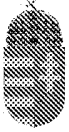




HU000228788B1

(19) **HU**(11) Lajstromszám: **228 788**(13) **B1****MAGYARORSZÁG**
Szellemi Tulajdon Nemzeti Hivatala

SZABADALMI LEÍRÁS

(21) A bejelentés ügyszáma: **P 03 00135**(22) A bejelentés napja: **2001. 02. 28.**(40) A közzététel napja: **2003. 06. 30.**(45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi
Közlöny és Védjegyértesítőben: **2013. 05. 28.**(51) Int. Cl.: **A61K 45/06** (2006.01)**A61P 31/02** (2006.01)**A61P 31/10** (2006.01)

(86) A nemzetközi (PCT) bejelentési szám:

PCT/EP 01/02236

(87) A nemzetközi közzétételi szám:

WO 0166145

(30) Elsőbbségi adatok: 100 11 081.9 2000. 03. 09. DE	(73) Jogosult(ak): Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, Frankfurt/Main (DE)
(72) Feltaláló(k): Kraemer, Karl Theodor, Langen (DE) Bohn, Manfred, Hofheim/Taunus (DE)	(74) Képvisező: Olchváry Gézané, DANUBIA Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft., Budapest

(54) **Fertőzés elleni hatóanyag kombináció és topikális alkalmazása láb- és kézkörmön előforduló gombás fertőzések kezelésére**

(57) Kivonat

A találmány tárgya készítmény, amely egy vízoldható filmképzőt és egy következőkből álló hatóanyag kombinációt tartalmaz: az Itraconazol, Terbinafin és Fluconazol és/vagy valamely fiziológiásan elfogadható sója közül legalább egy antimykotikum és a Ciclopirox, 6-(2,4,4-trimetilpentil)-1- hidroxil-4-metil-2-(1H)-piridon, Amorfolin és Butenafin és/vagy valamely fiziológiásan elfogadható sója közül legalább egy antimykotikum vagy az említett antimykotikumok vagy sóik közül többnek a keveréke.

DANUBIA Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.

Budapest

NYOMDAPÉLDÁNY

Fertőzés elleni hatóanyag kombináció és topikális alkalmazása láb- és kézkörmön előforduló gombás fertőzések kezelésére

A találmány fertőzés elleni hatóanyag kombinációra és ennek topikális alkalmazására vonatkozik láb- és kézkörmön előforduló gombás betegségek kezelésére.

A kéz- és lábkörmökön a gombás megbetegedések (Onychomykosen) világszerte igen elterjedtek. Éppen a nagy ipari fejlettségű területeken jelentenek ezek a betegségek krónikus és az egyéni kezeléseknél ellenálló eseteket. Az Onychomykosen a leggyakoribb köröm megbetegedések 40%-ig terjedő részét teszik ki. A technika állása szerint az Onychomykosen megbetegedések gyakorisága 2,8-8,4%. A köröm gombásodás napjainkban kb. 30%-a az összes dermatomykosen betegségeknek. Az epidemiológiai vizsgálatokból kitűnik, hogy a Tinea pedis betegek 20-30%-ánál szintén Onychomykose mutatható ki.

Számos betegnél, különösen hogy ha az Onychomykose fertőzés a körmökön jelentősen látható, szociális érintkezéseikben korlátozottnak érzik magukat. Továbbá, a betegség következtében korlátozódhat a betegek taktilitása, motilitása és manuális készségeik. A kezelést szükségessé teszi az a tény is, hogy a köröm fertőzése esetén ez mint a fertőzések kiindulása,

a bőr további részeire is áttérjedhet. Továbbá, a fertőzés veszélye egyre nagyobb népességet érint.

Már a 90-es évek kezdete óta számos kezelési módszert fejlesztettek ki az Onychomykose kezelésére. Ezek egyrészt új, szisztémás hatású antimykotikumok; például ilyen az Itraconazol (US 4 267 179); (E)-N-(6,6-dimetil-2-heptén-4-in-il)-N-metil-1-naftalin-metánamin, amelyet Terbinafin-ként is jelölnek, valamint az α -(2,4-difluorfenil)- α -(1H-1,2,4-triazol-1-il-metil)-1H-1,2,4-triazol-1-etanol, amely Fluconazol néven ismert, de ezek közé tartoznak a topikálisan alkalmazható lakkbevonatok is, amelyek az Onychomykosen fertőzések kezelésére ígéretesnek tűnnek.

