

P0303961

77.356/PA

KÖZZÉTÉVE

0303961

A₂

Gombaellenes szert tartalmazó topikális készítmény

KIVONAT

A találmány antimikotikus, pontosabban anti-dermatofita aktivitású topikális készítményre vonatkozik, mely tartalmaz

egy következőkből álló csoportból kiválasztott gombaellenes szert: terbinafin és topikálisan elfogadható sói, és

egy következőkből álló csoportból kiválasztott második szert: diklofenak, indometacin, és az említett két vegyület topikálisan elfogadható sói, és

legalább egy topikálisan elfogadható hordozót.

MT

77.356/PA

S. B. G. & K. **KÖZZÉTÉVE**
Szabadalmi Ügyvédi Iroda
H-1062 Budapest, Andrássy út 113.
Telefon: 461-1000, Fax: 461-1099

77.356/PA

Az

70303961

Gombaellenes szert tartalmazó topikális készítmény

A találmány antimikotikus, pontosabban anti-dermatofita aktivitású topikális készítményekre vonatkozik.

A dermatofiták olyan gombák, melyek a bőr, haj és köröm fertőzését okozzák keratinhasználó képességüknek köszönhetően. Ezek a szervezetek megtelepednek a keratintartalmú szövetekben, és gombafertőzéseket okoznak, melyek a fertőzött testrészsel kapcsolatos tineaként vagy sömörként ismertek. Az organizmusok úgy terjednek, hogy közvetlenül érintkezésbe lépnek a gazdával (emberrel vagy állattal), vagy közvetlenül vagy közvetett módon jutnak a gazdához, a fésűkben, hajkefékben, ruházatban, bútorzatban, színházi székekben, sapkákban, ágyneműkben, törölközőkben, szállodai takarókban és öltözők padlóján lévő lehámlott bőrön vagy hajon keresztül. Az organizmus fajától függően a szervezet a környezetben egészen 15 hónapig életképes lehet. Fokozott a fertőzésre való hajlam, amikor már egy meglévő sérülés található a bőrön, mint például varak, égési sebek, vagy magas a hőmérséklet és a páratartalom.

A gombaellenes szerek, mint például a terbinafin topikális alkalmazása a gombafertőzések, úgymint mikózisok, különösen dermatofiták által okozott dermatomikózisok, például a lábgomba (tinea pedis), tinea cruris, sömör, (például az arcon lévő) seborreás dermatitisz vagy körömgombásodás kezelésében jól is-



mert.

Meglepő módon úgy találtuk, hogy bizonyos kiválasztott gombaellenes szerek, különösen a terbinafin - topikális alkalmazása bizonyos kiválasztott második szerekkel - különösen a diklofenakkal és indometacinnal - a gombaellenes tulajdonságokat váratlan módon feljavitja. Meglepő módon a találmány szerinti kombinációk különösen hasznosak a dermatofiták leküzdésében. Ahogy azt már fentebb hangsúlyoztuk, az utóbbi a fő okozója az emberekben gyakran előforduló felszíni gombás fertőzéseknek, mint például a láb gombásodásnak, tinea crurisnak vagy sömörnek. Az említett felszíni gombás fertőzések általában javulnak a találmány szerinti specifikus kombinációk alkalmazásával. Ez egészen meglepő annak a ténynek a tudatában, hogy az érintett gombaellenes szerekről úgy ismert, hogy inkább akkor hatásosak a dermatofiták kiirtásánál és kezelésénél, amikor önmagukban alkalmazzuk.

Nagy különbségek vannak a *Candida* fertőzések, például *Candida albicans* és a dermatofiták által okozott fertőzések között: A *Candida* fertőzéseket általában sokkal nehezebb gombaellenes szerekkel kezelni, és gyakran szisztémásak. A dermatofiták, szemben a *Candidával*, sohasem válnak szisztémásan patogénné. A *Candida* fajok ellentétben a dermatofitákkal, élesztők, melyek normális esetben is jelen vannak az emberben és csak a túlszaporodásuk esetén válnak patogénné, melyet gyakran olyan helyi tényezők váltanak ki, mint az immundepresszió. A *Candida* és a dermatofita fertőzések fiziopatológiája teljesen különböző: az élesztők, mint amilyen a *Candida*, opportunisták, és ahhoz hogy patogénné váljanak főként szisztémásan, általában



kofaktorok szükségesek. A dermatofiták viszont azonnal patogénné válnak amikor jelen vannak, és kizárólag a bőrön.

