie sú opísané v práci Sagarin, *Cosmetics Science and Technology*, 2. vydanie, Vol. 2, str. 443 - 465 (1972) ktorá je do tohto textu včlenená odkazom. Aerosólové prípravky sa obvykle aplikujú na kožu postrekom.

Topické kompozície podľa vynálezu zahŕňajú, ale nie sú obmedzené len na ne, pleťové vody a krémy, ktoré môžu obsahovať dermatologicky prijateľný zmäkčovací prostriedok. Uvedené kompozície výhodne obsahujú od asi 2 % do asi 50 % zmäkčovacieho prostriedku. Zmäkčovacie prostriedky majú pre kožu lubrikačné vlastnosti, zvyšujú jej hladkosť a vláčnosť, majú schopnosť zabráňovať alebo mierniť vysušenie kože a/alebo kožu chrániť. Zmäkčovacie prostriedky sú obvykle olejové alebo voskové prostriedky nemiešateľné s vodou. Vhodných zmäkčovacích prostriedkov je známy široký súbor a je možné ich použiť na uvedený účel. V práci Sagarin, *Cosmetics Science and Technology*, 2. vydanie, Vol. 1, str. 32 - 43 (1972), ktorá je do tohto textu včlenená odkazom, je obsiahnutých viac príkladov prostriedkov vhodných na použitie ako zmäkčovacie prostriedky.

Pleťové vody a krémy podľa vynálezu všeobecne obsahujú nosný rozpúšťadlový systém a jeden alebo viac zmäkčovacích prostriedkov. Pleťové vody obvykle obsahujú od asi 1 % do asi 20 %, výhodne od asi 5 % do asi 10 % zmäkčovacieho prostriedku; a od asi 50 % do asi 90 %, výhodne od asi 60 % do asi 80 % vody. Krém obvykle obsahuje od asi 5 % do asi 50 %, výhodne od asi 10 % do asi 20 % zmäkčovacieho prostriedku; a od asi 45 % do asi 85 %, výhodne od asi 50 % do asi 70 % vody.

Masti podľa vynálezu môžu obsahovať jeden masťový základ tvorený rastlinnými alebo živočíšnymi olejmi alebo polotuhými uhľovodíkmi (olejovitého typu); masťové základy absorpčného typu, ktoré absorbujú vodu pri tvorbe emulzií; alebo vo vode rozpustné nosiče, napr. vodný rozpúšťadlový nosný systém. Masti môžu ďalej obsahovať zahusťovacie prostriedok, ako je uvedené v práci Sagarin, *Cosmetics Science and Technology*, 2. vydanie, Vol. 1, str. 72 - 73 (1972), ktorá je do tohto textu včlenená odkazom, a/alebo zmäkčovací prostriedok.

Masť môže napríklad obsahovať od asi 2 % do asi 10 % zmäkčovacieho prostriedku; a od asi 0,1 % do asi 2 % zahusťovacieho prostriedku.

Výhodné masti obsahujú Eucerín a glycerol; výhodné gély obsahujú metylcelulózu, glycerol a vodu alebo obsahujú polyakrylovú kyselinu, polyetylén glykol, etanol, trietanolamín, parabén a vodu; výhodné roztoky zahŕňujú vodné roztoky alebo etylalkoholové alebo propylénglykolové roztoky.

Podľa vynálezu sú zlúčeniny všeobecného vzorca (I) vhodné na liečbu kožných chorôb a porúch zahrňujúcich bercové vredy, juvenilné akné, akné rosacea, psoriázu, atopickú dermatitídu a vitiligo.

Okrem toho bolo preukázané, že zlúčeniny všeobecného vzorca (I) sú vhodné na liečbu straty vlasov predovšetkým na liečbu alopecie areata, androgénnej alopecie a alopecie vyvolanej vedľajším účinkom chemoterapií alebo rádioterapií.

Okrem toho bolo preukázané, že zlúčeniny všeobecného vzorca (I) sú vhodné na liečbu spáleniu a oparenín (predovšetkým spálenín a oparenín prvého a prvého/druhého stupňa) a tiež na liečbu spálenín slnkom.