A tapasztalatok szerint a szisztémás kezelési eljárások jelentős, nem kívánatos, sokszor életveszélyes mellékhatásokat váltanak ki, mivel a hatóanyag a vérkeringésen keresztül jut el a fertőzés helyére.

Mellékhatás és más gyógyszerekkel való kölcsönhatás sok idősebb, több betegségben szenvedő beteg esetén előre programozható. A szisztémás antimykotikumok ezen túlmenően további nem kívánatos kísérő hatással is rendelkeznek, ilyenek a kezelhető kórokozók spektrumában mutatkozó rés, vagy részlegesen bizonytalan reszorpció.

Az utóbbi időben különböző kísérleteket végeztek antimykotikum-tartalmú lakkbevonatokkal szisztémás Itraconazol, illetve Terbinafin kezeléssel kombinálva Onychomykose fertőzésben szenvedő betegeknél. Az eredmények azt mutatták, hogy a súlyos Onychomykose fertőzések esetén a topikális lakkbevonatok és a szisztémás Itraconazol

vagy Terbinafin adagolás kombinációja eredményeit tekintve jelentősen felülmúlta a csak Itraconazol-lal és Terbinafin-nal végzett terápiát. Az eddigi eredmények arra utalnak, hogy a szisztémás kezeléssel mutatkozó kudarcok a topikálisan hatásos antimykotikum-tartalmú lakkbevonatok és szisztémás hatású antimykotikumok kombinációjának alkalmazásával jelentős mértékben csökkenthető.

A topikális és szisztémás antimykotikum kombinációkkal való kezelés hátránya a szisztémás terhelés az összes ezzel összefüggő negatív hatásokkal, amelyek a betegeket ennél a kezelési stratégiánál is terhelik. Egy további fontos hátránya, hogy kevés az antimykotikum szisztémás mennyisége, amely a láb- vagy kézkörmöket eléri. Továbbá, eddig csak igen költséges és drasztikus módszerekkel sikerült a szisztémás antimykotikum Itraconazol-t terápiásan hatásos koncentrációban topikálisan a láb- vagy kézkörmökre juttatni (WO 96/19186).

Jelen találmányunk célja olyan készítmény biztosítása, amelyek az Onychomykose fertőzések topikális/szisztémás kombinációs terápiával való kezelésénél fellépő hátrányokat nem mutatják. Szemben azzal a fennálló műszaki előítélettel, hogy a szisztémás hatású antimykotikumok, így az Itraconazol, topikális alkalmazáskor csak a köröm keratin kénhidjainak feloldása és elegendő mennyiségű karbamid adagolásával képesek a körömbe behatolni (WO 96/19186), meglepetésszerűen azt találtuk, hogy egy topikális és egy szisztémás antimykotikum kombinációjának egy lakkbevonatban topikálisan történő felvitelével, a fentiekben említett intézkedések és adalékok alkalmazása nélkül, lehetővé válik a terápiásan hatásos koncentráci-

ót a körömbe bejuttatni. Továbbá, a betegeknél, akiket szisztémás antimykotikummal kezeltünk, az antimykotikumok a láb- és kézkörmökben csak csekély koncentrációban mutathatók ki.

A fentiek alapján a találmányunk gyógyszerkészítményekre vonatkozik, amelyek egy topikus és egy szisztémás antimykotikum kombinációját tartalmazzák fiziológiásan elfogadható lakkbevonatban.

A találmány tárgya előnyösen egy gyógyszerkészítmény, amely egy vízben oldhatatlan filmképző anyagban az Itraconazol, Terbinafin és Fluconazol és/vagy valamely fiziológiásan elfogadható sói szisztémás antimykotikumok közül legalább egyet és a Ciclopirox, 6-(2,4,4-trimetilpentil)-1-hidroxi-4-metil-2-(1H)-piridon, Amorolfín és Butenafin és/vagy fiziológiásan elfogadható sói topikális antimykotikumok közül legalább egyet vagy több fentiekben említett antimykotikum keverékét tartalmazza.

Előnyösek azok a gyógyszerkészítmények, amelyek Ciclopirox-ot (amelyet 6-ciklohexil-1-hidroxi-4-metil-2-(1H)-piridonként is neveznek) és Itraconazol-t vagy Butenafin-hidrokloridot és Fluconazol-t vagy Ciclopirox-ot és Fluconazol-t vagy Amorolfín-hidrokloridot és Terbinafin-hidrokloridot tartalmaznak antimykotikumként.

