

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(21) Číslo dokumentu:

2002 - 1279

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **07.09.2000**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **15.09.1999**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **1999/99118285**

(33) Země priority: **EP**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **14.05.2003**
(Věstník č. 5/2003)

(86) PCT číslo: **PCT/EP00/08741**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO01/019330**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁷:

A 61 K 31/197

A 61 K 31/198

A 61 K 7/48

A 61 P 17/00

(71) Přihlašovatel:

ROCHE CONSUMER HEALTH AG, Kaiseraugst, CH;

(72) Původce:

De Bony Raymond, Ecublens, CH;

Gooris Eric, Neydens, FR;

(74) Zástupce:

Čermák Karel Dr., Národní třída 32, Praha 1, 11000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

Farmaceutické a/nebo kosmetické přípravky

(57) Anotace:

Použití pantothenové kyseliny a/nebo jejích derivátů pro výrobu perorálně a/nebo topicky aplikovatelných farmaceutických a/nebo kosmetických přípravků pro léčení dermatologických chorobných stavů, které vyžadují degranulační proces mastocytů, jako je například atopická dermatitida, psoriáza, kontaktní ekzém, kožní alergie, zánět kůže vyvolaný kousnutím hmyzem, senilní pruritus. Řešení se také týká farmaceutických a/nebo kosmetických přípravků pro léčení dermatologických chorobných stavů, které vyžadují degranulační proces mastocytů, obsahujících pantothenovou kyselinu a/nebo její deriváty, glycin a farmaceuticky a/nebo kosmeticky přijatelná aditiva.

CZ 2002 - 1279 A3

FARMACEUTICKÉ A/NEBO KOSMETICKÉ PŘÍPRAVKY

Oblast techniky

Předkládaný vynález se týká farmaceutických a/nebo kosmetických přípravků a přesněji přípravků blokujících uvolňování histaminu mastocyty.

Dosavadní stav techniky

Degranulace kožních mastocytů vede k uvolňování několika mediátorů, jako například histaminu, který je zodpovědný za výskyt různých reakcí, jako je například pruritus. Uvolňování histaminu může být modulováno několika látkami, které je mohou buď zvyšovat nebo inhibovat, přičemž jako účinné sloučeniny v lécích mohou být použity inhibitory.

U několika typů pruritu, jako je například alergický pruritus, je podnět zodpovědný za degranulaci mastocytů díky modifikaci struktury membrány mastocytu bipolárním antigenem fixován na dvě molekuly IgE, které jsou dále nespecificky připojeny k buněčné membráně svými Fc konci.

Pro mnoho druhů pruritu jsou nicméně mechanismy ještě nejasné. Podněty mohou být ve skutečnosti různé povahy, jak chemické tak fyzikální, a mohou zahrnovat výskyt neurotransmiteru, jako je například substance P. Tato látka, přirozeně přítomná v organismu savců, je schopná zahájit degranulační proces mastocytů. Pruritus může být proto léčen různými způsoby, např. blokadou přenosu signálu z centrálního nervového systému, blokadou podnětu a/nebo inhibicí degranulačního procesu.

Pantothenová kyselina, která je také známa jako D(+) N-(2,4-dihydroxy-3,3-dimethylbutyryl) β -alanin, je člen vitamínů B komplexu a je někdy nazývána vitamín B₅.

Pantothenová kyselina má klíčovou úlohu v buněčném metabolismu, protože po inkorporaci do koenzymu A (CoA) se účastní syntézy mastných kyselin, cholesterolu a sterolů. Svou účastí v Krebsově cyklu je koenzym CoA také nápomocný při vytváření energie buňkami. Pantothenová kyselina je z tohoto důvodu podstatná pro regeneraci epitelu a vývoj epitelu v případech poškození kůže, když je zapotřebí vysoký obrat lipidů a obnova buněk.