A találmány szerinti kombinációkkal a dermatofiták által okozott felszíni gombafertőzések, például a lábgombásodás gyógyítása általában sokkal gyorsabb, és a jellemző tünetek, mint például a viszketés, bőрпиrosság, hólyagosodás, gyulladások vagy repedések gyorsabb enyhülése figyelhető meg.

Tehát a találmány egy topikális beadásra kialakított gyógyszerkészítményre vonatkozik, mely tartalmaz egy következőkből álló csoportból kiválasztott gombaellenes szert: terbinafin, naftifin, butenafin, bifonazol, klotrimazol, ekonazol, izokonazol, ketokonazol, mikonazol, oxikonazol, szertakonazol, szulkonazol, tiokonazol, tolnaftát, terkonazol, amorolfín, ciklopirox és undecilénsav - különösen terbinafin -, és az említett vegyületek bármelyikének topikálisan elfogadható sói, és egy a következőkből álló csoportból kiválasztott második szert: diklofenak, indometacin, flufenaminsav, nifluminsav, flurbiprofén, ibuprofén, szulfaszalazin és piroxikám - különösen diklofenak vagy indometacin-, és az említett vegyületek topikálisan elfogadható sói, legalább egy topikálisan elfogadható hordozóval együtt.

Az összes érintett gombaellenes szer és második szerként alkalmazott szer ismert, és például a MERCK Index 12. kiadása (1996) ismerteti, például: a terbinafin No. 9299 számon található meg, és kereskedelemben LAMISIL márkanéven kapható. Topikálisan elfogadható sói például a terbinafin-hidroklorid, terbinafin-laktát vagy terbinafin-aszkorbát. Előnyben részesítjük a terbinafint és a terbinafin-hidrokloridot, különösen a



terbinafint (= szabad bázis).

A diklofenak (szabad sav) No. 3132 számon található meg; kereskedelemben VOLTAREN márkanéven kapható. Topikálisan elfogadható sói például a diklofenak-nátrium, diklofenak-kálium, diklofenak-dietil-ammónium és diklofenak-epolamin. Előnyben részesítjük a diklofenak-nátriumot.

Az indometacin (szabad sav) No. 4998 számon található meg. Topikálisan elfogadható sói például az indometacin-nátrium (például trihidrát) vagy az indometacin meglumin sója (meglumin = N-metil-D-glukamin). Előnyben részesítjük az indometacin-nátriumot.

Előnyösen a találmány olyan topikális készítményekre vonatkozik, ahol a gombaellenes szert egy következőkből álló csoportból választjuk ki: terbinafin, naftifin, butenafin, bifonazol, klotrimazol, izokonazol, ketokonazol, mikonazol, oxikonazol, szertakonazol, szulkonazol, tiokonazol, tolnaftát, terkonazol, amorolfín, ciklopirox és undecilénsav, és az említett vegyületek bármelyikének topikálisan elfogadható sói, és a második szert egy következőkből álló csoportból választjuk ki: diklofenak, indometacin, flufenaminsav, nifluminsav, flurbiprofén, ibuprofén, szulfaszalazin és piroxikám, és az említett vegyületek topikálisan elfogadható sói.

Előnyösen a gombaellenes szert a következőkből álló csoportból választjuk ki: terbinafin, naftifin, butenafin, bifonazol, klotrimazol, szertakonazol, szulkonazol, tiokonazol, amorolfín, ciklopirox, és az említett vegyületek bármelyikének topikálisan elfogadható sói.

Előnyösen a második szert a következőkből álló csoportból



választjuk ki: diklofenak, indometacin, flufenaminsav, nifluminsav, piroxikám, és az említett vegyületek bármelyikének topikálisan elfogadható sói.

A találmány egy másik megvalósítási módjában a második szert az ibuprofénből és ennek topikálisan elfogadható sóiból álló csoportból választjuk ki.

Sajátosan a találmány olyan topikális készítményekre vonatkozik, ahol a gombaellenes szert a terbinafinból és ennek topikálisan elfogadható sóiból álló csoportból választjuk ki, és a második szert a diklofenakból, indometacinból és ezeknek a vegyületeknek a topikálisan elfogadható sóiból álló csoportból választjuk ki.

A találmány különösen olyan topikális készítményekre vonatkozik, ahol a gombaellenes szer terbinafin vagy topikálisan elfogadható sója, és a második szer diklofenak vagy egy topikálisan elfogadható sója.

Különösen előnyös a terbinafin (szabad bázis) és a diklofenak-nátrium kombinációja.

A találmány egy további megvalósítási módját olyan topikális készítmények jellemzik, ahol a gombaellenes szer terbinafin vagy egy topikálisan elfogadható sója, és a második szer indometacin vagy egy topikálisan elfogadható sója. A találmány egy másik megvalósítási módját olyan topikális készítmények jellemzik, melyekben a gombaellenes szer terbinafin vagy egy topikálisan elfogadható sója és a második szer ibuprofén vagy topikálisan elfogadható sója.