A fentiekben említett topikális és szisztémás antimykotikumokat szabad formájukban vagy fiziológiásan elfogadható sói formájában egyaránt alkalmazhatjuk. Sók esetében különösen a szerves bázisokkal alkotott sók jönnek számításba, ilyenek például a nem- vagy nehezen illékony bázisok, például a kis molekulatömegű alkanolaminok, így etanolamin,

dietanolamin, N-etiletanolamin, N-metil-dietanolamin, trietanolamin, dimetilamin-etanol, 2-amino-2-metil-n-propanol, dimetilaminopropanol, 2-amino-2-metil-propándiol, triizopropanolamin. További nehezen illékony bázisként említjük még a következőket: etiléndiamin, hexametiléndiamin, morfolin, piperidin, piperazin, ciklohexilamin, tributilamin, dodecilamin, N,N-dimetil-dodecilamin, sztearilamin, oleilamin, benzilamin, dibenzilamin, N-etilbenzilamin, dimetilsztearilamin, N-metilmorfolin, N-metilpiperazin, 4-metilciklohexilamin, N-hidroxietyl-morfolin. Kvaterner ammónium-hidroxid sók szintén alkalmazhatók, ilyenek a trimetilbenzil-ammónium-hidroxid, tetrametilammónium-hidroxid vagy tetraetilammónium-hidroxid, továbbá guanidín vagy ennek származékai, különösen alkilezett származékai. Lehetséges továbbá sóképzőként kis molekulájú alkilaminokat, így metilamint, etilamint vagy trietilamint is alkalmazni. A szervetlen kationokkal alkotott sók is felhasználhatók, ilyenek például az alkálifém sók, különösen nátrium, kálium vagy ammónium sók, különösen előnyösek a hidrokloridok, földalkálifém sók, magnézium és kalcium sók, továbbá a 2-4 értékű kationokkal alkotott sók, különösen a cink, alumínium vagy cirkónium sók.

A találmány vonatkozik továbbá a topikális és szisztémás antimykotikumból álló kombináció fiziológiásan elfogadható lakkbevonatban történő alkalmazására, topikális gyógyszerkészítmények előállítására, láb- és kézkörmök gombás megbetegedéseinek profilaktikus és terápiás kezelésénél való felhasználásra.

A találmány vonatkozik továbbá egy vízben oldhatatlan filmképzőanyag, legalább egy szisztémás antimykotikum az Itaconazol, Terbinafin és Fluconazol és/vagy fiziológiásan elfogadható sói és legalább egy topikális antimykotikum a Ciclopirox, 6-(2,4,4-trimetilpentil)-1-hidroxi-4-metil-2-(1H)-piridin, Amorolfín és Butenafin és/vagy ezek valamely fiziológiásan elfogadható sói vagy több említett antimykotikum vagy sója keverékének alkalmazására topikális gyógyszerkészítmények előállítására, amelyek alkalmasak láb- és kézköröm gombás fertőzéseinek profilaktikus és terápia kezelésére.

A találmány szerinti lakk készítményekben a topikális és szisztémás hatóanyagok mennyisége függ az adott hatóanyagok szerkezetétől, ezek lakkfilmből történő felszabadulásától, a körömbe történő behatolási képességeiktől, valamint a gombaelenes tulajdonságaiktól.

Az Onychomykose fertőzések kezelésére szolgáló találmány szerinti gyógyszerkészítményekben, amelyeket körömlakkként alkalmazunk, valamint az oldószert tartalmazó felhasználási formákban a topikális hatóanyag mennyisége általában 0,25-20 tömeg%, előnyösen 2-15 tömeg%. A szisztémás hatóanyag mennyisége általában 0,05-10 tömeg%, előnyösen 0,1-5 tömeg%.

A találmány szerinti körömlakk az oldószerben vagy az oldószerkeverékben oldott hatóanyagon kívül, mint fontos alkotón kívül még egy vagy több filmképzőanyagot is tartalmaz, amelyek a készítmény száradása után a körömfelületen vízben oldhatatlan filmet alakítanak ki.