Dexpanthenol, alkohol pantothenové kyseliny, je dobře absorbován kůží. Po proniknutí do kůže je rychle transformován na kyselinu pantothenovou. Dexpanthenol je proto po mnoho let používán v topických produktech, jako jsou například masti a krémy. Klinická účinnost topické aplikace dexpanthenolu při podpoře hojení ran byla potvrzena několika studii v případech zranění, popálenin, popraskaných bradavek, vředů, a proleženin (např. P.Girard, A.Beraud, C.Goujon, A.Sirvent, J-L Foyatier, B. Alleaume, R. de Bony, Les Nouvelles Dermatologiques, 17, 1998, pp. 559-570).

Podstata vynálezu

Nyní bylo překvapivě zjištěno, že přípravky obsahující pantothenovou kyselinu a/nebo její deriváty mohou být použity pro výrobu léčiv pro léčení stavů s pruritem. Bylo pozorováno, že pantothenová kyselina a/nebo její deriváty inhibují degranulační proces mastocytů, a tak zmenšují množství mediátorů uvolňovaných do extracelulárního prostředí. Pantothenová kyselina a/nebo její deriváty mohou být proto použity pro všechny dermatologické

chorobné stavy, které vyžadují degranulační proces mastocytů, jako například atopická dermatitida, psoriáza, kontaktní ekzém, kožní alergie, zánět kůže vyvolaný kousnutím hmyzem, kožní alergie, senilní pruritus, apod.

Ve výhodném provedení předkládaného vynálezu jsou pantothenová kyselina a/nebo její deriváty použity ve farmaceutickém a/nebo kosmetickém přípravku v množství kolísajícím mezi 0,1 a 10 % jeho celkové hmotnosti a, výhodně, v množství kolísajícím mezi 2 a 5 % celkové hmotnosti farmaceutického a/nebo kosmetického přípravku.

Kterýkoliv farmaceuticky a/nebo kosmeticky přijatelný derivát pantothenové kyseliny může být použit v přípravcích podle předkládaného vynálezu. Příklady zahrnují alkoholy, aldehydy, alkoholové estery, kyselé estery apod. Výhodným derivátem pantothenové kyseliny je pantothenylalkohol (panthenol), obzvláště D(+) pantothenylalkohol, který je všeobecněji známý jako dexpanthenol. Jako výhodný alkoholový ester může být vybrán pantothenyltriacetát.

Předkládaný vynález souvisí také s použitím pantothenové kyseliny a/nebo jejích derivátů pro výrobu topicky použitelných farmaceutických a/nebo kosmetických přípravků pro léčení dermatologických chorobných stavů, které vyžadují degranulační proces mastocytů, jako je například atopická dermatitida, psoriáza, kontaktní ekzém, kožní alergie, zánět kůže vyvolaný kousnutím hmyzem, kožní alergie, senilní pruritus, apod.

Výhodně jsou pantothenová kyselina a/nebo její deriváty přítomné v množství kolísajícím mezi 0,1 a 10 % celkové hmotnosti farmaceutického a/nebo kosmetického přípravku a výhodněji v množství kolísajícím mezi 2 a 5 % celkové hmotnosti farmaceutického a/nebo kosmetického přípravku.

Další aspekt předkládaného vynálezu se týká farmaceutických a/nebo kosmetických přípravků obsahujících pantothenovou kyselinu a/nebo její deriváty, glycin a farmaceuticky a/nebo kosmeticky přijatelná aditiva.

Glycin je aminokyselina vyskytující se přirozeně u většiny živočišných druhů. Inhibuje uvolňování histaminu mastocyty. Účinek glycinu na degranulaci mastocytů je popisován například v práci M. Paubert-Braquet, G. Lefrançois, S. Picquot, D. Rod, *Thérapeutique*, 95, 1992, 2. Inhibiční účinek na degranulační proces mastocytů byl pozorován tam, kde byl pozorován pokles množství mediátorů uvolněných do extracelulárního prostředí (např. histaminu).