Az alkalmazott topikálisan elfogadható hordozók nagyban függenek annak a topikális készítménynek a típusától, melynek ré-



szeit képezik (lásd lentebb). Ezek közé tartoznak például a vi-
zes fázisok, olajos fázisok vagy emulziók, de másfelől a kötöző
anyagok vagy egy transzdermális tapaszok is.

A találmány szerinti topikális készítményeknek értékes far-
makológiai tulajdonságai vannak. Ezek különösen hasznosak a
dermatofiták által okozott fertőzések kezelésében, úgymint a
lábgombásodás, tinea cruris, sömör vagy körömgombásodás kezelé-
sében.

Meglepő módon úgy találtuk, hogy a találmány szerinti
topikális készítmények beadása után a betegeknél sokkal gyorsab-
ban enyhülnek a felszíni gombafertőzéssel járó tünetek, úgymint
viszketés, bőrvörösség, hólyagosodás, égető érzés vagy berepede-
zések, és az említett felszíni gombás fertőzések általában gyors-
sabban gyógyulnak.

A találmány szerinti topikális készítmények jótékony hatása-
it például a következő tesztekkel mutathatjuk be.

(1) Kísérletes dermatofitózis modell tengeri malacokban: Ki-
mutatható, hogy a fertőzési folyamat nagyon hatásosan megállít-
ható a találmány szerinti topikális készítménnyel [lásd S.
Fujita, Congress of the International Society for Human and
Animal Mycology, S23 kivonat (1997)].

(2) Szabályozott kétvakos összehasonlító vizsgálat, mely 600
bizonyítottan tinea pedisben szenvedő beteget foglal magában,
akiket véletlenszerűen három 200 tagból álló csoportra osztunk,
melyek mindegyikét a következő kezelések valamelyikének vetjük
alá: terbinafin/diklofenak-nátrium (1,0%/0,5%), terbinafin
/indometacin-nátrium (1%/0,5%), terbinafin magában (1,0%),
diklofenak-nátrium magában (0,5%), indometacin-nátrium magában



(0,5%) vagy placebo (hordozó). A tünetek enyhülését 1, 2, 3, 24 óra elmúltával és ezután naponta meghatároztuk a teljes 7 napos kezelési idő alatt.

(3) Szabályozott kétvakos összehasonlító vizsgálat, mely 600 bizonyítottan tinea pedisben szenvedő beteget foglal magában, akiket véletlenszerűen három 200 tagból álló csoportra osztunk, melyek mindegyikét a következő kezelések valamelyikének vetjük alá: terbinafin/diklofenak-nátrium (1,0%/0,25%), terbinafin /indometacin-nátrium (1%/0,25%), terbinafin magában (1,0%), vagy placebo (hordozó). A tünetek enyhülését 1, 2, 3, 24 óra elmúltával és ezután naponta meghatároztuk a teljes 7 napos kezelési idő alatt.

(4) Szabályozott kétvakos összehasonlító vizsgálat, mely 570 bizonyítottan tinea pedisben szenvedő beteget foglal magában, akiket véletlenszerűen három 190 tagból álló csoportra osztunk, melyek mindegyikét a következő kezelések valamelyikének vetjük alá: terbinafin/diklofenak-nátrium (1,0%/0,1%), terbinafin /indometacin-nátrium (1%/0,1%), terbinafin magában (1,0%), vagy placebo (hordozó). A hatásosságot, azaz a klinikai és mikológiai gyógyulást a kezelés kezdete után 5 nappal, 7 nappal és 6 héttel meghatározzuk.

A találmány szerinti topikális készítmény valószínűleg jótékony hatású az állatok különösen a házi kedvencek és a haszonállatok kezelésében is analóg módon azzal, amit itt az emberek kezelése esetében leírtunk. Ezért a találmány topikális állatgyógyászati készítményekre is vonatkozik, melyeket hasonló módon állítunk elő, mint az itt leírt gyógyászati készítményeket.

A találmány szerinti topikális készítményekben a gombaelle-



nes szer - különösen a terbinafin - jellemzően a teljes készítmény 0,1-10%, főleg 0,2-5% és különösen 0,5-2% mennyiségében van jelen tömegszázalékban megadva.

A találmány topikális készítményeiben a második szer, például a diklofenak vagy indometacin, jellemzően a teljes készítmény 0,05-10%-ában, főleg 0,1-5% és különösen 0,1-2% mennyiségében van jelen tömegszázalékban megadva. A találmány egy sajátos megvalósítási módját azok a topikális készítmények képezik, melyekben a második szer a teljes készítmény 0,1-0,7%-ában, főleg 0,1-0,5% és különösen 0,1-0,3% mennyiségében van jelen.