Tiež bolo preukázané uplatnenie zlúčenín všeobecného vzorca (I) v profylaktickej alebo v preventívnej liečbe chronických a recidivujúcich chorôb, ako je napríklad psoriáza, bercové vredy alebo akné. Uvedený preventívny účinok spočíva v zachovaní zhojeného stavu predĺžený čas po zmiznutí patologických symptómov.

Zlúčeniny všeobecného vzorca (I) nachádzajú uplatnenie tiež v kozmetike, predovšetkým v oblasti regenerácie a vyhladzovania kože; vynález teda zahrňuje aj liečbu javov vyvolaných na koži starnutím, ako sú vrásky atď.

Prípravky podľa vynálezu môžu tiež obsahovať ďalšie prísady v odbore známe; do uvedených prípravkov je vhodné predovšetkým včleniť bežne používané stabilizátory, ktorých použitie umožňuje, aby zostali stabilné po príslušný čas, napríklad počas až 2 rokov.

Ďalší aspekt vynálezu poskytuje použitie zlúčenín všeobecného vzorca (I) opísaných skôr v kombinácii s ďalšími terapeuticky účinnými zlúčeninami používanými pri liečbe kožných chorôb a porúch a ďalších stavov už opísaných. Vynález tiež zahrňuje prípravky obsahujúce zlúčeninu všeobecného vzorca (I) súčasne s jednou alebo viacerými ďalšími terapeuticky účinnými zlúčeninami. Tieto ďalšie vhodné terapeuticky účinné zlúčeniny zahrňujú napríklad vitamín A, vitamín C, vitamín E, koenzým Q, močovinu (predovšetkým 1 - 30 %), alantoín (0,1 - 1 %), benzoylperoxid (5 - 10 %), mentol, lecitín, kyselinu salicylovú (predovšetkým 0,5 - 10 %), pantenol (0,5 - 5 %), a antibiotiká, predovšetkým erytro-mycínovú bázu (1 - 5 %), klindamycínfosfát (1 - 5 %) a tetracyklínhydrochlorid (1 - 5 %), kde údaje v zátvorkách označujú zvlášť vhodné hmotnostné koncentrácie v uvedených prípravkoch, ale bez obmedzení týchto množstiev len na uvedené údaje.

Nasledujúce príklady sú uvedené na ďalšie znázornenie vynálezu, pričom však vynález nijako neobmedzujú. Uvedené percentuálne množstvá znamenajú percentá hmotnostné.

Príklady uskutočnenia vynálezu

Príklad 1

Masť s nasledujúcim zložením:

Eucerín	30 %
glycerol	60 %
zlúčenina vzorca (I)	10 %

Masť sa pripraví nasledujúcim spôsobom. Zlúčenina vzorca (I) sa práškujie a zmieša sa s malým množstvom Eu-

cerínu až sa získa homogénna zmes, potom sa pridá zvyšný Eucerín a glycerol a celá zmes sa zhomogenizuje.

Masť podľa príkladu 1 obsahujúca 1-metylnikotínamid-chlorid bola použitá na liečbu topickou aplikáciou u skupiny 7 pacientov trpiacich psoriázou. Po desaťdennej liečbe masťou bolo u šiestich pacientov zistené významné zlepšenie spočívajúce v sploštení pluzgierov a vymiznutí sčervnenia. U žiadneho z pacientov liečených uvedenou masťou neboli zistené žiadne nežiaduce účinky.

Príklad 2

Gél s nasledujúcim zložením:

metylcelulóza	5 %
glycerol	12 %
voda	82,5 %
zlúčenina vzorca (I)	0,5 %

Gél sa pripraví nasledujúcim spôsobom. Do horúcej vody sa za intenzívneho miešania pridá prášková metylcelulóza. Získaná disperzia sa ochladí asi na 6 °C a zmieša s glycerolom. Potom sa pridá zlúčenina vzorca (I) a celá zmes sa mieša, pokiaľ nie je homogénna.

Gél podľa príkladu 2 obsahujúci 1-metylnikotínamid-citrát bol použitý na liečbu topickou aplikáciou u skupiny 5 pacientov trpiacich hercovými vredmi. Po desaťdennej liečbe bolo u všetkých pacientov zistené významné zlepšenie spočívajúce v urýchlenej granulácii a epitelizácii. U žiadneho z pacientov neboli zistené po liečbe gélom žiadne negatívne účinky.