Použití glycinu pro léčení dermatologických chorobných stavů, které vyžadují degranulační proces mastocytů, je kromě toho popisováno v práci A. Siboulet, JM Bohbot, *Gyn. Obs.*, 1987, 166, ve studii pruritu v genitální oblasti.

Nyní bylo překvapivě zjištěno, že inhibiční účinek na degranulační proces mastocytů je silně zvýšený, jestliže s glycinem je spojená pantothenová kyselina a/nebo její deriváty. Byl tedy pozorován synergický inhibiční účinek směsí ve srovnání s jednotlivými sloučeninami.

Synergický účinek dosažený smícháním výše uvedených sloučenin dohromady měl několik důležitých výhod. Pro dosažení stejného účinku je možné redukovat koncentrace účinných sloučenin, a tak snižovat riziko nesnášenlivosti pacienty.

Nižší koncentrace účinné sloučeniny vede také k nižším výrobním nákladům a tedy ke snížení prodejní ceny přípravků. Při dosažení stejného terapeutického účinku jsou proto přípravky podle předkládaného vynálezu snesitelnější a kompetitivnější než obvyklé přípravky.

Podle výhodného provedení předkládaného vynálezu poměr mezi

pantothenovou kyselinou a/nebo jejími deriváty a glycinem se mění mezi 0,13 a 13,3 (hmotnost/hmotnost).

Další aspekt předkládaného vynálezu se týká použití směsi pantothenové kyseliny a/nebo jejích derivátů a glycinu pro výrobu léku pro léčení dermatologických chorobných stavů, které vyžadují degranulační proces mastocytů, jako je například atopická dermatitida, psoriáza, kontaktní ekzém, kožní alergie, zánět kůže vyvolaný kousnutím hmyzem, kožní alergie, senilní pruritus, apod.

Výhodně pantothenová kyselina a/nebo její deriváty a glycin jsou přítomné ve směsi v poměru měnícím se mezi 0,13 a 13,3 (hmotnost/hmotnost).

Pantothenová kyselina a/nebo její deriváty a směsi pantothenové kyseliny a/nebo jejích derivátů a glycinu mohou být podávány perorálně nebo být aplikovány topicky na kůži savce v místě chorobného stavu.

Pantothenová kyselina a/nebo její deriváty a směsi pantothenové kyseliny a/nebo jejích derivátů a glycinu mohou být podávány perorálně ve formě tablet, potažených tablet, dražé, tvrdých a měkkých želatinových tobolek, roztoků, emulzí nebo suspenzí. Účinné sloučeniny mohou být zpracovány s farmaceuticky inertními, anorganickými nebo organickými excipienty, jako je například laktóza, kukuřičný škrob nebo jeho deriváty, talek, stearová kyselina nebo její soli. Vhodné excipienty pro měkké želatinové tobolky jsou např. rostlinné oleje, vosky, tuky, polotuhé a kapalné polyoly apod. Vhodné excipienty pro výrobu roztoků a sirupů jsou např. voda, polyoly, sacharóza, invertní sacharid, glukóza apod.

Navíc farmaceutické a/nebo kosmetické přípravky mohou obsahovat konzervační činidla, solubilizační činidla, stabilizátory, smáčedla, emulgátory, sladidla, barviva,

příchutě, soli pro změny osmotického tlaku, pufrů, maskovací činidla nebo antioxidanty. Mohou také obsahovat ještě jiné terapeuticky cenné látky, jako jsou například další vitamíny, minerály, sluneční filtry, fytotherapeutické extrakty, apod.

Pro topické podávání jsou výše uvedené účinné sloučeniny obvykle použity ve formě farmaceutických a/nebo kosmetických preparátů nebo přípravků, které dále obsahují přijatelný nosič. Topické lékové formy poskytované vynálezem obecně obsahují 0,1 až 10 hmotnostních procent účinné sloučeniny, na základě celkové hmotnosti lékové formy. Nicméně mohou také být přítomné vyšší nebo nižší koncentrace v závislosti na tom, jaká je použita léková forma. Topické přípravky podle předkládaného vynálezu mohou být aplikovány v množství a podle časového plánu měnícího se podle potřeb pacienta.