Filmképzőként például a következők alkalmazhatók: cellulóz-nitrát vagy fiziológiásan elfogadható polimerizátum bázisú anyagok, amelyek például a kozmetika területén szokásosak, előnyösen cellulóz-nitráttal keverékben. Említjük például a következőket: poli(vinil-acetát) vagy részlegesen elszappanosított poli(vinil-acetát), vinil-acetátból egyrészt, másrészt akrilsavból vagy krotonsavból vagy maleinsav-monoalkil-észterből álló keverék polimerizátumok, egyrészt vinilacetátból és másrészt krotonsavból és vinilneodekanoátból vagy krotonsavból és vinilpropionátból álló terner keverék polimerizátumok, metilvinil-éterből és maleinsavmonoalkil-észterből, különösen maleinsavmonobutil-észterből álló keverék polimerizátumok, zsírsavvinil-észterből és akrilsavból vagy metakrilsavból álló keverék polimerizátumok, N-vinilpirrolidonból, metakrilsavból és metakrilsavalkil-észterből álló keverék polimerizátumok, akrilsavból és metakrilsavból vagy akrilsavalkil-észterből vagy metakrilsavalkil-észterből, poli(vinil-acetátból) és poli(vinil-butirátból), alkil-szubsztituált poli-N-vinilpirrolidonból álló keverék polimerizátumok, olefinekből és maleinsavanhidridből álló keverék polimerizátumok alkil-észterei, és akrilsav és kolofonium reakcióterméke alkil-észtere. Az észterekben az alkilcsoport általában rövid szénláncú és leginkább nem több, mint 4 szénatomos.

Előnyösek azok a készítmények, amelyekben a vízben oldhatatlan filmképző etilakrilát-metilmetakrilát-trimetilammóniumetilmetakrilát-klorid kopolimerizátum, akril- és metakrilsav-észter keverék polimerizátum, amely metakrilsav-észter trimetilammóniummetakrilát-kloridot tartalmaz,

metilvinil-éter és maleinsavmonobutil-észter keverék polimerizátum, poli(vinil-butirál) és cellulóznitrát kopolimerizátum vagy metakrilsav és etilakrilát kopolimer.

Fiziológiásan elfogadható oldószerként a kozmetika területén szokásos anyagok jöhetnek számításba, ilyenek például a következők: szénhidrogének, halogénezett szénhidrogének, alkoholok, éterek, ketonok és észterek, különösen egyértékű alkoholok ecetsav-észterei, így etil- vagy butil-acetát, adott esetben aromás szénhidrogénekkel így toluollal és/vagy alkoholokkal, így etanollal vagy izopropanollal keverékben.

Az oldószer kombináció ismert módon meghatározó jelentőségű a száradási időre, a kenhetőségre és más egyéb fontos lakk, illetve lakkfilm tulajdonságokra. Az oldószerkeverék előnyösen egy alacsony forráspontú (forráspont 100°C értékig) és egy közepes forráspontú (a forráspont 150°C értékig) keveréke adott esetben kis mennyiségű magas forráspontú oldószerrel (forráspont 200°C értékig).

A találmány szerinti körömlakkok tartalmazhatnak továbbá a kozmetika területén szokásos adalékokat, így például ftalát vagy kámfor bázisú lágyítókat, színező, illetve festék pigmenteket, gyöngyházfényt adó anyagokat, ülepedést gátlókat, szulfonamid gyantákat, szilikátokat, illatanyagokat, nedvesítőszerket, így például nátriumdioktilszulfoszukcinátot, lanolin-származékokat, fényvédőszerket, például 2-hidroxi-4-metoxibenzofenont, antibakteriálisan hatásos anyagokat, továbbá keratolitikus és/vagy keratoplasztikus hatású anyagokat, ilyenek például a karbamid, allantoin, enzimek és szalicilsav.

A színes vagy pigmentált körömlakkok előnye például, hogy a találmány szerinti készítmények a betegek szépség igényeihez igazíthatók és a köröm elváltozások harmadik személy számára nem láthatóak.

A találmány szerinti vízben oldhatatlan körömlakkokat úgy állítjuk elő, hogy a fiziológiásan elfogadható körömlakkot oldott formában az antimykotikumokkal elkeverjük és a készítményt a továbbiakban, ha szükséges, tovább feldolgozzuk.

A találmány szerinti készítményekben az antimykotikumok mennyisége a nem illékony alkotókra, azaz a filmképzők, az adott esetben jelenlévő pigmentek, lágyítók és más, nem illékony adalékok, valamint az alkalmazott hatásos antimykotikum összegére vonatkoztatva, általában 2-80 tömeg%, előnyösen 10-60 tömeg%, különösen 20-40 tömeg%.

A találmány szerinti lakkbevonatokkal az Onychomykose fertőzések hatásosan gyógyíthatók a gyógyszerek közti reakciók és a szisztémás mellékhatások nélkül. Tekintve az eddigi terápiás tapasztalatokat, ez egy igen fontos felismerés. Egy további előnye a lényegében rövid kezelési idő a találmány szerinti készítménnyel. Ez különösen kitűnik a topikális alkalmazás után a körömbe lévő nagyobb szisztémás antimykotikum koncentrációkból.