Príklad 3

Gél s nasledujúcim zložením:

metylcelulóza	5 %
glycerol	12 %
voda	82,7 %
zlúčenina vzorca (I)	0,3 %

Gél sa pripraví analogickým spôsobom, aký je opísaný v príklade 2.

Gél podľa príkladu 3 obsahujúci 1-metylnikotínamid-chlorid bol použitý na liečbu topickou aplikáciou u skupiny 6 pacientov trpiacich juvenilným akné. Liečbou boli odstránené aktívne patologické symptómy u všetkých pacientov.

Ako klinicky účinný sa prejavil gélový prípravok obdobný gélovým prípravkom podľa príkladu 2 a 3 obsahujúci okrem účinnej zlúčeniny vzorca (I) kyselinu polyakrylovú, propylénglykol, etanol, trietanolamín, parabén a demineralizovanú vodu.

Príklad 4

Roztok majúci nasledujúce zloženie:

etylalkohol	40 %
voda	59,99 %
zlúčenina vzorca (I)	0,01 %

Roztok sa pripraví nasledujúcim spôsobom. Zlúčenina vzorca (I) sa rozpustí vo vode, potom sa pridá etylalkohol a získaný roztok sa ochladí na teplotu miestnosti.

Roztok podľa príkladu 4 obsahujúci 1-metylnikotínamid-laktát bol použitý na prevenciu recidivujúceho juvenilného akné u skupiny pacientov uvedených v príklade 3. Po vymiznutí aktívnych patologických symptómov bol u všetkých pacientov pozorovaný po dlhšie obdobie zlepšený stav. U žiadneho z pacientov neboli zistené po liečbe uvedeným roztokom žiadne negatívne účinky.

Príklad 5

Vplyv topickej aplikácie solí 1-metylnikotínamidu na stratu vlasov bol sledovaný v štúdiu na 10 pacientoch trpia-

cich alopecia areata a na 24 pacientoch trpiacich stratou vlasov bez konkrétnej známej príčiny.

Pacienti trpiaci alopecia areata si aplikovali každý deň alebo každý druhý deň šampón obsahujúci 0,5 % hmotnostných 1-metylnikotínamidchloridu a gél podľa príkladu 3 dvakrát denne. U 8 pacientov bol počas prvého mesiaca liečby zistený opätovný rast vlasov. U ostatných pacientov, aj keď opätovný rast vlasov nebol pozorovaný, došlo k zastaveniu progresu choroby.

Zvyšní pacienti s úbytkom vlasov si aplikovali šampón obsahujúci 0,5 % hmotnostných 1-metylnikotínamidu každý deň. U všetkých pacientov došlo k zastaveniu progresu procesu úbytku vlasov; u niektorých pacientov bol zistený opätovný rast vlasov.

Žiadny z pacientov neuviedol nežiaduce účinky liečby, ako svrbenie a podráždenie kože.

Okrem toho bol v súvislosti s liečbou úbytku vlasov zistený prekvapivý účinok tejto liečby spočívajúci v tom, že v niektorých prípadoch sa sfarbenie šedivých vlasov obnovilo na sfarbenie pôvodné; preto sa okrem toho predpokladá, že táto liečba zabraňuje šediveniu vlasov. Použitie zlúčenín všeobecného vzorca (I) na uvedený účel tým tvorí ďalší aspekt vynálezu.

Príklad 6

Vplyv topickej aplikácie solí 1-metylnikotínamidu na spáleniny kože bol sledovaný v štúdiu na 19 pacientoch.

Gél podľa príkladu 3 bol topicky aplikovaný niekoľkokrát denne priamo na postihnuté miesta pacientov so spáleninami vyvolanými UV žiarením a vysokými teplotami, a pacientov s opareninami vyvolanými horúcimi tekutinami. 15 pacientov malo spáleniny prvého stupňa a 4 pacienti spáleniny druhého stupňa.

U pacientov majúci spáleniny prvého stupňa bolesti a edémy odznali počas prvých 24 hodín, erytém sa u 11 pacientov rozohnal za 2 - 3 dni a zvyšných 4 pacientov po 6 dňoch.