Termín "topický", jak se používá v předkládaném popisu, se týká použití výše uvedených účinných sloučenin, které jsou zpracovány s vhodným nosičem a které jsou aplikovány na kůži nebo sliznici, aby mohly projevit lokální aktivitu. V souladu s tím topické formy zahrnují farmaceutické a/nebo kosmetické lékové formy, které jsou vhodné k vnějšímu použití, z čehož vyplývá přímý kontakt s kůží. Topické lékové formy zahrnují gely, krémy, lociony, masti, prášky, aerosoly a jiné obvyklé formy, které jsou vhodné k přímému použití produktů na kůži nebo sliznici. Tyto lékové formy mohou být vyráběny smícháním výše uvedených sloučenin se známými nosičskými materiály, které jsou vhodné k topickému použití.

Masti a krémy obsahují olejnaté, absorbentní, ve vodě rozpustné a/nebo emulgující nosiče, jako je například vazelína, parafínový olej, propylenglykol, cetylalkohol, glycerinmonostearát, mastné kyseliny s rozvětveným alkylovým řetězcem apod.

Lociony jsou tekuté přípravky a mohou se měnit od

jednoduchých roztoků k vodným nebo vodným/alkoholovým přípravkům, které obsahují látky v jemně mleté formě. Přípravky obsahují suspendované nebo dispergované látky, jako je například karboxymethylcelulóza sodná, která suspenduje nebo disperguje účinnou látku v nosiči připraveném z vody, alkoholu, glycerinu apod.

Gely jsou polotuhé přípravky, které jsou získány gelováním roztoku nebo suspenze účinné látky v nosiči. Nosiče, které mohou být hydrofilní nebo hydrofobní, jsou gelovány s použitím gelatinačního činidla ve formě polymerů biologického, přírodního nebo syntetického původu.

Aerosoly jsou roztoky nebo suspenze účinné látky v nosiči, který je aplikován s použitím sprejových generátorů. Obvykle používané nosiče jsou například trichlormonofluormethan, trichlordifluormethan, těkavé silikony, dusík, apod.

Spreje jsou roztoky suspenzí nebo prášků účinné látky v nosiči, který je aplikován s použitím mechanických pump.

Přípravky podle předkládaného vynálezu jsou použity tak, že se aplikuje množství účinné sloučeniny postačující pro zajištění terapeutického a/nebo kosmetického účinku na ošetřované kůži. Tato aplikace může být prováděna obvyklým způsobem vtíráním, sprejem nebo náplastí.

Topické přípravky jsou obvykle aplikovány v množství zajišťujícím 0,1 až 5 mg účinné složky na cm² kůže denně.

Cílem předkládaného vynálezu je také poskytnout způsob přípravy výše uvedených farmaceutických a/nebo kosmetických přípravků zahrnující smíchání pantothenové kyseliny a/nebo jejích derivátů s glycinem.

Příklady provedení vynálezu

Následující příklady dále ilustrují vynález. Glycin a pantothenát vápenatý byly poskytnuty firmou ROCHE a byly skladovány ve 4 °C až do jejich použití. Substance P byla poskytnuta firmou SIGMA a analytická činidla byla poskytována firmami SIGMA, MERCK, BDH, ALDRICH, FLUKA nebo CARLO ERBA, není-li uvedeno jinak.

Testy byly prováděny na peritoneálních mastocytech laboratorních potkanů stimulovaných substancí P (10 µM) nebo na humánní kožní tkáni.