Előnyösen a találmány szerinti gyógyászati készítmények a gombaellenes szert és egy második szert is gyógyászatilag hatékony mennyiségben tartalmazzák.

A hatóanyagok napi dózisa különböző tényezőktől függhet, úgymint a nemtől, kortól, testtölegetől és a beteg egyéni állapotától. A topikális gyógyszerkészítmények, például emulziós gélek, krémek vagy kenőcsök formájában egyszer, kétszer vagy háromszor alkalmazhatók naponta. Sűrűbb napi alkalmazás is lehetséges. Tapaszok és kötések is alkalmazhatóak, például naponta egyszer vagy kétszer.

A találmány továbbá egy gombaellenes szer, melyet a következőkből álló csoportból választunk ki: terbinafin, naftifin, butenafin, bifonazol, klotrimazol, ekonazol, izokonazol, ketokonazol, mikonazol, oxikonazol, szertakonazol, szulkonazol, tiokonazol, tolnaftát, terkonazol, amorolfín, ciklopirox és undecilénsav és az említett vegyületek bármelyikének topikálisan elfogadható sói, és egy a következőkből álló csoportból kiválasztott második szer: diklofenak, indometacin, flufenaminsav,



nifluminsav, flurbiprofén, ibuprofén, szulfaszalazin és piroxikám és az említett vegyületek topikálisan elfogadható sói alkalmazására vonatkozik gombafertőzések, különösen dermatofiták által okozott dermatomikózisok kezelésére (szolgáló topikális beadásra kialakított gyógyszerkészítmény előállítására).

Továbbá a találmány gombafertőzések kezelési eljárására vonatkozik, mely során egy emlősnek, akinek erre szüksége van, topikálisan egy következőket tartalmazó keverék terápiásan hatásos mennyiségét adjuk be: egy következőkből álló csoportból kiválasztott gombaellenes szer: terbinafin, naftifin, butenafin, bifonazol, klotrimazol, ekonazol, izokonazol, ketokonazol, mikonazol, oxikonazol, szertakonazol, szulkonazol, tiokonazol, tolnaftát, terkonazol, amorolfín, ciklopirox és undecilénsav - különösen terbinafin -, és az említett vegyületek bármelyikének topikálisan elfogadható sói, és egy a következőkből álló csoportból kiválasztott második szer: diklofenak, indometacin, flufenaminsav, nifluminsav, flurbiprofén, ibuprofén, szulfaszalazin és piroxikám - különösen diklofenak vagy indometacin -, és az említett vegyületek topikálisan elfogadható sói; melyet legalább egy topikálisan elfogadható hordozóval együtt adunk be.

A topikális beadásra alkalmas gyógyszerkészítmények például krémek, lemosószerek, kenőcsök, mikroemulziók, zsíros krémek, gélek, habosított gélek, emulziós gélek, körömlakkok (védőlakkok), samponok, paszták, habok, tinktúrák, oldatok, tapaszok, kötések és transzdermális terápiás rendszerek; előnyösek az emulziós gélek, gélek, habosított gélek, krémek, lemosószerek, oldatok, samponok és körömlakkok. Az ilyen topikális gyógyszer-



készítmények előállítására és összetétele jól ismert a szakterületen (lásd például a WO 98/00168 A1 számú nemzetközi közzétételi iratot, 8-15. oldal, vagy az 5 681 849 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírást).

A találmány egy sajátos megvalósítási módjában olyan topikális készítményeket biztosítunk, ahol a készítmény hatóanyagait lényegében úgy különítjük el egymástól, hogy különböző fázisokban oldjuk fel oly módon, hogy a két fázis közötti kölcsönhatás minimális legyen. Ezt lényegében az akadályozza meg, hogy sók képződnek a gombaellenes szer, például terbinafin, és a második szer, például diklofenak vagy indometacin között. Ezáltal jellemzően a gombaellenes szer, például terbinafin egy olajos fázisban oldódik fel vagy szuszpendálódik, míg a második szer, például a diklofenak vagy indometacin egy vizes fázisban oldódik fel vagy szuszpendálódik.