U pacientov majúci spáleniny druhého stupňa bolesti odznali počas prvých dvoch dní, absorpcia pľuzgierov prebehla v 1 - 3 dňoch, edémov počas 2 - 3 dní. Proces epitelizácie erózií a superficiálnych ulcerácií bol veľmi rýchly a objavoval sa v rozmedzí 7 až 14 dní v závislosti od plochy.

Reziduálne jazvy po hojení vredov boli hodnotené ako čisto kozmetická záležitosť a boli akceptované tak pacientmi, ako aj lekármi. Neboli zistené žiadne nežiaduce účinky tejto liečby.

Okrem toho bol gél podľa príkladu 3 podobne aplikovaný 10 pacientom s ťažkými spáleninami slnkom a liečba viedla k účinnému zlepšeniu ich stavu.

Ďalšie príklady

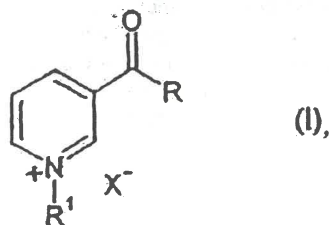
Podobným spôsobom bolo preukázané, že prípravky obsahujúce nasledujúce zlúčeniny sú klinicky účinné pri liečbe kožných chorôb a porúch opísaných skôr, predovšetkým akné a psoriázy:

1-metylnikotínová kyselina;
soli etylesteru 1-metylnikotínovej kyseliny;
soli propylesteru 1-metylnikotínovej kyseliny;

Podobne bolo preukázané, že prípravky obsahujúce soli 1-metyl-N'-hydroxymetylnikotínamidu sú klinicky účinné pri liečbe kožných chorôb a porúch opísaných skôr.

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Použitie zlúčeniny všeobecného vzorca (I)



kde

R znamená skupinu NR^2R^3 alebo OR^4 ;

R^1 znamená metylovú skupinu;

R^2 a R^4 každý nezávisle znamená vodík alebo C_{1-4} alkylovú skupinu;

R^3 znamená vodík, C_{1-4} alkylovú skupinu alebo CH_2OH ;

a X^- znamená fyziologicky prijateľný protianión;

na prípravu liečiva na liečbu kožných chorôb alebo porúch.

2. Použitie zlúčeniny všeobecného vzorca (I) podľa nároku 1 na prípravu liečiva na liečbu spáleniu slnkom, spáleniu, opareniu a na hojenie rán.

3. Použitie podľa nároku 1 alebo 2, kde R znamená skupinu NR^2R^3 .

4. Použitie podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 3, kde R^2 znamená vodík.

5. Použitie podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 4, kde R^3 znamená CH_2OH alebo vodík.

6. Použitie podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 alebo 2, kde R znamená skupinu OR^4 a R^4 znamená C_{1-4} alkylovú skupinu.

7. Použitie podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1, 2 alebo 6, kde R^4 znamená propylovú alebo etylovú skupinu.

8. Použitie podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 5, kde zlúčenina je vybraná zo: soli 1-metylnikotínamidu; alebo soli 1-metyl-N'-hydroxymetylnikotínamidu.

9. Použitie podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1, 2, 6 alebo 7, kde zlúčenina je vybraná zo: soli etylesteru 1-metylnikotínovej kyseliny; alebo soli propylesteru 1-metylnikotínovej kyseliny.

10. Použitie podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 alebo 2, kde zlúčeninou je soľ 1-metylnikotínovej kyseliny.

11. Použitie podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 10, kde soľou je chlorid, benzoát, salicylát, acetát, citrát alebo laktát.

12. Použitie podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 alebo 2, kde zlúčenina je vybraná z:

1-metylnikotínamidchloridu;

1-metylnikotínamidcitrátu;

1-metylnikotínamidlaktátu;

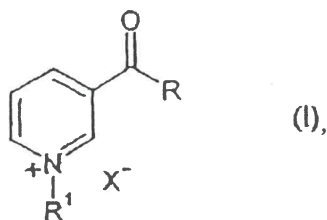
1-metyl-N'-hydroxymetylnikotínamidchloridu;

chloridu 1-metylnikotínovej kyseliny;

chloridu etylesteru 1-metylnikotínovej kyseliny; alebo

chloridu propylesteru 1-metylnikotínovej kyseliny.