Peritoneální mastocyty laboratorních potkanů

Peritoneální mastocyty laboratorních potkanů byly inkubovány s testovanými produkty a substancí P po dobu 2 minut ve 37°C v následujícím médiu: sodný fosfátový pufr 4mM, draselný fosfátový pufr 2,7mM, NaCl 0,145M, KCl 2,7mM, CaCl₂ 0,9mM, BSA (bovinní sérový albumin) 0,175% (w/v). Na konci inkubace byl kvantifikován histamin uvolněný mastocyty pomocí spektrofluorimetrie s ortho-ftalaldehydem (OPT) (R. Hakanson, A.I. Ronnberg a K. Sjolund, *Analy. Biochem.*, 47, 1972, s. 356-370). Měření byla prováděna pomocí vícedestičkového spektrofluorimetru (Cytofluor 2350, MILLIPORE). Data ze skupin (kontrolní a ošetřené skupiny) byla porovnána s použitím jednostranné analýzy variace (ANOVA 1, $p < 0,05$), následované Dunnettovým testem ($p < 0,05$).

Glycin a pantothenát vápenatý byly testovány v následujících kombinacích:

Tabulka 1

Testované kombinace

Pantothénát vápenatý ($\mu\text{g/ml}$)	Glycin ($\mu\text{g/ml}$)				
	10	7,50	18,75	37,50	56,25
25	7,50	18,75	37,50	56,25	75,00
50	7,50	18,75	37,50	56,25	75,00
75	7,50	18,75	37,50	56,25	75,00
100	7,50	18,75	37,50	56,25	75,00

Inhibice uvolňování histaminu různými přípravky testovaná na peritoneálních mastocytech laboratorních potkanů je ukázána v tabulce 2.

Tabulka 2

Inhibice v peritoneálních mastocytech laboratorních potkanů

Příklad	Pantothénát vápenatý ($\mu\text{g/ml}$)	Glycin ($\mu\text{g/ml}$)	Inhibice ⁽¹⁾
1	0	0	100
2	10	0	100
3	0	7,5	100
4	10	7,5	48
5	10	18,75	44
6	10	37,50	1
7	10	56,25	21
8	10	75,00	-11

9	25	7,5	65
10	25	18,75	49
11	25	37,50	-14
12	25	75,00	-8
13	50	7,5	54
14	50	18,75	48
15	50	37,50	31
16	50	56,25	13
17	50	75,00	9
18	75	7,5	63
19	75	18,75	49
20	75	37,50	35
21	75	75,00	14
22	100	7,5	59
23	100	18,75	41
24	100	37,50	29
25	100	56,25	10
26	100	75,00	12

⁽¹⁾ množství histaminu uvolněného mastocyty. Hodnota 100 se týká množství histaminu uvolněného substancí P v nepřítomnosti pantothenátu vápenatého a/nebo glycinu, zatímco hodnota 0 se týká uvolňování histaminu v normálních podmínkách, tj. v nepřítomnosti činidel indukujících uvolňování histaminu. Negativní hodnoty reprezentují koncentrace histaminu, které jsou nižší než koncentrace pozorovatelné za normálních podmínek.

Data v tabulce 2 ukazují, že směsi pantothenátu vápenatého a glycinu v různých koncentracích silně inhibují uvolňování histaminu.

Kromě toho bylo ukázáno, že nastane synergický účinek plynoucí z kombinace pantothenátu vápenatého a glycinu. V koncentraci 10 $\mu\text{g/ml}$ pantothenátu vápenatého a 7,5 $\mu\text{g/ml}$ glycinu, jsou-li aplikovány odděleně, jako inhibitory nefungují, zatímco jestliže jsou aplikovány společně, silně blokují uvolňování histaminu (viz příklady 2, 3 a 4 v tabulce 2). Tento synergický účinek umožní výrazně snížit koncentrace účinných sloučenin v lécích, a tak zlepšit jejich toleranci a snížit jejich výrobní náklady.