A találmány ezért továbbá egy emulzió formájában lévő topikális beadásra kialakított gyógyászati készítményre vonatkozik, mely tartalmaz egy olajos fázist, mely gombaellenes szert - melyet a korábbiakban és későbbiekben határozzunk meg, különösen terbinafint - vagy egy topikálisan elfogadható sóját tartalmazza, és egy vizes fázist, mely tartalmaz vizet, egy vagy több oldószert, melyet a következő csoportból választunk ki: 1-4 szénatomos alkanolok, poli[hidroxi-(2-5 szénatomos alkán)]-ok és poli[(2-5 szénatomos alkilén)-glikol]-ok, - különösen egy 1-4 szénatomos alkanol -, egy vízben oldódó vagy vízben elegyíthető nem ionos felületaktív anyag, ahol anionos felületaktív anyag nincs jelen, és egy második szert - ahogy korábban és a továbbiakban meghatározzuk, különösen diklofenakot vagy indometacint,

és különösen diklofenakot- vagy egy topikálisan elfogadható sóját.

A kialakított emulziók például gélek vagy folyékony emulziók, és ezek a hatóanyagokat oldott vagy szuszpendált alakban tartalmazhatják.

Az olajos fázis esetében bármilyen topikálisan elfogadható olajat vagy lipidet alkalmazhatunk (lásd például a 4 917 886 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban a 4-5. hasábkban említett „zsíros fázis alkotórészeket”). Előnyben részesítjük az izopropil-mirisztátot vagy kókuszdió kaprilát/kaprátot (12-18 szénatomszámú zsíralkoholok kaprilsav/kaprónsav észtereinek elegye) és a vizes paraffint. Az olajos fázis például a teljes készítményre számolva 2-40 tömeg%, előnyösen 2-30 tömeg%, előnyösebben 2-15 tömeg%, különösen 4-10 tömeg% mennyiségben van jelen. A terbinafin komponens és az olajos fázis tömegaránya jellemzően 1:3-tól 1:40-ig terjed, előnyösen 1:4 és 1:20 közötti.

A gombaellenes komponens -különösen terbinafin - és a második szer komponens -különösen diklofenak vagy indometacin, és különösen diklofenak - tömegaránya jellemzően 1:0,05 és 1:5 közötti, és előnyösen 1: 0,1 és 1:2 közötti.

Előnyösen az említett emulzióban a víz mennyisége a teljes készítmény 50-85 tömeg%-a. Előnyösen a rövidszénláncú alkanol mennyisége a teljes készítmény 35 tömeg%-a. Az 1-4 szénatomszámú alkanol előnyösen egy fiziológiailag elfogadható 1-4 szénatomszámú alkanol, például izopropanol vagy előnyösen etanol. A poli[hidroxi-(2-5 szénatomos alkán)]-ok legalább két hidroxi-csoporttal, előnyösen 2, 3 vagy 4, és különösen 2 vagy 3



hidroxi-csoporttal rendelkeznek. 2-5 szénatomos alkánként előnyösök a 2-4 szénatomos alkánok és különösen az etán vagy propán. Előnyös poli-hidroxi-(2-5 szénatomos alkán)-ok a glicerin, etilén-glikol és propilén-glikol. A poli[(2-5 szénatomos alkilén)-glikol] például a poli(etilén-glikol) vagy poli(propilén-glikol), mindkettő molekulatömege jellemzően 200-120 000, előnyösen 250-6000 és különösen 300-1500.

Példák a vízben oldódó vagy vízben elegyedő nem ionos felületaktív anyagokra: (a) egy természetes vagy hidrogénezett ricinusolaj és etilén-oxid reakciótermékei, például különböző tenzidek, melyek Cremophor, úgymint Cremophor RH40, Cremophor RH60 vagy Cremophor EL márkaneven szerezhetők be. Ebben a kategóriában szintén megfelelőek a Nikkol, például Nikkol HCO-60 márkaneven beszerezhető tenzidek. (b) Poli(oxi-etilén)-szorbitán-zsírsav-észterek vagy poliszorbátok, például melyek ismert típusúak és Tween és Armoran, mint például Tween 20 [poli(oxi-etilén(20))-szorbitán-monolaurát], Tween 40, 60, 65, 80, 85, 21, 61, vagy 81 márkanevek alatt szerezhetők be. (c) poli(oxi-etilén)-zsírsav-észterek, például a poli(oxi-etilén)-sztearinsav-észterek, mint például amik ismertek és Myrj márkaneven szerezhetőek be, vagy poli(oxi-etilén)-glicerin-zsírsav-észterek, például Cetiol HE (= PEG-7-gliceril-kokoát). (d) Poli(oxi-etilén)-poli(oxi-propilén) kopolimerek, például azok kopolimerjei, melyek ismertek és Pluronic és Emkalyx márkaneven beszerezhetőek (e) Poli(oxi-etilén)-zsíralkohol-éterek, például poli(oxi-etilén)-sztearil-éter, -oleil-éter vagy -cetil-éter, például az ismert típusúak és Brij, például Brij 78 vagy 96 és Cetomacrogol 1000 márkaneveken a kereskedelemben kaphatóak. (f)



Szorbitán-monozsírsav-észterek, például szorbitán-monolaurát (Span 20).