A találmány szerinti gyógyszerkészítmények alkalmasak profilaktikus felhasználásra is Onychomykose fertőzések ellen, amikor is a körömbe egy megfelelő hatóanyag tárolást tudunk biztosítani, így egy gombás szennyezés esetén nem jön létre a gombák által okozott köröm megbetegedés. A profilaktikus céllal felhasznált gyógyszerkészítmények kisebb mennyiségű ter-

piás antimykotikumot tartalmaznak. Előnyös az Onychomykose gombák esetében profilaktikusan felhasznált körömlakk formájú gyógyszerkészítményekben, az oldószertartalmú kiviteli formáknál is, ha a hatóanyag mennyiség 0,25-4 tömeg%, előnyösen 1-4 tömeg%. A szisztémás hatóanyag mennyiség általában 0,05-3 tömeg%, előnyösen 0,1-1 tömeg%. Viszonyítva a szisztémás monoterápiához, a megfelelő hatóanyag tároláshoz jelentősen kisebb mennyiségű anyag szükséges.

A találmány oltalmi körébe tartozik a találmány szerinti készítmények kozmetikai célú alkalmazása is.

A találmányt közelebbről a következő, nem korlátozó példákkal mutatjuk be. Hacsak másképpen nem jelöljük, a megadott mennyiségek tömegre vonatkoztatott adatok.

1. példa

Amorolfín-hidroklorid	5,0%
Terbinafin-hidroklorid	2,5%
Akril- és metakrilsav-észter keverék polimerizátumok trimetilammónium- metilmetakrilát-klorid tartalommal (például Eudragit RL 100)	20,0%
Izopropil-mirisztát	2,5%
Izopropil-alkohol	70,0%

2. példa

Butenafin-hidroklorid	5,0%
Fluconazol	5,0%
Metilvinil-éterből és maleinsav-	

monobutil-észterből nyert keverék	
polimerizátum	25,0%
Etanol 96%	65,0%

3. példa

Ciclopirox	8,0%
Itraconazol	0,5%
Izopropil-mirisztát	5,0%
1,2-Propilén-glikol	4,0%
Metilvinil-éterből és maleinsav- monobutil-észterből nyert keverék	
polimerizátum	7,5%
Etil-acetát	25,0%
Izopropil-alkohol	50,0%

4. példa

Ciclopirox	7,5%
Fluconazol	5,0%
Metilvinil-éterből és maleinsav- monobutil-észterből nyert keverék	
polimerizátum	15,0%
Etil-acetát	30,0%
Etanol 96%	42,5%

5. példa

A hatóanyag kombináció mennyiségét a találmány szerinti készítmény kísérleti személyek körömre történő felvitele után,

a köröm leeső, levágott részének extrahálásával, HPLC mérésekkel határozzuk meg.

6 hét elteltével heti kétszeri kezelés után a 3. példa szerinti készítmény esetén a következő értékeket kaptuk:

Itraconazol	800 µg/g köröm
Ciclopirox	140 µg/g köröm

Napi 100 mg Itraconazol 3 hónapon át történő adagolása után a technika állása szerint az Itraconazol koncentráció a distális körömlemezekben 100 ng/g köröm értékű.

Ebből kitűnik, hogy a találmány szerinti készítmény esetén rövid idő alatt is közel nyolcszoros Itraconazol koncentráció mutatható ki a körömben, mint a szisztémás kezelés esetén.

6. példa

Heti kétszeri 2 hetes kezelés után a 4. példa szerinti készítmény esetén a következő értékeket kaptuk:

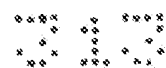
Fluconazol	17 µg/g köröm
Ciclopirox	92 µg/g köröm

Szabadalmi igénypontok

1. Készítmény, amely egy vízoldható filmképzőt és egy következőkből álló hatóanyag kombinációt tartalmaz: az Itraconazol, Terbinafin és Fluconazol és/vagy valamely fiziológiásan elfogadható sója közül legalább egy antimykotikum és a Ciclopirox, 6-(2,4,4-trimetilpentil)-1-hidroxi-4-metil-2-(1H)-piridon, Amorfolin és Butenafin és/vagy valamely fiziológiásan elfogadható sója közül legalább egy antimykotikum vagy az említett antimykotikumok vagy sóik közül többnek a keveréke.