Humánní kožní tkáň

Testovací systém pro kožní tkáň byl připraven z normální kůže dospělého člověka odebrané po břišním plastickém chirurgickém výkonu. Pacientem byla 68 let stará žena (pacient M1085). Vzorek kožní tkáně byl promyt v Krebsově hydrouhlíčitanovém pufru tvořeném: NaCl 118mM, KCl 5,4mM, NaH_2PO_4 1mM, MgSO_4 1,2mM, CaCl_2 1,9mM, NaHCO_3 25mM a D-glukóza 11,1mM. Byly připraveny kožní disky přibližně 8 mm v průměru. Kožní disky byly pěstovány v RPMI 1640 médiu doplněném penicilinem (100 UI/ml), streptomycinem (110 $\mu\text{g/ml}$) a 2mM glutaminem. Kožní disky byly udržovány ve 37°C ve zvlhčovaném inkubátoru v atmosféře 5% CO_2 /95% vzduch. Testované produkty byly inkubovány s humánními kožními disky a 100 μM substance P po dobu 2 hodin ve 37°C.

Na konci inkubace byl histamin uvolňovaný humánními kožními disky kvantifikován testem ELISA (IMMUNOTECH). Výsledky byly vyjádřeny jak pmol histaminu uvolněného na gram

kůže. Data ze skupin (kontrolní a ošetřené skupiny) byla porovnána s použitím jednostranné analýzy variace (ANOVA 1, $p < 0,05$), následované Dunnettovým testem ($p < 0,05$).

Inhibice uvolňování histaminu různými přípravky testovaná na humánní kůži je ukázána v tabulce 3

Pantothenát vápenatý ($\mu\text{g/ml}$)	Glycin ($\mu\text{g/ml}$)	Inhibice (1)
25	0	84
50	0	84
100	0	80
100	75	60

⁽¹⁾ množství histaminu uvolněného mastocyty. Hodnota 100 se týká množství histaminu uvolněného substancí P v nepřítomnosti pantothenátu vápenatého a/nebo glycinu, zatímco hodnota 0 se týká uvolňování histaminu v normálních podmínkách, tj. v nepřítomnosti činidel indukujících uvolňování histaminu. Negativní hodnoty reprezentují koncentrace histaminu, které jsou nižší než koncentrace pozorovatelné za normálních podmínek.

Data z tabulky 3 ukazují, že pantothenát vápenatý působí jako inhibitor uvolňování histaminu už v koncentraci 25 $\mu\text{g/ml}$ a že přidání glycinu tuto inhibici dále zlepšuje.

Příklad 1

Mast obsahující dexpanthenol a glycin

Topický přípravek je připraven kombinací následujících složek s použitím obvyklých technik:

Dexpanthenol	5 % (hmotnostní)
Glycin	3 % (hmotnostní)
Cetylalkohol	1,5 % (hmotnostní)
Stearylalkohol	1,5 % (hmotnostní)
Lanolinalkohol	1,5 % (hmotnostní)
Glyceryloleát	1,5 % (hmotnostní)
Mandlový olej	4,0 % (hmotnostní)
Bílý vosk	5,5 % (hmotnostní)
Vlněný tuk	25 % (hmotnostní)
Vazelína bílá	10 % (hmotnostní)
Parafin tekutý	15 % (hmotnostní)
Ozokerit	1,5 % (hmotnostní)
Voda	zbytek

Příklad 2

Locion obsahující dexpanthenol a glycin

Topický přípravek byl připraven kombinací následujících složek s použitím obvyklých technik:

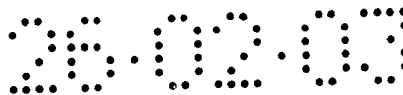
Dexpanthenol	2 % (hmotnostní)
Glycin	0,2 % (hmotnostní)
PEG-6-stearát	4 % (hmotnostní)
Dimethikon	1,5 % (hmotnostní)
Parafin tekutý	4 % (hmotnostní)
Pantolakton	0,2 % (hmotnostní)
EDTA	0,2 % (hmotnostní)
Fenoxyethanol	0,7 % (hmotnostní)
Parfém	0,5 % (hmotnostní)
Voda	zbytek