13. Zlúčenina všeobecného vzorca (I):



kde

R znamená skupinu NR^2R^3 alebo OR^4 ;
 R^1 znamená metylovú skupinu;
 R^2 znamená vodík alebo C_{1-4} alkylovú skupinu;
 R^3 znamená vodík, C_{1-4} alkylovú skupinu alebo CH_2OH ;
 R^4 znamená C_{1-4} alkylovú skupinu;
a X^- znamená fyziologicky prijateľný protianión;
na použitie v terapii.

14. Zlúčenina všeobecného vzorca (I) podľa nároku 13,
kde R znamená skupinu NR^2R^3 .

15. Zlúčenina všeobecného vzorca (I) podľa nároku 13,
kde R^2 znamená vodík.

16. Zlúčenina všeobecného vzorca (I) podľa nároku 13,
kde R^3 znamená skupinu CH_2OH alebo vodík.

17. Zlúčenina všeobecného vzorca (I) podľa nároku 13,
kde R znamená skupinu OR^4 a R^4 znamená C_{1-4} alkyl.

18. Zlúčenina všeobecného vzorca (I) podľa nároku 17,
kde R^4 znamená propyl alebo etyl.

19. Zlúčenina všeobecného vzorca (I) podľa nároku 13,
ktorá je vybraná zo soli 1-metylnikotínamidu; alebo soli 1-metyl-N'-hydroxymetylnikotínamidu.

20. Zlúčenina všeobecného vzorca (I) podľa nároku 13,
ktorá je vybraná zo soli etylesteru kyseliny 1-metylnikotínovej alebo soli propylesteru kyseliny 1-metylnikotínovej

21. Zlúčenina všeobecného vzorca (I) podľa nároku 13,
ktorá je vybraná z

1-metylnikotínamidchloridu;

1-metylnikotínamidcitrátu;

1-metylnikotínamidlaktátu;

1-metyl-N'-hydroxymetylnikotínamidchloridu;

chloridu kyseliny 1-metylnikotínovej
chloridu etylesteru 1-metylnikotínovej kyseliny; alebo
chloridu propylesteru 1-metylnikotínovej kyseliny.

22. Farmaceutický prípravok, **v y z n a č u j ú c i**
s a t ý m, že obsahuje zlúčeninu všeobecného vzorca (I)
podľa ktoréhokoľvek z nárokov 13 až 21 súčasne s jedným
alebo viacerými farmaceuticky prijateľnými nosičmi, rie-
didlami alebo prísadami.

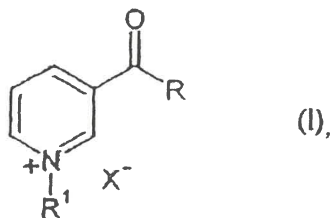
23. Prípravok podľa nároku 22 na topické podanie,
v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že obsahuje 90 až
99,95 % farmaceutického základného nosiča a 0,005 až
10 % hmotnostných zlúčeniny všeobecného vzorca (I).

24. Prípravok podľa nároku 23, **v y z n a č u j ú c i**
s a t ý m, že obsahuje 0,01 až 10 % hmotnostných zlú-
čeniny všeobecného vzorca (I).

25. Prípravok podľa nároku 23 alebo 24, **v y z n a -**
č u j ú c i s a t ý m, že je vo forme masti alebo gélu.

26. Prípravok podľa nároku 23 alebo 24, **v y z n a -**
č u j ú c i s a t ý m, že je vo forme vodného roztoku.

27. Zlúčenina všeobecného vzorca (I):



kde

R znamená skupinu NR^2R^3 alebo OR^4 ;

R^1 znamená metylovú skupinu;

R^2 a R^4 každý nezávisle znamená vodík alebo C_{1-4} alkylovú
skupinu;
 R^3 znamená vodík, C_{1-4} alkylovú skupinu alebo CH_2OH ;
a X^- znamená fyziologicky prijateľný protianión;
na použitie v kozmetike.

Koniec dokumentu