További hagyományos kötőanyagok az említett emulziókban - valamint a találmány szerinti topikális készítményekben általában -, különösen a sűrítőanyagok, úgymint karbomerek (poliakrilsav származékok), melyek ismertek és Carbopol, például Carbopol 974, 980 vagy 1342 márkanéven vásárolhatók meg.

Az említett emulziók például egy olyan eljárással állíthatók elő, mely során a gombaellenes szer -különösen terbinafint - és adott esetben további megfelelő kötőanyagokat oldunk fel az olajban az olajos fázist kialakítva. Az utóbbit ezután emulgeálhatjuk a vizes fázissal (mely tartalmaz vizet, egy vagy több a következő csoportból kiválasztott oldószert: 1-4 szénatomos alkanolok, poli[hidroxi-(2-5 szénatomos alkán)]-ok és poli[(2-5 szénatomos alkilén)-glikol]-ok - különösen egy 1-4 szénatomos alkanol-, egy nem ionos felületaktív anyagot, egy második szerkomponenst, például diklofenakot vagy indometacint, és adott esetben további alkalmas kötőanyagokat. Adott esetben a kapott emulziókat végül egy előre elkészített gélkonzentrátumba építjük be, mely a sűrítőanyagot és további alkalmas kötőanyagokat tartalmaz. Ebben az esetben a sűrítőanyagot (karbomert) előnyösen semlegesítjük, mielőtt az emulzióval összekevernénk.

Az említett emulziókban - valamint a találmány szerinti topikális készítményekben általában - a további segédanyagok például a komplexképző szerek, a pH beállítására szolgáló adalékok, antimikrobiális tartósítószer, antioxidánsok, ízesítőanyagok vagy színezőanyagok.

A következő példakkal a találmányt kívánjuk bemutatni.



1. példa: 1% terbinafin-hidrokloridot és 1% diklofenak-nátriumot tartalmazó gélt állítunk elő a következőképpen.

Alkotórészek	Mennyiség (g/100g)
(A) terbinafin-HCl	1,00
(B) diklofenak-nátrium	1,00
(C) nátrium-piroszulfid	0,02
(D) dinátrium-edetát-dihidrát (például Komplexon III)	0,02
(E) propilén-glikol	0,70
(F) hidroxipropil-cellulóz (például Klucel HF)	2,00
(G) poliszorbát 20 (például Tween 20)	2,00
(H) 96 tömeg%-os etanol	35,00
(I) demineralizált víz	100,0-ig

(i) A-t E és H elegyében feloldjuk.

(ii) B-t, C-t, D-t és G-t I-ben feloldjuk.

(iii) (i)-t és (ii)-t szobahőmérsékleten összekeverjük és F-t hozzáadjuk.

2. példa: 1% terbinafen szabad bázist és 0,05% diklofenak-nátriumot tartalmazó emulziós gélt állítunk elő a következő módon

Alkotórészek	Mennyiség (g/100g)
(A) terbinafin szabad bázis	1,00
(B) diklofenak-nátrium	0,50
(C) butil-hidroxi-toluol	0,02
(D) nátrium-hidroxid (pellet)	0,10
(E) benzil-alkohol	0,50
(F) Carbopol 974 P (karbomer) [= akrilsav polimerizátum]	1,00



(G) szorbitán-monolaurát (például Span 20)	1,00
(H) poliszorbát 20 (például Tween 20)	5,00
(I) 96 tömeg%-os etanol	10,00
(J) izopropil-mirisztát	10,00
(K) demineralizált víz	100,0-ig

(i) Az A-t, J-t, E-t, G-t és H-t összekeverjük gyengén melegítve, míg az összes szilárd részecske fel nem oldódik.

(ii) Egy megfelelő edényben vagy feldolgozóegységben, mely egy keverőt és egy homogenizátort tartalmaz, körülbelül a K felét 60-70°C-ra melegítjük, és a B-t feloldjuk benne.

(iii) (i)-t lassan hozzáadjuk (ii)-hez, addig keverve és homogenizálva, míg a megfelelő cseppméretű homogén emulziót megkapjuk. A koncentrált emulziót ezután szobahőmérsékletre hűtjük.

(iv) Egy külön edényben egy karbomer gélalapot készítünk az F karbomert I-ben és a K másik felében diszpergálva és D-vel semlegesítve.

(v) Az (iii) alapemulziót az alapgélhez adjuk, és az egészet szobahőmérsékleten addig keverjük, míg egy homogén emulziós gélt nem kapunk.

3. példa: 1% terbinafin szabad bázist és 0,25% diklofenak-nátriumot tartalmazó emulziós gélt állítunk elő a következő módon:

Alkotórészek	Mennyiség (g/100g)
(A) terbinafin szabad bázis	1,00
(B) diklofenak-nátrium	0,25
(C) izopropanol	20,0
(D) polietilén-glikol 300	3,0
(E) polihidroxí-etilén-cetil-sztearil-éter (pél-	2,0



dául Cetomakrogol 1000)

(F) paraffin olaj, viszkózus]	2,5
(G) kókusz-kaprilát/kaprát (például Cetiol LC)	2,5
(H) Carbopol 974 P	1,0
(I) dietilamin	0,7
(J) nátrium-szulfid	0,1
(K) demineralizált víz	100,0-ig

(i) K egy részében feloldjuk H-t egy rotor-sztátor homogenizátorban.

(ii) A B, I, J és D C-ben felvett oldatát valamint a megmaradt K-t hozzáadjuk, és homogénné oszlatjuk.

(iii) A zsíros fázis kialakításához az E-t, G-t és F-t együtt 75°C-ra felmelegítjük. A-t hozzáadjuk a zsíros fázishoz, és ezután a teljes zsíros fázist lassan hozzáadjuk a korábban kialakított gélhez (ii), és emulgeáljuk.

4. példa: 1% klotrimazolt és 0,5% diklofenak-nátriumot tartalmazó emulziós gélt állítunk elő a következőképpen.

Alkotórészek	Mennyiség (g/100g)
(A) klotrimazol	1,0
(B) diklofenak-nátrium	0,5
(C) izopropil-mirisztát	10,0
(D) poliszorbát 20	5,0
(E) szorbitán-monolaurát	1,0
(F) benzil-alkohol	0,5
(G) Carbopol 974 P	1,0
(H) nátrium-hidroxid	0,1
(I) 96 tömeg%-os etanol	10,0
(J) demineralizált víz	100,0-ig



Az emulziós gélt a 2. példával analóg módon állítjuk elő.

5. példa: 1% terbinafin szabad bázist és 0,1% diklofenak-nátriumot tartalmazó emulziós gélt állítunk elő a következőképpen.

Alkotórészek	Mennyiség (g/100g)
(A) terbinafin szabad bázis	1,00
(B) diklofenak-nátrium	0,1
(C) izopropanol	20,0
(D) propilén-glikol	5,0
(E) Cetomakrogol 1000 (polihidroxi-etilén-cetilsztearil-éter)	2,0
(F) paraffin olaj, viszkózus]	2,5
(G) Cetiol LC (kókusz-kaprilát/kaprát)	2,5
(H) Carbopol 980 (karbomer)	1,4
(I) ammónia (konc., vizes oldat)	1,4
(J) nátrium-szulfid	0,1
(K) demineralizált víz	100,0-ig

Az emulziós gélt a 3. példával analóg módon állítjuk elő.

6. példa: 1% terbinafin szabad bázist és 0,5% indometacin-nátriumot tartalmazó emulziós gélt állítunk elő a következőképpen.

Alkotórészek	Mennyiség (g/100g)
(A) terbinafin szabad bázis	1,0
(B) indometacin-nátrium	0,5
(C) izopropil-mirisztát	10,0
(D) poliszorbát 20	5,0
(E) szorbitán-monolaurát	1,0
(F) benzil-alkohol	0,5



(G) Carbopol 974 P	1,0
(H) nátrium-hidroxid	0,1
(I) etanol	10,0
(J) demineralizált víz	100,0-ig

Az emulziós gélt a 2. példával analóg módon állítjuk elő.

7. példa: 1% terbinafin szabad bázist és 0,5% indometacin-nátriumot tartalmazó emulziós gélt állítunk elő a következőképen.

Alkotórészek	Mennyiség (g/100g)
(A) terbinafin szabad bázis	1,00
(B) indometacin-nátrium	0,1
(C) izopropanol	10,0
(D) propilén-glikol	5,0
(E) Cetomakrogol 1000	2,0
(F) paraffin, folyékony	2,5
(G) Cetiol LC	2,5
(H) Carbopol 974 P	1,4
(I) ammónia (konc., vizes oldat)	1,4
(K) demineralizált víz	100,0-ig

Az emulziós gélt a 3. példával analóg módon állítjuk elő.



Szabadalmi igénypontok

1. Topikális beadásra kialakított gyógyszerkészítmény, mely tartalmaz

egy következőkből álló csoportból kiválasztott gombaellenes szert: terbinafin és topikálisan elfogadható sói, és

egy következőkből álló csoportból kiválasztott második szert: diklofenak, indometacin, és az említett két vegyület topikálisan elfogadható sói,

legalább egy topikálisan elfogadható hordozóval együtt.

2. Az 1. igénypont szerinti készítmény, ahol a gombaellenes szer terbinafin vagy egy topikálisan elfogadható sója, és a második szer diklofenak vagy egy topikálisan elfogadható sója.

3. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti készítmény, mely gombaellenes szerként terbinafint vagy terbinafin-hidrokloridot tartalmaz.

4. Az 1-3. igénypontok bármelyike szerinti készítmény, mely második szerként diklofenakot, diklofenak-nátriumot, diklofenak-káliumot, diklofenak-dietil-ammóniumot vagy diklofenak-epolamint tartalmaz.

5. Az 1-4. igénypontok bármelyike szerinti készítmény, melyben a gombaellenes szer a teljes készítményre számolva 0,1-10 tömeg%-ban, és a második szer 0,05-10 tömeg%-ban van jelen.

6. Az 1-4. igénypontok bármelyike szerinti készítmény, melyben a gombaellenes szer a teljes készítményre számolva 0,5-2 tömeg%-ban, és a második szer 0,1-2 tömeg%-ban van jelen.

7. Az 1-6. igénypontok bármelyike szerinti készítmény, mely egy emulziós gél, gél, habosított gél, krém, lemosószer vagy ol-

dat, sampon vagy körömlakk formájú.

8. Az 1-6. igénypontok bármelyike szerinti készítmény, mely emulzió formájú, ami tartalmaz egy olajos fázist, mely tartalmaz egy az említett igénypontban meghatározott gombaellenes szert, és egy vizes fázist, mely vizet egy vagy több a következőkből álló csoportból kiválasztott oldószert: 1-4 szénatomos alkanolok, poli[hidroxi-(2-5 szénatomos alkán)]-ok és poli[(2-5 szénatomos alkán)-glikol]-okat, egy vízben oldódó vagy vízzel elegyedő nem ionos felületaktív anyagot, ahol anionos felületaktív anyag nincs jelen, és egy az említett igénypontban meghatározott második szert.

9. A 8. igénypont szerinti készítmény, ahol az olajos fázis tartalmaz egy következőkből álló csoportból kiválasztott gombaellenes szert: terbinafin és topikálisan elfogadható sói, és a vizes fázis vizet, egy 1-4 szénatomos alkanolt, egy vízben oldódó vagy vízzel elegyedő nem ionos felületaktív anyagot tartalmaz, ahol anionos felületaktív anyag nincs jelen, és egy következőkből álló csoportból kiválasztott második szert: diklofenak, indometacin és az említett két vegyület bármelyikének topikálisan elfogadható sói.

10. A 9. igénypont szerinti készítmény, ahol a második szer diklofenak vagy topikálisan elfogadható sója.

11. A 8-10. igénypontok bármelyike szerinti készítmény, ahol az olajos fázist kialakító olaj izopropil-mirisztát vagy kókuszkaprilát/kaprát és folyékony paraffin elegye.

12. A 8-11. igénypontok bármelyike szerinti készítmény, ahol a gombaellenes szer és az olajos fázist kialakító olaj tömegaránya 1:3 és 1:40 közötti.

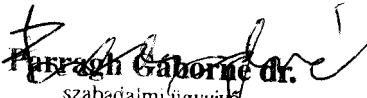


13. A 8-11. igénypontok bármelyike szerinti készítmény, ahol a gombaellenes szer és a második szer tömegaránya 1:0,05 és 1:5 közötti.

14. Egy gombaellenes szer, melyet a következőkből álló csoportból választunk ki: terbinafin és topikálisan elfogadható sói, és egy a következőkből álló csoportból kiválasztott második szer: diklofenak, indometacin, és az említett két vegyület bármelyikének topikálisan elfogadható sói alkalmazása gombafertőzések, különösen dermatofiták által okozott dermatomikózisok kezelésére (szolgáló topikális beadásra kialakított gyógyszerkészítmény előállítására).

15. A 14. igénypont szerinti alkalmazás, ahol az előállított gyógyszerkészítmény dermatofiták leküzdésére használható.

A meghatalmazott:


Parragh Gábor dr.
szabadalmi ügyvivő
az S.B.G. & K. Szabadalmi Ügyvivői Iroda
tagja
H-1042 Budapest, Andrássy út 113.
Telefon: 461-1000 Fax: 461-1099

rapi melléklet
9