2. Az 1. igénypont szerinti készítmény, amely antimykotikumként Ciclopiroxot és Itraconazolt, vagy Butenafin-hidrokloridot és Fluconazolt vagy Ciclopiroxot és Fluconazolt vagy Amorolfin-hidrokloridot és Terbinafin-hidrokloridot tartalmaz.

3. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti készítmény, amely filmképzőként fiziológiásan elfogadható lakkbevonatot tartalmaz, amely valamely következő anyag: cellulóz-nitrát, poli(vinil-acetát) és részlegesen elszappanosított poli(vinil-acetát), egyrészt vinil-acetátból másrészt akrilsavból vagy krotonsavból vagy maleinsav-monoalkil-észterből álló keverék polimerizátum, egyrészt vinilacetátból másrészt krotonsavból és vinilneodekanoátból vagy krotonsavból és vinilpropionátból álló keverék polimerizátum, metilvinil-éterből és maleinsavmonoalkil-észterből, különösen maleinsavmonobutil-észterből álló keverék polimerizátum, zsírsavvinil-észterből és akrilsavból vagy metakrilsavból álló keverék polimerizátum, N-vinilpirrolidonból, metakrilsavból és metakrilsavalkil-észterből, álló keverék polimerizátum, akrilsavból és metakril-



savból vagy akrilsavalkil-észterből vagy metakrilsavalkil-észterből, poli(vinil-acetát)-ból és poli(vinil-butirát)-ból, alkil-szubsztituált poli-N-vinilpirrolidonból álló keverék polimerizátum, olefinekből és maleinsavanhidridből álló keverék polimerizátum és kolofonium és akrilsav reakciótermékének alkil-észtere, ahol az észterek alkilcsoportja általában rövid szénláncú nem több mint 4 szénatomot tartalmaz.

4. A 3. igénypont szerinti készítmény, amelyben a vízben oldhatatlan filmképző valamely következő anyag: etilakrilát-metilmetakrilát-trimetilammónioetilmetakrilát-klorid kopolimerizátum, akril- és metakrilsav-észter keverék polimerizátum, amely trimetilammóniumetilmetakrilát-klorid részt tartalmaz, metilvinil-éter és maleinsavmonobutil-észter keverék polimerizátum, poli(vinil-butirárból) és cellulóz-nitrátból álló polimerizátum vagy metakrilsavból és etilakrilátból álló kopolimer.


5. Az 1-4. igénypontok bármelyike szerinti készítmény, amelyben a Ciclopirox, 6-(2,4,4-trimetilpentil)-1-hidroxi-4-metil-2-(1H)-piridon, Amorolfín és Butenafín csoportba tartozó antimykotikum mennyisége 0,25-20 tömeg%, előnyösen 2-15 tömeg% és az Itraconazol, Terbinafín és Fluconazol csoportba tartozó antimykotikum mennyisége 0,05-10 tömeg%, előnyösen 0,1-5 tömeg%.

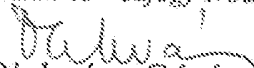
6. Eljárás az 1-5. igénypontok bármelyike szerinti gyógyszerkészítmény előállítására **azzal jellemezve**, hogy a fiziológiásan elfogadható lakkbevonatot oldat formában az antimykotikumokkal elkeverjük és a készítményt szükség szerint tovább feldolgozzuk.

7. Az 1-5 igénypontok bármelyike szerinti készítmény alkalmazása a láb- és kézköröm gombás megbetegedéseinek terápiás profilaktikus és kezelésére szolgáló gyógyszerkészítmények előállítására.

8. Az 1-5. igénypontok bármelyike szerinti vízben oldhatatlan filmképző, az Itraconazol, Terbinafil és Fluconazol és/vagy ezek fiziológiásan elfogadható sója csoportba tartozó legalább egy antimykotikum és a Ciclopirox, 6-(2,4,4-trimetilpentil)-1-hidroxi-4-metil-2-(1H)-piridon, Amorolfin és Butenafin és/vagy ezek fiziológiásan elfogadható sója csoportba tartozó antimykotikum közül legalább egy vagy az említett antimykotikumok vagy sói között több keverékének alkalmazása láb- és kézköröm gombás megbetegedéseinek profilaktikus és terápiás kezelésére alkalmas topikális gyógyszerkészítmények előállítására.

9. Az 1-5. igénypontok bármelyike szerinti készítmény kozmetikai felhasználásra.

Melléklet : 

A meghatalmazott:
DANUBIA
Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.

Olchváry Gézáne
szabadalmi ügyvivő