Příklad 3

Tobolky obsahující dexpanthenol a glycin

Perorální přípravek je připraven kombinací následujících složek s použitím obvyklých míchacích technik:

Dexpanthenol	100 mg/tobolka
Glycin	50 mg/tobolka
Polyethylenglykol	1,5 mg/tobolka
Škrob	50 mg/tobolka
Stearát hořečnatý	1,5 mg/tobolka
Laktóza	100 mg/tobolka
Talek	1,5 mg/tobolka



P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Použití pantothenové kyseliny a/nebo jejích derivátů pro výrobu perorálně nebo topicky aplikovatelných farmaceutických a/nebo kosmetických přípravků pro léčení dermatologických chorobných stavů, které vyžadují degranulační proces mastocytů.

2. Použití podle nároku 1 pro léčení atopické dermatitidy, psoriázy, kontaktního ekzému, kožních alergií, zánětu kůže vyvolaného kousnutím hmyzem, kožních alergií, senilního pruritu.

3. Použití podle nároku 1 nebo 2, přičemž pantothenová kyselina a/nebo její deriváty jsou přítomny v množství kolísajícím mezi 0,1 a 10 % celkové hmotnosti farmaceutického a/nebo kosmetického přípravku.

4. Použití podle nároku 3, přičemž pantothenová kyselina a/nebo její deriváty jsou přítomny v množství kolísajícím mezi 2 a 5 % celkové hmotnosti farmaceutického a/nebo kosmetického přípravku.

5. Farmaceutický a/nebo kosmetický přípravek pro léčení dermatologických chorobných stavů, které vyžadují degranulační proces mastocytů, v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje pantothenovou kyselinu a/nebo její deriváty, glycin a farmaceuticky a/nebo kosmeticky přijatelná aditiva.

6. Farmaceutický a/nebo kosmetický přípravek podle nároku 5, v y z n a č u j í c í s e t í m, že poměr mezi pantothenovou kyselinou a/nebo jejími deriváty a glycinem kolísá mezi 0,13 a 13,3 (hmotnost/hmotnost).

7. Farmaceutický a/nebo kosmetický přípravek podle nároku 5 nebo 6, v y z n a č u j í c í s e t í m, že pantothenová kyselina a/nebo její deriváty a glycin jsou přítomny v množství kolísajícím mezi 0,1 a 10 % celkové hmotnosti farmaceutického a/nebo kosmetického přípravku.

8. Farmaceutický a/nebo kosmetický přípravek podle nároku 7, v y z n a č u j í c í s e t í m, že pantothenová kyselina a/nebo její deriváty a glycin jsou přítomny v množství kolísajícím mezi 2 a 5 % celkové hmotnosti farmaceutického a/nebo kosmetického přípravku.

9. Použití směsi pantothenové kyseliny a glycinu pro výrobu léku a/nebo kosmetického přípravku pro léčení dermatologických chorobných stavů, které zahrnují degranulační proces mastocytů.

10. Použití podle nároku 9 pro léčení atopické dermatitidy, psoriázy, kontaktního ekzému, kožních alergií, zánětu kůže vyvolaného kousnutím hmyzem, kožních alergií, senilního pruritu.

11. Použití podle nároku 9 nebo 10, přičemž pantothenová kyselina a glycin jsou přítomny ve směsi v poměru kolísajícím mezi 0,13 a 13,3 (hmotnost/hmotnost).

25.02.03

17

12. Způsob výroby farmaceutického a/nebo kosmetického přípravku podle kteréhokoliv z nároků 5 až 8, v y z n a - č u j í c í s e t í m, že obsahuje smíchání pantothenové kyseliny a/nebo jejích derivátů s glycinem.

Zastupuje: